



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228948

(11)

(52)

- (22) Přihlášeno 23 03 82
(21) (PV 1992-83)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 23 03 81
(246482) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 15 09 83
(45) Vydáno 15 08 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/80
C 07 D 499/32
C 07 D 499/52
//A 61 K 31/43

(72)

Autor vynálezu

JASYS VYTAUTAS JOHN, NEW LONDON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

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

1

Vynález se týká způsobu výroby esterů penicilanové kyseliny, zejména způsobu výroby určitých penicilanoyloxymethylderivátů 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny.

Přes obecné přijetí a široké používání β -laktamových antibiotik penicilinového a cefalosporinového typu k potírání bakteriálních infekcí existují v této skupině látek některé sloučeniny, které nejsou účinné proti rezistentním mikroorganismům, protože tyto organismy jsou schopné produkovat enzym β -laktamasu, který reaguje s β -laktamovým antibiotikem za vzniku produktů nevykazujících antibakteriální aktivitu. Určité sloučeniny však nejsou schopné inhibovat β -laktamasu a při použití v kombinaci s penicilinem nebo cefalosporinem mohou zvýšit antibakteriální účinnost antibiotika vůči určitým mikroorganismům produkujícím β -laktamasu.

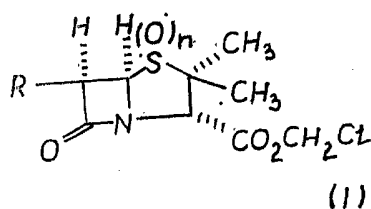
V DOS č. 2 824 535, zveřejněném 14. prosince 1978 je uvedeno, že sulfon penicilanové kyseliny je takovým účinným inhibitorem β -laktamasy. Kromě toho je v této publikaci popsáno, že určité estery sulfonu penicilanové kyseliny se snadno hydrolyzují in vivo, což má za následek přítomnost vysokých množství tohoto inhibitoru β -laktamasy v krvi. Dále pak v britské zveřejněné přihlášce vynálezu č. 2 044 255 a v americké

2

kém patentním spisu č. 4 244 951 je rovněž popsáno, že halogenmethylestery sulfonu penicilanové kyseliny je možno kondenzovat s karboxylovou skupinou antibakteriálně účinného penicilinu za vzniku sloučenin s těmito snadno hydrolyzovatelnými estery, kteréžto sloučeniny se in vivo štěpí na antibakteriálně účinné peniciliny a sulfon penicilanové kyseliny, působící jako inhibitor β -laktamasy.

V britské přihlášce vynálezu je dále uvedeno, že intermediární chlormethyl-penicilanát-sulfon je možno připravit kondenzací draselné soli sulfonu penicilanové kyseliny s chlorjodmethanem v přítomnosti katalytického množství tetrabutylamoniumsulfátu. Kromě toho je popsáno, že tetrabutylamoniové soli určitých antibakteriálních činidel typu penicilanové kyseliny je možno kondenzovat s α -halogenalkyl-penicilanát-sulfony za vzniku snadno hydrolyzovatelných esterů, které se in vivo štěpí na antibakteriálně účinné peniciliny a sulfon penicilanové kyseliny.

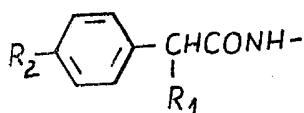
V našem souvisejícím československém patentním spisu č. 2 43 923 je popsán a chráněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



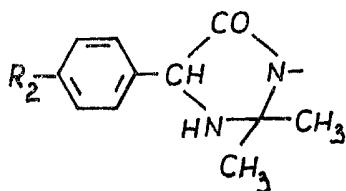
ve kterém

n je číslo o hodnotě 0 nebo 2 a

R představuje atom vodíku, zbytek vzorce



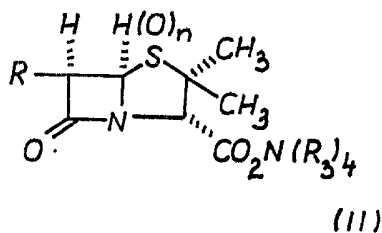
nebo zbytek vzorce



v nichž

R_2 znamená atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu a

R_1 představuje azidoskupinu, aminoskupinu, 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu nebo benzyloxykarbonylaminoskupinu, vyznačující se tím, že se 1 mol sloučeniny obecného vzorce II

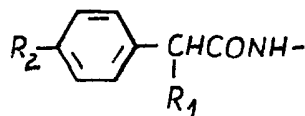


ve kterém

R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nechá reagovat s alespoň 1 mol jodchlormethanu nebo bromchlormethanu při teplotě zhruba od -20°C do 25°C s tím omezením, že pokud n má hodnotu 2, pak R znamená atom vodíku.

Výhodné provedení tohoto způsobu spočívá v použití bromchlormethanu, v soulase se zvlášť výhodným provedením se pak vyrábějí ty sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom

vodíku, R_3 představuje *n*-butylovou skupinu a n má hodnotu 2, a ve kterém R znamená zbytek vzorce



kde

R_2 představuje atom vodíku,

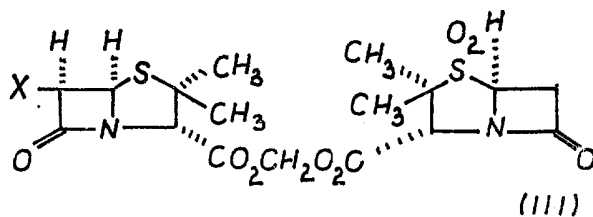
n má hodnotu 0,

R_3 znamená *n*-butylovou skupinu a

R_1 představuje azidoskupinu, aminoskupinu nebo 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu.

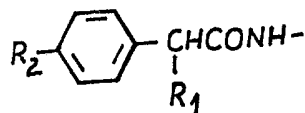
Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I jsou užitečnými meziprodukty pro přípravu sloučenin se snadno hydrolyzovatelnými estery, které se in vivo štěpí na antibiotika β -laktamového typu a sulfon penicilanové kyseliny, působící jako inhibitor β -laktamasy.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby penicilanoyloxymethylderivátů 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny, obecného vzorce III

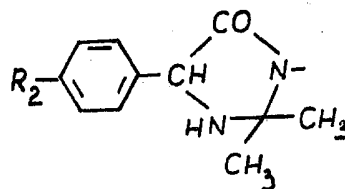


ve kterém

X znamená zbytek vzorce



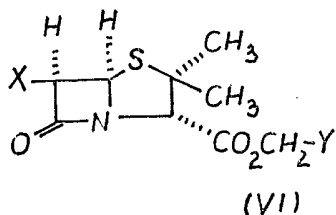
nebo



v nichž

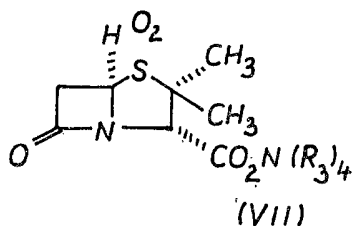
R_1 znamená azidoskupinu, aminoskupinu, 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu nebo benzyloxykarbonylaminoskupinu a

R_2 představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se 1 mol sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém

Y znamená chlor, brom nebo jod, nechá reagovat s alespoň 1 mol sloučeniny obecného vzorce VII

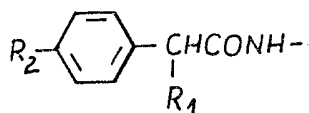


ve kterém

R₃ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, v inertním rozpouštědle při teplotě místnosti.

V souhlase s výhodným provedením tohoto postupu se jako inertní rozpouštědlo použije aceton nebo dimethylformamid.

Podle zvlášť výhodného provedení způsobu podle vynálezu se vyrábějí ty sloučeniny, v nichž X znamená zbytek vzorce

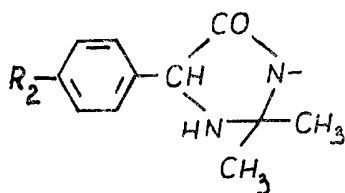


kde

R₁ znamená azidoskupinu, aminoskupinu nebo 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu a

R₂ představuje atom vodíku, za použití výchozích látek, v nichž R₃ znamená n-butylovou skupinu a Y představuje atom chloru.

Ty produkty obecného vzorce III, v nichž R₂ má shora uvedený význam a R₁ představuje azidoskupinu, 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu nebo benzyloxykarbonylaminoskupinu, jsou užitečnými meziprodukty pro přípravu těch sloučenin, v nichž R₁ znamená aminoskupinu, jak je popsáno dále. Mimoto sloučeniny shora uvedené struktury, v nichž X představuje zbytek vzorce



kde

R₂ má shora uvedený význam, obsahují snadno hydrolyzovatelný esterový zbytek, takže in vivo poskytují antibiotikum β -laktamového typu a sulfon penicilanové kyseliny působící jako inhibitor β -laktamasy.

Zatímco v britské přihlášce vynálezu č. 2 044 255 je popsána kondenzace chlorjodmethanu s draselnou solí sulfonu penicilanové kyseliny v přítomnosti katalytického množství tetrabutylamoniumsulfátu, vedoucí k vzniku sulfonu chlormethyl-penicilanátu, používají se při práci způsobem podle vynálezu ekvimolární množství tetraalkylamoniové soli příslušné kyseliny a odpovídajícího halogenidu, přičemž se docílí ne očekávatelně vyšších výtěžků žádaných produktů.

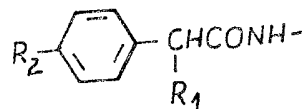
Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se 1 mol halogenmethylpenicilanátu obecného vzorce VI uvede do styku s alespoň 1 mol sloučeniny obecného vzorce VII.

Tato reakce se provádí v inertním rozpouštědle, které má rozpouštět reakční složky aniž by s nimi nebo s reakčním produktem za reakčních podmínek ve významnější míře samo reagovalo. Výhodným rozpouštědlem pro tuto reakci je aceton, i když je možno používat i jiná vysoce polární s vodou mísitelná aprotická rozpouštědla, jako dimethylformamid a hexamethylfosfortriamid.

Reakční doba závisí na koncentraci, na reakční teplotě a na reaktivitě výchozích látek. Reakce se obecně provádí při teplotě v rozmezí od 0 do 60 °C, s výhodou zhruba od 25 °C do 60 °C. Při práci ve výhodném teplotním intervalu se reakční doba pohybuje zhruba od 0,5 do 4 hodin. Často se reakce účelně nechá probíhat přes noc, aniž by to mělo nějaký škodlivý vliv na reakční produkt.

Po skončení reakce se reakční směs zředí vodou a rozpouštědlem nemísitelným s vodou, organická fáze se zahustí a produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií.

Sloučeniny obecného vzorce III ve kterém X znamená zbytek vzorce



kde

R₂ má shora uvedený význam a

R₁ představuje aminoskupinu, se při aplikaci živočichovi trpícímu bakteriální infekcí snadno hydrolyzuje na β -laktamové antibiotikum a na sulfon penicilanové kyseliny, působící jako inhibitor β -laktamasy.

Ty sloučeniny obecného vzorce III, v nichž R₂ má shora uvedený význam a R₁ představuje azidoskupinu, 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu nebo benzyloxykarbonylaminoskupinu, jsou užitečnými mezi-

produkty, které je možno převést na odpovídající sloučeniny, v nichž R_1 znamená aminoskupinu.

Redukci těch sloučenin shora uvedeného obecného vzorce III, ve kterém R_1 znamená azidoskupinu, je možno uskutečnit tak, že se příslušný meziprodukt rozpustí ve vhodném rozpouštědle nebo rozpouštědlech, jako v nižším alkanolu nebo methylenchloridu, a třepe se v přítomnosti katalytického množství ušlechtilého kovu, jako paládía na uhlí, ve vodíkové atmosféře za počátečního tlaku zhruba 0,07 až 0,35 MPa. Po ukončení redukce se vyčerpaný katalyzátor odfiltruje a filtrát se zahustí, čímž se získá žádaný produkt.

Obdobně pak ty sloučeniny obecného vzorce III, v nichž R_1 znamená benzyloxykarbonylaminoskupinu, je možno redukovat na odpovídající sloučeniny, v nichž R_1 představuje aminoskupinu. Hydrogenolytickou reakci lze snadno uskutečnit tak, že se směs meziproduktu rozpuštěného v nižším alkanolu a methylenchloridu a katalytického množství ušlechtilého kovu, třepe ve vodíkové atmosféře za počátečního tlaku 0,035 až 0,35 MPa. Po ukončení reakce se katalyzátor odfiltruje a produkt se izoluje z filtrátu odpařením.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce III, v němž R_1 znamená aminoskupinu, je možno získat z těch sloučenin, ve kterých R_1 představuje 1-methoxykarbonylpropen-2-ylamino skupinu tak, že se na roztok této výchozí látky působí alespoň ekvivalentním množstvím kyseliny. Pokud se používá nevodného inertního rozpouštědla, jako ethylacetátu, je výhodné, aby toto rozpouštědlo obsahovalo alespoň 1 až 5 % (objem/objem) vody, čímž se usnadní hydrolýza eniminu. Mezi kyseliny vhodné k této hydrolýze náleží anorganické minerální kyseliny, jakož i organické sulfonové kyseliny. Produkt hydrolýzy se izoluje ve formě odpovídající adiční soli s kyselinou odfiltrováním od reakčního rozpouštědla.

Výše zmíněná britská přihláška vynálezu č. 2 044 255 popisuje i způsob používání produktů získaných kondenzací sulfonu penicilanové kyseliny s antibiotiky β -laktamového typu.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Všechna NMR spektra v těchto příkladech byla měřena při 60 MHz v roztocích v deuteriochloroformu, per-deuterodimethylsulfoxidu nebo deuteriumoxidu, popřípadě v jiném rozpouštědle, které je vždy upraveno, a polohy signálů jsou vyjadřovány v hodnotách ppm oproti tetramethylsilanu nebo 2,2-dimethyl-2-silapentan-5-sulfonátu. Tvary signálů se označují následujícími zkratkami:

š = široký signál
s = singlet

d = dublet
t = triplet
q = kvartet
m = multiplet

Příklad 1

6'-(α -azidofenylfenylacetamido)penicilanoxyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid

K 5 ml suchého dimethylformamidu se přidá 424 mg chlormethyl-6-(α -azidofenylacetamido)penicilanátu a pak 474 mg tetrabutylamonium-penicilanát-1,1-dioxidu, s výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí 50 ml ethylacetátu a pak se promyje třikrát vždy 15 ml vody a jednou 15 ml nasyceného roztoku chloridu sodného.

Organická fáze se vysuší síranem sodným a zahustí se na pěnovitý zbytek, který se podrobí chromatografii na silikagelu (40 g) za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu (4:1 objem/objem) jako elučního činidla, přičemž se odebírají frakce o objemu 8 ml, a to každých 30 sekund. Frakce č. 13 až 29 se spojí a zahustí se ve vakuu, čímž se získá 320 mg žádaného produktu.

NMR (deuteriochloroform):

1,44 (s, 3H),
1,52 (s, 3H),
1,6 (s, 3H),
1,66 (s, 3H),
3,4 (d, 2H),
4,4 (s, 1H),
4,46 (s, 1H),
4,6 (t, 1H),
5,1 (s, 1H),
5,4 až 5,7 (m, 2H),
5,88 (s, 2H),
7,18 (d, 1H) a
7,37 ppm (s, 5H).

Příklad 2

Postupem popsáním v příkladu 1 se za použití vždy příslušného chlormethyl-6-substituovaného penicilanátu a tetraalkylamonium-penicilanát-1,1-dioxidu jako výchozích látek získají následující sloučeniny:

6'-(α -azido-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanoxyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid,

6'-(α -benzyloxykarbonylamino-fenylacetamido)penicilanoxyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid,

6'-(α -benzyloxykarbonylamino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanoxyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid,

6'-(α -aminofenylacetamido)penicilanoxyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid

6'-(α -amino-p-hydroxyfenylacetamido)-penicilanoyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid,

6'-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-fenyl-1-imidazolidinyl)penicilanoyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid a

6'-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-[p-hydroxyfenyl]-1-imidazolidinyl)penicilanoyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid.

Příklad 3

6'-(α -aminofenylacetamido)penicilanoyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid-p-toluensulfonát

A. Chlormethyl-6-(α -1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminofenylacetamido)penicilanát

K 125 ml methylenchloridu a 50 ml vody se přidá 8,06 g trihydrátu 6-(α -aminofenylacetamido)penicilanové kyseliny a hodnota pH se přidávkem 40% vodného roztoku tetrabutylamoniumhydroxidu upraví na 8,5. Methylenchloridová vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dvakrát vždy 30 ml čerstvého methylenchloridu. Methylenchloridové vrstvy se spojí a vysuší se síranem hořečnatým.

Směs se zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. K zbytku se přidá 300 ml chloroformu, 2,16 ml acetocyanu ethylnatého a 20 g síranu hořečnatého, směs se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se síran hořečnatý odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku na žlutý pěnovitý zbytek. Triturací tohoto zbytku se 150 ml ethylacetátu se získá bílý pevný materiál, který se odfiltruje, promyje se třikrát vždy 25 ml ethylacetátu a dvakrát vždy 50 ml diethyletheru, a vysuší se pod dusíkem. Získá se 6,5 g tetrabutylamonium-6-(α -1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminofenylacetamido)penicilanátu.

K 15 ml chlorjodmethanu se přidá 1,38 g shora připravené tetrabutylamoniové soli a výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Reakční roztok se chromatografuje na 75 g silikagelu za použití směsi stejných objemových dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla, přičemž se odebírají frakce o objemu 50 ml. Frakce č. 4 až 6 se spojí a zahuštěním se z nich získá 800 miligramů žádaného produktu.

NMR (deuteriochloroform):

1,5 (s, 3H),
1,57 (s, 3H),
1,9 (s, 3H),

3,65 (s, 3H),
4,4 (s, 1H),
4,65 (s, 1H),
5,12 (d, 1H),
5,42 až 5,7 (m, 2H),
5,75 (dvojitý d, 2H),
6,8 (d, 1H),
7,4 (s, 5H) a
9,35 (d, 1H) ppm.

B. 6'-(α -aminofenylacetamido)penicilanoyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid-p-toluensulfonát

Směs 496 mg chlormethyl-6-(α -1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminofenylacetamido)penicilanátu a 750 mg jodidu sodného v 10 mililitrech acetonu se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a zbytek se extrahuje 40 ml ethylacetátu. Extrakt se postupně promyje třikrát vždy 10 ml vody a dvakrát vždy 5 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, a vysuší se síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří a olejovitý zbytek o hmotnosti 700 mg se trituruje s petroletherem, čímž se získá pevný jodmethyl-6-(α -1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminofenylacetamido)penicilanát.

Směs 590 mg jodmethyl-6-(α -1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoacetamido)penicilanátu a 474 mg tetrabutylamonium-penicilanát-sulfonu se v 10 ml acetonu 20 minut míchá. Reakční směs se zahustí k suchu a k zbytku se přidá 40 ml ethylacetátu. Vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se promyje třikrát vždy 10 ml vody a dvakrát vždy 5 ml roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší, zahustí se na objem cca 20 mililitrů a přidá se k ní 190 mg monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny a 2 kapky vody v 5 ml ethylacetátu. Po tří- až čtyřminutovém míchání se vyloučí sraženina, která se po desetiminutovém míchání odfiltruje a vysuší.

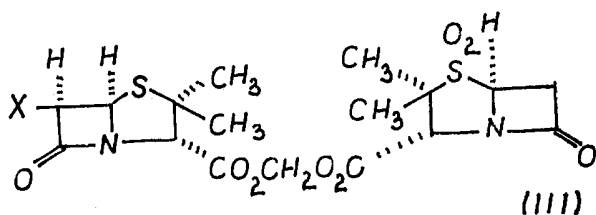
Získá se 520 mg žádaného produktu.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid):

1,38 (s, 6H),
1,5 (s, 6H),
2,3 (s, 3H),
3,05 a, 3,9 (m, 2H),
4,4 (s, 1H),
4,5 (s, 1H),
4,95 až 5,3 (m, 2H),
5,35 až 5,7 (m, 2H),
5,9 (s, 2H),
7,08 (d, 2H),
7,55 (d, 2H),
7,44 (d, 2H),
8,6 až 9,0 (široký s, 3H) a
9,4 ppm (d, 1H).

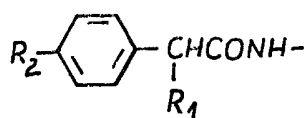
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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

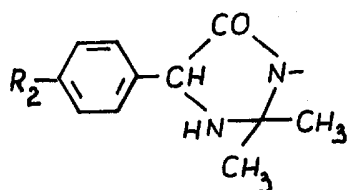


ve kterém

X znamená zbytek vzorce



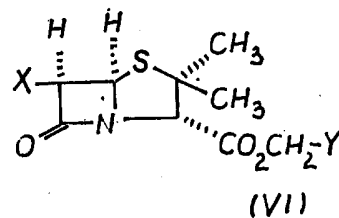
nebo



kde

R₁ znamená azidoskupinu, aminoskupinu, 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu nebo benzyloxykarbonylaminoskupinu a

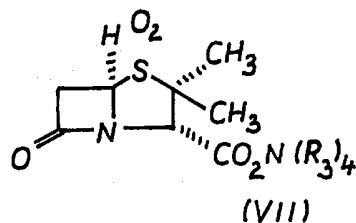
R₂ představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu, vyznačující se tím, že se 1 molární díl sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém

X má shora uvedený význam a

Y znamená chlor, brom nebo jod, nechá reagovat s alespoň 1 molárním dílem sloučeniny obecného vzorce VII



ve kterém

R₃ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v inertním rozpouštědle při teplotě 0 až 60 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako inertní rozpouštědlo použije aceton nebo dimethylformamid.