



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208474

(11) (82)

- (22) Přihlášeno 01 06 78
(21) (PV 7820-79)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 21 02 78
(879381) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 31 12 80
(45) Vydáno 15 04 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/00//
A 61 K 31/43

- (72) Autor vynálezu BARTH WAYNE ERNEST, EAST LYME, CONN. (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby derivátů 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové, konkrétně esterů 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové snadno hydrolyzovatelných in vivo, kteréžto látky jsou užitečné jako antibakteriální činidla a mimoto zvyšují účinnost některých antibiotik beta-laktamového typu proti četným bakteriím produkujícím beta-laktamasu.

Mezi dobře známá a široce používaná antibakteriální činidla náleží tzv. beta-laktamová antibiotika. Tyto sloučeniny se vyznačují přítomností jádra obsahujícího 2-azetidínový (beta-laktamový) kruh, nakondenzovaný na thiazolidínový nebo 1,3-thiazínový kruh. Obsahuje-li toto jádro thiazolidínový kruh, označují se takovéto sloučeniny jako peniciliny, zatímco v případě přítomnosti dihydrothiazínového kruhu jde o cefalosporiny. Jako typické příklady penicilinů běžně používaných v klinické praxi lze uvést benzylpenicilin (penicilin G), fenoxymethylpenicilin (penicilin V), ampicilin a karbenicilin. Jako typické příklady běžných cefalosporinů se uvádějí cefalothin, cefalexin a cefazolin.

I když jsou beta-laktamová antibiotika široce používána a upotřebitelná jako cenná chemoterapeutika, mají nicméně tu hlavní nevýhodu, že určité látky z této skupiny nejsou účinné proti některým mikroorganismům. K rezistenci určitého mikroorganismu na dané beta-laktamové antibiotikum dochází zřejmě proto, že tento mikroorganismus produkuje beta-laktamasu, což je enzym štěpící beta-laktamový kruh penicilinů a cefalosporinů za vzniku produktů nemajících antibakteriální účinnost. Některé látky však mají schopnost inhibovat beta-laktamasu a jestliže se inhibitor beta-laktamasy použije v kombinaci s příslušným penicilinem nebo cefalosporinem, může zvýšit nebo podpořit antibakteriální účinnost penicilinu nebo cefalosporinu proti určitým mikroorganismům. Má se za to, že ke zvýšení antibakteriální účinnosti dochází tehdy, je-li antibakteriální účinnost kombinace látky inhibující beta-laktamasu a beta-laktamového antibiotika podstatně vyšší než součet antibakteriálních účinností individuálních komponent.

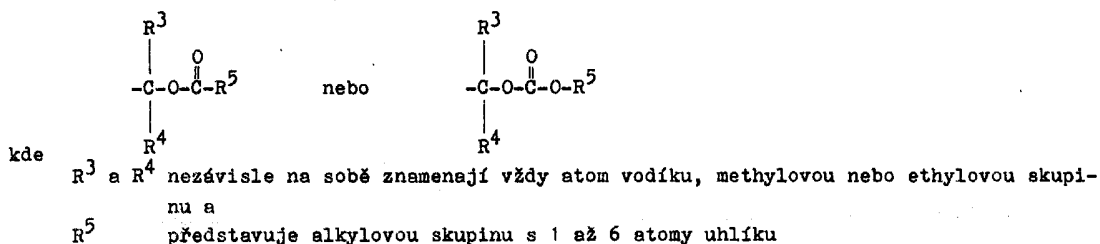
Vynález popisuje určité nové sloučeniny penicilinové řady, které jsou užitečné jako antibakteriální činidla a jsou rovněž silnými inhibitory mikrobiálních beta-laktamů. Jak již bylo uvedeno výše, jsou těmito novými sloučeninami estery 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny snadno hydrolyzovatelné in vivo.

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny obecného vzorce I,

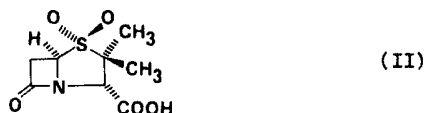


ve kterém

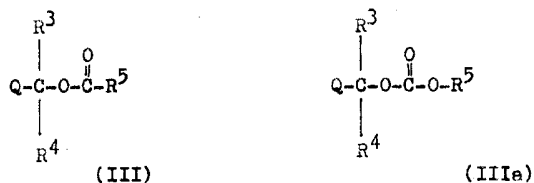
R znamená 3-ftalidylovou skupinu, 4-krotonolaktonylovou skupinu, gama-butyrolakton-4-yllovou skupinu nebo zbytek vzorce



vyznačující se tím, že se sůl 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny vzorce II



nechá reagovat s 2-ftalidylchloridem, 3-ftalidylbromidem, 4-krotonolakton-4-ylchloridem, 4-krotonolakton-4-ylbromidem, gama-butyrolakton-4-ylchloridem, gama-butyrolakton-4-ylbromidem nebo se sloučeninou obecného vzorce III nebo IIIa,



kde

Q znamená halogen a

R³, R⁴ a R⁵ mají shora uvedený význam,

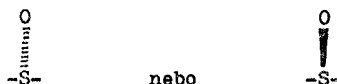
v inertním rozpouštědle při teplotě od 0 do 100 °C.

Atomem halogenu nebo halogenidem se v dané souvislosti míní atomy a deriváty chloru, bromu a jodu. Reakce se účelně provádí tak, že se sůl sloučeniny vzorce II rozpustí ve vhodném polárním organickém rozpouštědle, jako v N,N-dimethylformamidu, a přidá se cca 1-molekviivalent shora zmíněného halogenidu. Po prakticky úplném proběhnutí reakce se produkt izoluje obvyklým způsobem. V daném případě často postačuje jednoduché zředění reakční směsi nadbytkem vody, extrakce produktu organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou a následující odpaření tohoto rozpouštědla.

Jako výchozí soli se při této reakci obvykle používají soli s alkalickými kovy, jako soli sodné a draselné, a soli s terciárními aminy, jako s triethylaminem, N-ethylpiperidinem, N,N-dimethylanilinem a N-methylmorpholinem. Reakce se provádí při teplotě zhruba od 0 do 100 °C, obvykle při teplotě okolo 25 °C. Reakční doba potřebná k úplnému proběhnutí reakce se mění v závislosti na řadě faktorů, jako na koncentraci reakčních složek a na reaktivitě jednotlivých reakčních komponent. Tak pokud jde o halogenderiváty, reagují jodidy rychleji než bromidy, které zase reagují rychleji než chloridy. V případě použití chlorderivátů je někdy výhodné přidat k reakční směsi až 1 molekvivalent jodidu alkalického kovu, čímž se reakce urychlí. Se zřetelem na všechny tyto faktory se reakční doba obvykle pohybuje od 1 do 24 hodin.

Shora zmíněné esterové zbytky snadno hydrolyzovatelné *in vivo* představují netoxické esterové zbytky, které se v krvi nebo tkáni živočicha rychle odštěpují za regenerace odpovídající volné kyseliny, tj. sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku.

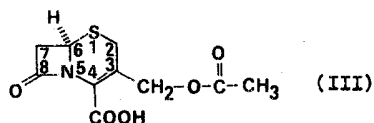
Výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce II, v němž X znamená skupinu



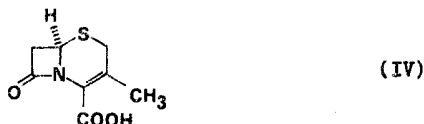
jsou novými sloučeninami a jejich způsob výroby je popsán a chráněn v našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 208 473.

Ve shora uvedených vzorcích se přerušovanou čarou označují substituenty bicyklického jádra, které jsou pod rovinou tohoto jádra. Obvykle se konfigurace takového substituentu označuje jako alfa-konfigurace. Naproti tomu se zesílenou vazbou označují substituenty, které jsou nad rovinou bicyklického jádra, přičemž tato konfigurace se označuje jako beta-konfigurace.

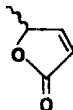
V tomto textu se rovněž hovoří o derivátech cefalosporanové kyseliny, která odpovídá vzorci III



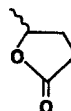
V obecném vzorci III se vodík na uhlíku v poloze 6 nachází pod rovinou bicyklického jádra. Odvozené názvy "deacetoxycefalosporanová kyselina" a "3-deacetoxyethylcefalosporanová kyselina" se používají k označení sloučenin vzorců IV resp. V.



Používané výrazy "4-krotonolaktonylová" a "gamma-butyrolakton-4-yllová" skupina se týká zbytků následujících vzorců VI a VII.



(VI)



(VII)

Zbytek R je takového charakteru, že seskupení $-COOR$ se in vivo snadno štěpí za uvolnění karboxylové skupiny. Symbol R tedy představuje skupinu takového typu, že vystaví-li se sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená esterový zbytek snadno hydrolyzovatelný in vivo, působení krve nebo tkáně savce, vzniká snadno odpovídající sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku. Takovéto skupiny ve významu symbolu R jsou v chemii penicilinů obecně známy. Zbytek ve významu symbolu R má mimoto být takové povahy, že propůjčuje sloučenině obecného vzorce I farmaceuticky upotřebitelné vlastnosti a že při štěpení in vivo umožňuje uvolnění farmaceuticky vhodných fragmentů.

Estery vyráběné způsobem podle vynálezu, jakož i odpovídající volné kyseliny vzniklé z nich hydrolýzou a soli těchto kyselin jsou účinnými antibakteriálními činidly a mohutnými inhibitory mikrobiálních beta-laktamů, a dále zvyšují entibakteriální účinnost beta-laktamových antibiotik (penicilinů a cefalosporinů) proti četným mikroorganismům, zejména těm, které produkují beta-laktamasu.

Četné testy dokládající tuto činnost jsou uvedeny v našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 208 472 kde jsou popsány i způsoby aplikací, lékové formy, dávkování a všechny ostatní aspekty účinnosti a použitelnosti sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, jakož i příslušných volných kyselin a jejich solí.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Infračervená spektra byla měřena v lisovaných tabletkách s bromidem dreselným nebo v nujolu, a absorpční pásy jsou uváděny ve vlnótech (cm^{-1}). NMR-spektra byla měřena při 60 MHz v deuterovaném chloroformu (CDCl_3), perdeuterovaném dimethylsulfoxidu (DMSO-d_6) a v deuteriumoxidu (D_2O), a poloha signálu je vyjadřována v ppm proti tetramethylsilanu nebo sodné soli 2,2-dimethyl-2-silapentan-5-sulfonové kyseliny jako standardu.

P ř í k l a d 1

1,1-Dioxid pivaloyloxymethylesteru penicilanové kyseliny

K roztoku 0,615 g (2,41 mmol) 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se přidá nejprve 0,215 g (2,50 mmol) diisopropylethylaminu a potom 0,365 ml chloromethylesteru kyseliny pivalové. Reakční směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se zředí přidáním ethylesteru octové kyseliny a vody, vrstva organického rozpouštědla se oddělí a promyje se třikrát vodou a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného. Roztok v ethylesteru octové kyseliny se vysuší bezvodým síranem sodným a zahuštěním filtrátu ve vakuu se izoluje 0,700 g sloučeniny, jejíž složení je uvedeno v nadpisu, a to ve formě pevné látky a teplotě tání 103 až 104 °C. NMR-spektrum produktu (v CDCl_3) obsahuje signály při: 1,27 (singlet, 9H), 1,47 (singlet, 3H), 1,62 (singlet, 3H), 3,52 (multiplet, 2H), 4,47 (singlet, 1H), 4,70 (multiplet, 1H), 5,73 (doublet, 1H, $J = 6,0$ Hz) a 5,98 (doublet, $J = 6,0$ Hz).

P ř í k l a d 2

Opakuje se postup podle příkladu 1, s tím rozdílem, že se použitý chlormethylester kyseliny pivalové nahradí ekvimolárním množstvím acetoxymethylchloridu, propionyloxymethylchloridu a hexanoyloxymethylchloridu. Získají se

1,1-dioxid acetoxymethylesteru penicilanové kyseliny, 1,1-dioxid propionyloxymethylesteru penicilanové kyseliny a 1,1-dioxid hexanoyloxymethylesteru penicilanové kyseliny.

P ř í k l a d 3

1,1-Dioxid 3-ftalidylesteru penicilanové kyseliny

K roztoku 0,783 g (3,36 mmol) 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny v 5 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 0,47 ml triethylaminu a potom 0,715 g 3-bromftalidu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se zředí přidáním ethylesteru octové kyseliny a vody. Hodnota pH vodného podílu se upraví na 7,0, vrstvy se oddělí, roztok v ethylesteru octové kyseliny se promývá postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší bezvodým síranem sodným. Zahuštěním organického roztoku ve vakuu se získá ve formě bílého pěnovitého produktu látka. Jejíž složení je uvedeno v nadpisu. NMR-spektrum tohoto produktu (v CDCl_3) obsahuje signály při 1,47 (singlet, 6H), 3,43 (multiplet, 1H), 4,45 (singlet, 1H), 4,62 (multiplet, 1H), 7,40 a 7,47 (2 singlety, 1H) a 7,73 (multiplet, 4H) ppm.

Opakuje-li se výše uvedený postup s tou změnou, že se 3-bromftalid nahradí 4-bromkrotonolaktonem nebo 4-brom-gama-butyrolaktonem, získají se 1,1-dioxid 4-krotonolaktonylesteru penicilanové kyseliny a 1,1-dioxid gama-butyrolakton-4-ylesteru penicilanové kyseliny.

P ř í k l a d 4

1,1-Dioxid 1-(ethoxykarbonyloxy)ethylesteru penicilanové kyseliny

Směs 0,564 g 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny, 0,42 ml triethylaminu, 0,412 g 1-chlor-ethylethylesteru kyseliny uhličitě, 0,300 g bromidu sodného a 3 ml N,N-dimethylformamidu se 6 dnů míchá při teplotě místnosti, načež se zpracuje tak, že se zředí ethylesterem kyseliny octové a vodou, hodnota pH vodného podílu se upraví na 8,5, vrstva ethylesteru octové kyseliny se oddělí, promyje se třikrát vodou a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší bezvodým síranem sodným. Oddestilováním organického rozpouštědla ve vakuu se získá 0,390 g sloučeniny, jejíž složení je uvedeno v nadpisu, a to ve formě oleje.

Výše uvedený produkt se spojí s přibližně stejným množstvím analogického produktu z obdobně prováděného pokusu. Směs se rozpustí v chloroformu, k roztoku se přidá 1 ml pyridinu, směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, načež se chloroform oddestiluje ve vakuu. Zbytek se protřepe mezi ethylester octové kyseliny a vodu o hodnotě pH 8. Oddělený podíl v ethylesteru octové kyseliny se vysuší a zahuštěním ve vakuu se z něho izoluje 150 mg sloučeniny, jejíž složení je uvedeno v nadpisu (výtěžek cca 7 %). Infračervené spektrum produktu (film) se vyznačuje silnou absorpcí při 1 805 a 1 763 cm^{-1} . NMR-spektrum (CDCl_3) obsahuje signály při 1,43 (multiplet, 12H), 3,47 (multiplet, 2H), 3,9 (kvadruplet, 2H, $J = 7,5 \text{ Hz}$), 4,37 (multiplet, 1H), 4,63 (multiplet, 1H) a 6,77 (multiplet, 1H) ppm.

P ř í k l a d 5

1,1-Dioxid methoxykarbonyloxymethylesteru kyseliny penicilanové

Do roztoku 3,08 ml chlormravenčanu methylnatého v 50 ml tetrachlormethanu zbaveného kyslíku se pod dusíkem za míchání uvádí rychlým proudem plynný chlor, načež se reakční

směs 10 minut ozařuje zářením o vlnové délce $3\,500 \cdot 10^{-10}$ m. Tetrachlormethanový roztok se pak ochladí na $-10\,^{\circ}\text{C}$, přidá se k němu nejprve 1,62 ml methanolu a potom se k němu přikape 11,87 ml diisopropylethylaminu v 10 ml tetrachlormethanu. Výsledná směs se nechá pozvolna ohřát na teplotu místnosti a ještě 45 minut se míchá. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a k zbytku se přidá roztok 6,24 g 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny a 4,62 ml diisopropylethylaminu v 60 ml N,N-dimethylformamidu. Po dvacetitýřhodinovém míchání se k reakční směsi přidá voda a dichlormethan, hodnota pH se upraví na 4,0 a vrstvy se oddělí. Vodná fáze se znovu extrahuje dichlormethanem, spojené dichlormethanové fáze se promyjí vodou o pH 3,0 a pak vodou, jejíž pH nebylo upravováno, načež se vysuší a odpaří se ve vakuu na olejovitý zbytek, který po zpracování etherem ztuhne. Získá se 1,94 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 124 až 126 $^{\circ}\text{C}$.

NMR-spektrum (CDCl_3) produktu obsahuje signály při 1,43 (singlet, 3H), 1,61 (singlet, 3H), 3,44 (multiplet, 2H), 3,85 (singlet, 3H), 4,39 (singlet, 1H), 4,56 (multiplet, 1H) a 5,78 (kvadruplet, 2H) ppm (oproti tetramethylsilanu jako vnitřnímu standardu).

P ř í k l a d 6

1,1-Dioxid butoxykarbonyloxymethylesteru penicilanové kyseliny

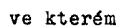
Do roztoku 3,08 ml chlormravenčanu methylnatého v 50 ml tetrachlormethanu zbaveného kyslíku se uvádí rychlým proudem plynný chlor, načež se reakční směs 7 minut ozařuje zářením o vlnové délce $3\,500 \cdot 10^{-10}$ m. Reakční směs se propláchně dusíkem a ozařuje se ještě dalších 10 sekund. Výsledný roztok se ochladí na cca $-10\,^{\circ}\text{C}$, přidá se k němu 3,48 ml n-butanolu a pak se k němu přikape 8,6 ml diisopropylethylaminu v 10 ml dichlormethanu. Chladicí lázeň se odstraní a v míchání se pokračuje ještě 1 hodinu. Dichlormethan se odpaří ve vakuu a k zbytku se přidá roztok 3,07 g 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny a 2,27 ml diisopropylethylaminu v cca 50 ml N,N-dimethylformamidu. V míchání se pokračuje ještě 18 hodin, načež se přidá voda dichlormethan. Vrstvy se oddělí a vodná fáze se znovu extrahuje dichlormethanem. Spojené dichlormethanové roztoky se promyjí vodou a po vysušení a odpaření se z nich získá surový produkt.

Analýza surového produktu NMR-spektroskopií svědčí o tom, že reakce ještě neproběhla úplně. Surový produkt se proto rozpustí v 5 ml N,N-dimethylformamidu a k roztoku se přidá 1,165 g 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny a 0,86 ml diisopropylethylaminu. Směs se míchá přes noc, načež se produkt izoluje stejným způsobem jako výše. Reakce je stále ještě neúplná a proto se produkt znovu rozpustí v 5 ml N,N-dimethylformamidu a k roztoku se přidá 1,165 g 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny a 0,86 ml diisopropylethylaminu. Směs se přes noc míchá, načež se z ní shora popsaným způsobem izoluje produkt. Získá se 4,6 g surového produktu.

Vyčištěním posledně zmíněného surového produktu chromatografií na sloupci silikagelu se získá 0,19 g sloučeniny uvedené v názvu.

NMR-spektrum (CDCl_3) produktu obsahuje signály při 0,98 (triplet, 3H), 1,45 (singlet, 3H), 1,63 (singlet, 3H), 1,55 (multiplet, 4H), 3,5 (multiplet, 2H), 4,23 (triplet, 3H, $J = 6,8\text{ Hz}$), 4,45 (singlet, 1H), 4,65 (multiplet, 1H) a 5,85 (kvadruplet, 2H) ppm (oproti tetramethylsilanu jako vnitřnímu standardu).

1. Způsob výroby derivátů 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny obecného vzorce I

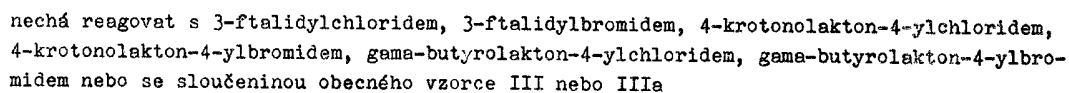


R znamená 3-ftalidyllovou skupinu, 4-krotonolaktonylovou skupinu, gama-butyrolakton-4-yl-
vovou skupinu nebo zbytek vzorce



R^3 a R^4 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu a R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

vyznačující se tím, že se sůl 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny vzorce II



Q znamená halogen a R^3 , R^4 a R^5 mají shora uvedený význam,

v inertním rozpouštědle při teplotě od 0 do 100 °C.