

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94 953

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.03.74 (P. 169953)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.02.76

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP

C07d 99/24

Int. Cl.².

C07D 501/10

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Wojciech Gruszecki, Maria Gdulewicz-Gruszecka, Edward Borowski

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska,
Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania estrów acetylometylowych antybiotyków β -laktamowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania estrów acetylometylowych antybiotyków β -laktamowych o wzorze ogólnym 1, w którym Z oznacza zasadniczą część cefalosporyny o wzorze 2, R-CO – oznacza acyl o znanym, korzystnym działaniu farmakologicznym, jak fenyloacetyl, p-hydroksyfenyloacetyl, fenoksyacetyl, α -aminofenyloacetyl lub α -karboksyfenyloacetyl, względnie acyle kwasów zawierających podstawione heterocykle, jak izoksazolu, sydonu i tiadiazolu.

Dotychczas znane niektóre estry antybiotyków β -laktamowych otrzymywane są pod kątem polepszenia własności farmakologicznych, np. takich, jak zwiększenie trwałości w środowisku kwasowym, polepszenie wchłaniania antybiotyku do organizmu, zwiększenie poziomu we krwi itp.

Estry takie otrzymuje się albo przez acylowanie alkoholu aktywną pochodną antybiotyku β -laktamowego w postaci np. bezwodnika mieszanego, bądź przez reakcję soli sodowej lub potasowej antybiotyku z aktywnym związkiem chlorowcowym, np. octanem bromometylu.

Niektóre estry tych antybiotyków można również otrzymać działając na nie dwuazoalkanami lub przez rozkład mieszanych bezwodników, wytworzonych w reakcji antybiotyku z chloromrówczanami alkilowymi. Zna-ne są również estry acetylometylowe tych antybiotyków, a mianowicie ester acetylometylowy penicyliny benzy-lowej – opis patentowy amerykański nr 2650218 oraz ester acetolowy cefalotyny – R.R. Chauvette, E.H. Flynn, J. Med. Chem. 9, 743 (1966), jednak nie zostały one zakwalifikowane jako antybiotyki o polepszonych własno-ściach.

Niedogodnością dotychczas znanych estrów antybiotyków β -laktamowych jest w zasadzie brak aktywności mikrobiologicznej, przy czym na podstawie badań zależności aktywności biologicznej od struktury tych związków stwierdzono, że warunkiem aktywności jest między innymi wolna grupa karboksylowa. Toteż do biologicznie aktywnych należą tylko takie estry, które ulegają hydrolizie w środowisku biologicznym, np. wskutek działa-nia enzymów i występują w postaci kwasu karboksylowego przed kontaktem z mikroorganizmami. Do takich należą np. estry półacetali, które ulegają łatwej hydrolizie enzymatycznej w serum krwi, natomiast są nieaktywne

„in vitro” bez odpowiednich enzymów hydrolizujących. Poza tym, znane estry penicylin i cefalosporyn są na ogół trudne do otrzymania i mają niekiedy uboczne, niekorzystne działanie, bowiem w wyniku hydrolizy powstają fragmenty hydroksylowe, często toksyczne. Przykładem są estry półacetali, które uwalniają aldehyd.

Sposób otrzymywania estrów acetylometylowych o wzorze ogólnym 1, w którym Z oznacza zasadniczą część cefalosporyny o wzorze 2, R—CO — oznacza acyl o znanym, korzystnym działaniu farmakologicznym, zwłaszcza fenyloacetyl, p-hydroksyfenyloacetyl, fenoksyacetyl, α -aminofenyloacetyl lub α -karboksyfenyloacetyl, względnie acyle kwasów zawierających podstawione heterocykle, jak izoksazolu, sydnonu i tiadiazolu, według wynalazku polega na tym, że na wyjściowy antybiotyk o wzorze 4, w którym R—CO — ma podane wyżej znaczenie, a Z jest zasadniczą częścią penicyliny o wzorze 3, działa się w środowisku rozpuszczalnika organicznego lub wodnoorganicznego i w obecności środków kondensacyjnych, jak karbodwuimidy lub wiążących kwas, jak trzeciorzędowe aminy związkami o wzorze 5, gdzie Y oznacza atom chlorowca względnie grupę hydroksylową, uzyskany ester acetolowy penicyliny o wzorze ogólnym 1, w którym R—CO ma podane wyżej znaczenie, zaś Z jest określone wzorem 3 izoluje się ze środowiska reakcji, utlenia do sulfotlenków penicylin o wzorze 6, w którym R—CO ma podane wyżej znaczenie oraz poddaje reakcji transformacji w estry acetylometylowe cefalosporyn.

Zaletą sposobu według wynalazku jest jego prostota oraz możliwość uzyskania z tanich i ogólnie dostępnych surowców, jakimi są naturalne penicyliny i chlorowco- lub hydroksyacetony, praktycznie każdego półsyntetycznego antybiotyku β -laktamowego w postaci nietoksycznego i trwałego estru.

Sposób otrzymywania estrów według wynalazku ilustrują podane niżej przykłady.

Przykład I. 350 mg penicyliny fenoksymetylowej rozpuszcza się w 5 ml octanu etylu i dodaje 0,14 ml trójetyleaminy oraz 0,1 ml chloroacetonu. Po 24 godzinach przemywa się roztwór octanowy wodą, wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu i odparowuje próżniowo. Otrzymuje się oleisty ester acetylometylowy penicyliny fenoksymetylowej, który wykazuje spodziewane pasma absorpcji.

406 mg estru acetylometylowego penicyliny fenoksymetylowej rozpuszcza się w chloroformie i po oziębieniu dodaje powoli 140 mg kwasu nadbenzoesowego w 1 ml chloroformu. Po dwóch godzinach reagowania mieszaninę przemywa się wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu, osusza i odparowuje. Otrzymuje się ester acetylometylowy sulfotlenku penicyliny fenoksymetylowej. 2 g tego estru, 10 ml suchego dioksanu oraz 0,01 g monofosforanu pirydyny, otrzymanego z równoobjętościowej mieszaniny 85% kwasu ortofosforowego i pirydyny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną ze środkiem suszącym, z ciągłym zawracaniem kondensatu, na łaźni olejowej przez 10–12 godzin. Jako środka suszącego używa się sit molekularnych 3–5 Å°. Koniec reakcji sprawdza się przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, stosując układ rozpuszczalników benzen – octan etylu 4 : 1.

Pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość przepłukuje wodą i krystalizuje z acetonu z heksanem. Otrzymuje się 1,55 g estru acetylometylowego kwasu 7-/fenoksyacetamido/-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4, co potwierdzają widma w podczerwieni i NMR.

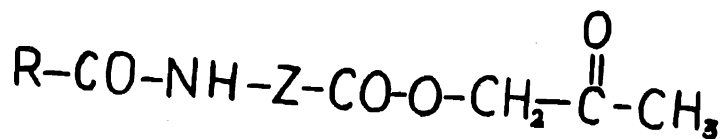
Przykład II. Do roztworu acetonowego 334 mg penicyliny benzylowej w postaci wolnego kwasu karboksylowego dodaje się 150 mg acetolu w 1 ml acetonu i po oziębieniu dodaje się 206 mg dwucykloheksylokarbodwuimidu. Po upływie godziny zaprzestaje się chłodzenia i mieszaninę pozostawia na 20 godzin w pokojowej temperaturze. Następnie odparowuje się aceton, a do pozostałości dodaje się 5 ml octanu etylu, 0,1 ml kwasu octowego i 5 ml wody. Zawiesinę sączy się, a osad przemywa 2 ml octanu etylu. Przesącz zawierający fazę organiczną i wodną rozdziela, a fazę octanową przepłukuje wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu i odparowuje.

Otrzymuje się około 360 mg oleistego estru acetylometylowego penicyliny benzylowej, który po pewnym czasie krystalizuje. Analogicznie, jak w przykładzie I poddaje się go utlenieniu i transformacji, uzyskując ester acetylometylowy kwasu 7-/fenyloacetamido/-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 z 45% końcową wydajnością. Potwierdzają to widma w podczerwieni i NMR.

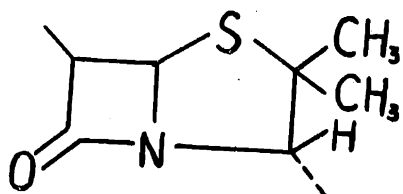
Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania estrów acetylometylowych antybiotyków β -laktamowych o wzorze ogólnym 1, w którym Z oznacza zasadniczą część cefalosporyny o wzorze 2, R—CO — oznacza acyl o znanym, korzystnym działaniu farmakologicznym, zwłaszcza fenyloacetyl, p-hydroksyfenyloacetyl, fenoksyacetyl, α -aminofenyloacetyl lub α -karboksyfenyloacetyl, względnie acyle kwasów zawierających podstawione heterocykle, jak izoksazolu, sydnonu i tiadiazolu, z n a m i e n n y t y m, że na antybiotyk o wzorze 4, w którym R—CO ma podane wyżej

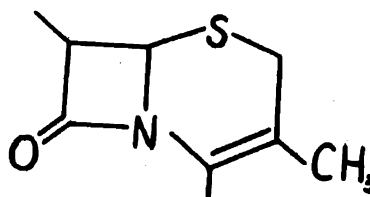
znaczenie, a Z oznacza zasadniczą część penicyliny o wzorze 3 działa się w środowisku rozpuszczalnika organicznego lub wodnoorganicznego i w obecności środków kondensacyjnych, jak karbodiimidu lub wiążących kwas jak trzeciorzędowe aminy, związkami o wzorze 5, gdzie Y oznacza atom chlorowca względnie grupę hydroksylową, uzyskany ester acetylometylowy penicyliny o wzorze ogólnym 1, w którym R-CO ma podane wyżej znaczenie, zaś Z jest określone wzorem 3 izoluje się ze środowiska reakcji, utlenia do sulfotlenków penicylin o wzorze 6, w którym R-CO ma podane wyżej znaczenie oraz poddaje reakcji transformacji w estry acetylometylowe cefalosporyn.



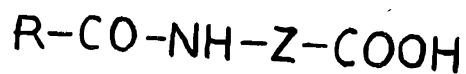
wzór 1



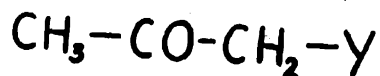
wzór 3



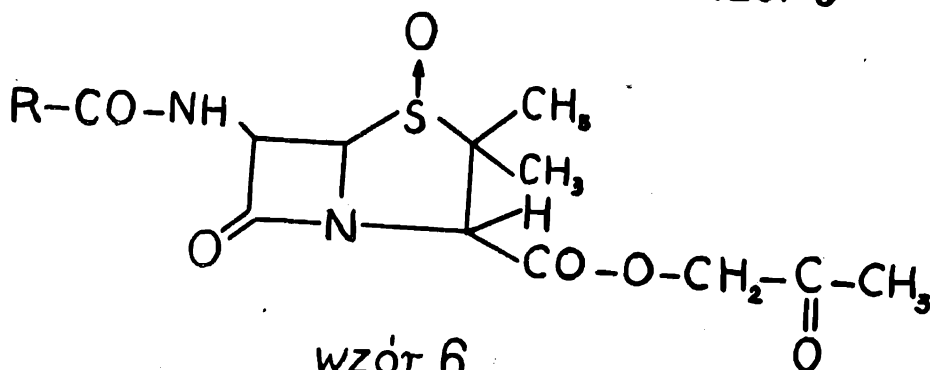
wzór 2



wzór 4



wzór 5



wzór 6