



Patent dodatkowy
do patentu nr ———

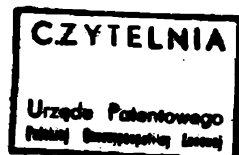
Zgłoszono: 06.06.78 (P. 217909)

Pierwszeństwo: 07.06.77 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 04.06.79

Opis patentowy opublikowano: 15.01.1985

Int. Cl.³ C07D 499/00



Twórca wynalazku: ———

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania nowej pochodnej kwasu penicylanowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej pochodnej kwasu penicylanowego, a mianowicie 1 α -tlenku kwasu penicylanowego, ewentualnie w postaci soli, użytecznego jako półprodukt do wytwarzania 1,1-dwutlenku kwasu penicylanowego i jego estrów, które z kolei są użyteczne jako czynniki przeciwbakteryjne i jako czynniki zwiększające skuteczność działania różnych antybiotyków β -laktamowych wobec wielu bakterii wytwarzających β -laktamazę.

Tak zwane antybiotyki β -laktamowe są dobrze znanymi i szeroko stosowanymi czynnikami przeciwbakteryjnymi. Związki te zawierają pierścień azetidionu-2 (β -laktam) skondensowany z pierścieniem tiazolidyny lub pierścieniem dwuwodorotiazyny. Związki zawierające pierścień tiazolidynowy są penicylinami, zaś związki zawierające pierścień dwuwodorotiazyny noszą nazwę cefalosporyn. Typowymi penicylinami, stosowanymi powszechnie w praktyce klinicznej są penicylina benzylowa (penicylina G), penicylina fenoksymetylowa (penicylina V), ampicylina i karbenicylina, natomiast do typowych cefalosporyn należą cefalotyna, cefaleksyna i cefazolina.

Niezależnie jednak od powszechnego stosowania i wartości antybiotyków β -laktamowych jako cennych środków chemoterapeutycznych, głównym ich mankamentem jest fakt, że niektóre z nich nie wykazują aktywności wobec pewnych drobnoustrojów. Oporność poszczególnych drobnoustrojów

2

na działanie danego antybiotyku β -laktamowego jest wynikiem wytwarzania przez drobnoustroj β -laktamazy, enzymu rozszczepiającego pierścień β -laktamowy penicylin i cefalosporyn, w wyniku czego powstaje produkt nie posiadający aktywności przeciwbakteryjnej. Pewne jednak substancje wykazują zdolność hamowania β -laktamaz i jeśli stosuje się inhibitor β -laktamazy w kombinacji z penicyliną lub cefalosporyną, to zwiększa on lub wzmacnia skuteczność działania przeciwbakteryjnego penicyliny lub cefalosporyny w stosunku do pewnych drobnoustrojów. Przyjmuje się, że wzmocnienie aktywności przeciwbakteryjnej ma miejsce, gdy aktywność mieszaniny substancji hamującej β -laktamazę i antybiotyku β -laktamowego jest znacznie większa od sumy aktywności poszczególnych składników.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków pośrednich, służących do wytwarzania nowych związków penicylinowych, użytecznych jako czynniki przeciwbakteryjne i będących również silnymi inhibitorami β -laktamaz bakteryjnych. Tymi nowymi związkami są 1-tlenek kwasu penicylanowego i jego sole.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowy 1-tlenek kwasu penicylanowego o wzorze 2, a także dopuszczalne w farmacji sole powyższego związku.

Związek o wzorze 2 jest produktem pośrednim do wytwarzania 1,1-dwutlenków kwasu penicyla-

nowego lub ich estrów o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę estrową.

Nowy związek o wzorze 2 jest pochodną kwasu penicylanowego o wzorze 4, w którym przerywana linia łącząca podstawnik z bicyklicznym pierścieniem oznacza, że podstawnik ten znajduje się pod płaszczyzną pierścienia. O takim podstawniku mówi się, że ma konfigurację α . Natomiast pogrubiona linia oznacza, że podstawnik znajduje się nad płaszczyzną pierścienia i ma tym samym konfigurację β .

Podobnymi związkami są różne pochodne kwasu cefalosporanowego o wzorze 5, w którym atom wodoru przy atomie węgla w pozycji 6 znajduje się pod płaszczyzną bicyklicznego pierścienia. Kwas 3-dezacetoksycefalosporanowy i kwas 3-dezacetoksymetylocefalosporanowy są związkami o wzorach odpowiednio 6 i 7.

Związek o wzorze ogólnym 1 można wytwarzać drogą utleniania związków o wzorze 2. W procesie tym można stosować wiele środków utleniających, znanych i stosowanych do utleniania sulfotlenków do sulfonów. Szczególnie jednak dogodnymi czynnikami są nadmanganiany metali, takie jak nadmanganiany metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, oraz organiczne nadkwas, takie jak organiczne nadkwas karboksylowe. Korzystnymi czynnikami utleniającymi są nadmanganian sodowy, nadmanganian potasowy, kwas 3-chloronadbenzoesowy i kwas nadoctowy.

1 α -tlenek kwasu penicylanowego o wzorze 2, sposobem według wynalazku wytwarza się drogą wodorolizy 1 α -tlenku kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego o wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę benzylową. W tym celu roztwór 1 α -tlenku kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego miesza się lub wstrząsa w atmosferze wodoru lub jego mieszaniny z obojętnym rozcieńczalnikiem, takim jak azot lub argon, w obecności katalitycznej ilości palladu na węglanie wapniowym. Odpowiednimi rozpuszczalnikami w tej reakcji są niższe alkohole, takie jak metanol; etery, takie jak czterowodorofuran lub dioksan; estry o niskim ciężarze cząsteczkowym, takie jak octan etylu i octan butylu; woda oraz mieszaniny powyższych rozpuszczalników. Na ogół wybiera się taki rozpuszczalnik, w którym rozpuszcza się związek dwubromowy.

Wodorolizę prowadzi się zwykle w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem od bliskim atmosferycznego do około 343,2 kPa. Katalizator stosuje się na ogół w ilości od około 10% wagowych do ilości równej wagowo ilości związku dwubromowego. Można także stosować większe ilości katalizatora. Reakcja na ogół zachodzi w ciągu około 1 godziny, po czym związek o wzorze 2 izoluje się sącząc mieszaninę i odparowując rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

1 α -tlenek kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego wytwarza się w reakcji utleniania kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego za pomocą 1 równoważnika kwasu 3-chloronadbenzoesowego. Reakcję prowadzi się w czterowodorofuranie, w temperaturze 0–25°C, w ciągu około 1 godziny, w sposób opisany przez Harrisona i wsp. w J. Chem. Soc. Perkin I, 1772 (1976). Kwas 6,6-dwubromopenicylanowy wytwarza

się w sposób podany przez Claytona w J. Chem. Soc. (C), 2123 (1969).

Związek o wzorze 2 może tworzyć sole ze związkami zasadowymi. Sole takie można wytwarzać znanymi sposobami, takimi jak poddawanie kwasu reakcji z zasadą, stosując stosunek molowy 1:1 i środowisko wodne, niewodne i mieszane. Sole wydziela się drogą odsączenia, wytrącania nierozpuszczającym rozpuszczalnikiem i odsączenia, odparowania rozpuszczalnika, i w przypadku roztworów wodnych, liofilizacji.

Do wytwarzania soli można stosować zasady organiczne i nieorganiczne, takie np. jak amoniak, aminy organiczne, wodorotlenki, węglany, wodorowęglany, wodoroki i alkoksylany metali alkalicznych, a także wodorotlenki, węglany, wodoroki i alkoksylany metali ziem alkalicznych.

Przykładami takich zasad są aminy pierwszorzędowe, takie jak n-propyloamina, n-butyloamina, anilina, cykloheksyloamina, benzyloamina i oktyloamina; aminy drugorzędowe, takie jak dwuetyloamina, morfolina, pirolidyna i piperidyna; aminy trzeciorzędowe, takie jak trójetiloamina, N-etylo-piperidyna, N-metylomorfolina i 1,5-dwuzabicyklo[4.3.0]nonen-5; wodorotlenki, takie jak wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, wodorotlenek amonowy i wodorotlenek barowy; alkoksylany, takie jak etoksylan sodowy i etoksylan potasowy; wodoroki, takie jak wodorek wapniowy i wodorek sodowy; węglany, takie jak węglan potasowy i węglan sodowy; wodorowęglany, takie jak wodorowęglan sodowy i wodorowęglan potasowy; sole metali alkalicznych kwasów tłuszczowych o długim łańcuchu, takie jak 2-etylokapronian sodowy.

Korzystnymi solami związków o wzorze 2 są sole sodowe, potasowe i trójetiloamoniowe.

Wynalazek jest ilustrowany poniżej podanymi przykładami. Widma w podczerwieni wykonywane były w postaci pastylek w bromku potasowym lub zawiesin w oleju parafinowym a położenie pasm absorpcji podawane są w liczbach falowych (cm^{-1}). Widma protonowego rezonansu magnetycznego (PMR) wykonywane były przy 60 MHz, w roztworach w deuteriochloroformie (CDCl_3), dwutlenowanym dwumetylosulfotlenku ($\text{DMSO}-d_6$) lub tlenku deuteru (D_2O). Wartości sygnałów podawane są w częściach na milion (ppm) w dół pola od czterometylosilanu lub 2,2-dwumetylo-2-silapentanosulfonianu-5 sodowego. Krotność sygnałów oznaczone są następującymi skrótami: s — singlet, d — dublet, q — kwartet, m — multiplet.

Przykład I. 1 α -tlenek kwasu penicylanowego

Do 1,4 g wstępnie wodorowanego 5% palladu na węglanie wapniowym w 50 ml wody, dodaje się roztwór 1,39 g estru benzylowego 1 α -tlenku kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego w 50 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę wstrząsa się w atmosferze wodoru, pod ciśnieniem około 313,8 kPa w ciągu 1 godziny w temperaturze 25°C. Mieszaninę sączy się i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia czterowodorofuranu. Warstwę wodną ekstrahuje się eterem. Ekstrakty eterowe odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem.

niem, otrzymując 0,5 g produktu, będącego jak się wydaje, głównie estrem benzylowym 1 α -tlenku kwasu penicylanowego.

Produkt powyższy łączy się z dalszymi 2,0 g estru benzylowego 1 α -tlenku kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego i rozpuszcza w 50 ml czterowodorofuranu. Roztwór ten dodaje się do 4,0 g 5% palladu na węglanie wapniowym w 50 ml wody. Całość wstrząsa się w atmosferze wodoru, pod ciśnieniem około 313,8 kPa w ciągu nocy, w temperaturze 25°C. Mieszaninę sączy się i przesącza ekstrahuje eterem. Ekstrakty eterowe odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość oczyszcza za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym, stosując do elucji chloroform. Otrzymuje się 0,5 g produktu.

Produkt powyższy uwodornia się pod ciśnieniem około 313,8 kPa w mieszaninie 1:1 wody i metanolu, w temperaturze 25°C, w ciągu 2 godzin, w obecności 0,50 g 5% palladu na węglanie wapniowym. Następnie dodaje się jeszcze 0,50 g 5% palladu na węglanie wapniowym i uwodornianie kontynuuje w tych samych warunkach, w ciągu nocy. Mieszaninę sączy się, przesącza ekstrahuje eterem i odrzuca ekstrakty. Wartość pH pozostałej fazy wodnej doprowadza się do 1,5 i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakty octanowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,14 g 1 α -tlenku kwasu penicylanowego. Widmo PMP w CDCl_3 /DMSO- d_6 : 1,4 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 4,3 (s, 1H) i 4,54 (m, 1H) ppm. W widmie w podczerwieni w KBr występują pasma absorpcji przy 1795 i 1745 cm^{-1} .

Przykład II. 1 α -tlenek kwasu penicylanowego

Do 1,0 g wstępnie wodorowanego 5% palladu na węglanie wapniowym w 30 ml wody, dodaje się roztwór 1,0 g 1 α -tlenku kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego. Całość wstrząsa się w atmosferze wodoru pod ciśnieniem około 313,8 kPa, w ciągu 1 godziny, w temperaturze 25°C. Mieszaninę reakcyjną sączy się i przesącza zateża pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia metanolu. Pozostałą fazę wodną rozcieńcza się równą objętością wody, doprowadza wartość pH do 7 i przemycza eterem. Warstwę wodną zakwasza się do wartości pH = 2 za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego a następnie ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakty octanowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1 α -tlenek kwasu penicylanowego.

Przykład III. 1 α -tlenek kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego

Związek tytułowy wytwarza się utleniając kwas 6,6-dwubromopenicylanowy jednym równoważnikiem kwasu 3-chloronadbenzoesowego, prowadząc reakcję w czterowodorofuranie, w temperaturze 0–25°C, w ciągu około 1 godziny, zgodnie ze sposobem podanym przez Harrisona i wsp. w J. Chem. Soc., Perkin I, 1772 (1976).

Przykład IV. Ester benzylowy kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego

Do roztworu 54 g (0,165 mola) kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego w 350 ml N,N-dwumetyloacetamidu, dodaje się 22,9 ml (0,165 mola) trójetyloaminy i całość miesza w ciągu 40 minut. Następnie dodaje się 19,6 g (0,165 mola) bromku benzylu i całość miesza w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Wytrącony bromowodorek trójetyloaminy odsącza się a przesącza wlewa do 1,500 litra lodowato zimnej wody i wartość pH doprowadza do 2. Mieszaninę ekstrahuje się eterem i ekstrakty przemycza kolejno nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, wodą i solanką, po czym suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się białawy osad, który rekrystalizuje się z izopropanolu. Otrzymuje się 70,0 g (95%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 75–76°C. W widmie w podczerwieni w KBr występują pasma absorpcji przy 1795 i 1740 cm^{-1} . Widmo PMR w CDCl_3 : 1,53 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 4,50 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,72 (s, 1H) i 7,37 (s, 5H) ppm.

Przykład V. Ester benzylowy 1 α -tlenku kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego

Do roztworu 13,4 g (0,03 mola) estru benzylowego kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego w 200 ml chlorku metylenu, dodaje się podczas mieszania w temperaturze około 0°C roztwór 6,12 g (0,03 mola) kwasu 3-chloronadbenzoesowego w 100 ml chlorku metylenu. Całość miesza się w ciągu 1,5 godziny w temperaturze około 0°C, po czym mieszaninę sączy się, przesącza przemycza się kolejno 5% roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 12,5 g oleistego produktu tytułowego, który zestala się po utarciu z eterem. Osad odsącza się, otrzymując 10,5 g estru benzylowego 1 α -tlenku kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego. W widmie w podczerwieni w CHCl_3 występują pasma absorpcji przy 1800 i 1750 cm^{-1} . Widmo PMR w CDCl_3 : 1,3 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,2 (s, 1H) i 7,3 (s, 5H) ppm.

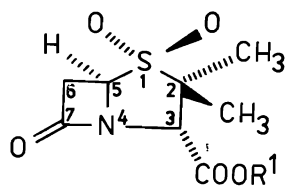
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowej pochodnej kwasu penicylanowego 1 α -tlenku kwasu penicylanowego, o wzorze 2, ewentualnie w postaci soli, **znamienny tym**, że 1 α -tlenek kwasu 6,6-dwubromopenicylanowego o wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę benzylową poddaje się reakcji wodorolizy, a następnie otrzymany związek ewentualnie poddaje się reakcji z zasadą otrzymując sól.

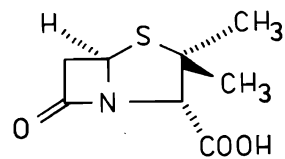
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodorolizę prowadzi się za pomocą wodoru, w obecności katalitycznej ilości palladu na węglanie wapniowym.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodorolizę prowadzi się w rozpuszczalniku, takim jak niższe alkohole, estry o niskim ciężarze cząsteczkowym, woda lub ich mieszaniny.

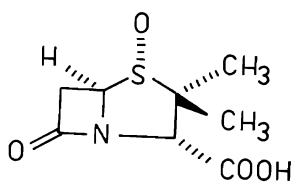
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodorolizę prowadzi się pod ciśnieniem od atmosferycznego do 343,2 kPa.



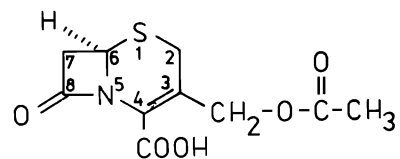
Wzór 1



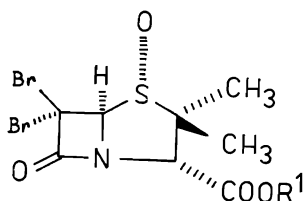
Wzór 4



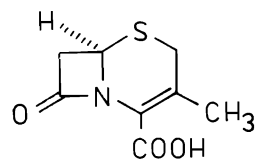
Wzór 2



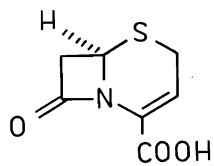
Wzór 5



Wzór 3



Wzór 6



Wzór 7