



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208473

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 01 06 78
(21) (PV 963-79)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 07 06 77
(804320) 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 1alfa-oxidu penicilanové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu výroby 1alfa-oxidu penicilanové kyseliny, užitečného jako mezi-produktu pro přípravu nových 1,1-dioxidů penicilanové kyseliny a jejich esterů.

Meziprodukt vyráběný způsobem podle vynálezu je možno použít pro přípravu nových 1,1-dioxidů kyseliny penicilanové a jejich esterů, 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, jak je popsáno v našem souvisejícím patentovém spisu č. 208 472.

Mezi dobře známá a široce používaná antibakteriální činidla náleží tzv. beta-laktamová antibiotika. Tyto sloučeniny se vyznačují přítomností jádra obsahujícího 2-azetidionový (beta-laktamový) kruh, nakondenzovaný na thiazolidinový nebo 1,3-thiazinový kruh. Jestliže toto jádro obsahuje thiazolidinový kruh, označují se takovéto sloučeniny jako peniciliny, zatímco v případě přítomnosti dihydrothiazinového kruhu jde o cefalosporiny. Jako typické příklady penicilinů běžně používaných v klinické praxi lze uvést benzylpenicilin (penicilin G), fenoxymethylpenicilin (penicilin V), ampicilin a karbenicilin.

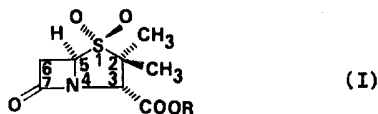
Jako typické příklady běžných cefalosporinů se uvádějí cefalothin, cefalexin a cefazolin.

I když jsou beta-laktamová antibiotika široce používaná 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 nema-

jících 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.

V našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 208 472 jsou popsány určité nové sloučeniny penicilinové řady, které jsou užitečné jako antibakteriální činidla a jsou rovněž silnými inhibitory mikrobiálních beta-laktamas. Těmito novými sloučeninami jsou 1,1-dioxid penicilanové kyseliny a jeho estery snadno hydrolyzovatelné in vivo.

Výše zmíněný československý patentový spis popisuje způsob výroby nových derivátů 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny, obecného vzorce I



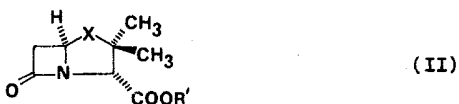
ve kterém

R znamená atom vodíku nebo esterový zbytek snadno hydrolyzovatelný in vivo,

a farmaceuticky upotřebitelných solí těch shora uvedených sloučenin, v nichž R znamená atom vodíku.

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. Jako typické příklady těchto esterových zbytků je možno uvést alkanoyloxymethylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, 1-(alkanoyloxy)ethylovou skupinu se 4 až 9 atomy uhlíku, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonyloxymethylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, 1-(alkoxykarbonyloxy)ethylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, 1-methyl-1-(alkoxykarbonyloxy)ethylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku, 3-ftalidylovou skupinu, 4-krotonolaktonylovou skupinu nebo gama-butyrolakton-4-yllovou skupinu.

Způsob výroby shora uvedených sloučenin se podle našeho shora zmíněného československého patentového spisu vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II,

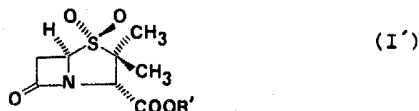


ve kterém

X znamená skupinu -S-, -S- nebo -S- a

R' má stejný význam jako R nebo znamená chránicí skupinu karboxylové funkce,

oxiduje působením oxidačního činidla za vzniku odpovídajícího dioxidu obecného vzorce I'



ve kterém

R' má shora uvedený význam,

z něhož se popřípadě odštěpí chránicí skupina karboxylové funkce ve významu symbolu R, a získaný produkt obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, se popřípadě převede působením báze na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce II jsou novými sloučeninami.

Nové sloučeniny shora uvedených obecných vzorců I a II se pojmenovávají jako deriváty penicilanové kyseliny, kterou je možno znázornit obecným vzorcem III



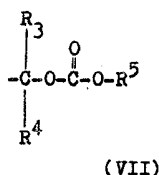
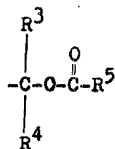
Ve shora uvedených vzorcích se přerušovanou čarou označují substituenty bicycklického jádra, které jsou pod rovinou tohoto jádra. Obvykle se konfigurace takového substituentu označuje jako alfa-konfigurace. Naproti tomu se zesílenou vazbou označují substituenty, které jsou nad rovinou bicycklického jádra,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

Používané výrazy "4-krotonolaktonylová" a "gamma-butyrolakton-4-ylová" skupina se týkají zbytků následujících vzorců IV a V.



Znamená-li R ve sloučenině obecného vzorce I esterový zbytek snadno hydrolyzovatelný in vivo, jde pochopitelně o skupinu odvozenou od alkoholu vzorce R-OH, takže seskupení -COOR ve sloučenině obecného vzorce I představuje esterové seskupení. 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.

Typickými skupinami ve významu symbolu R jsou 3-ftalidylová skupina, 4-krotonolaktonylová skupina, gamma-butyrolakton-4-ylová skupina a zbytky vzorců VI a VII,

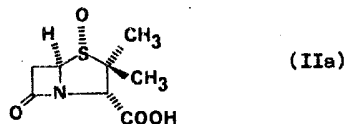


kde

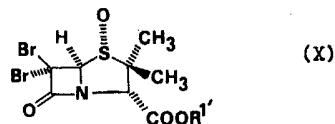
R^3 a R^4 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu a R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Výhodnými zbytky ve významu symbolu R jsou nicméně skupiny uvedené výše u obecného vzorce I.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 1alfa-oxidu penicilanové kyseliny vzorce IIa,



vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce X,



ve kterém

R^1 znamená atom vodíku nebo benzylovou skupinu,

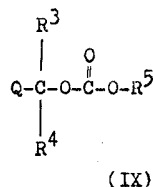
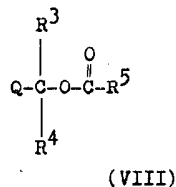
podrobí hydrogenolýze.

Při hydrogenolýze podle vynálezu dojde k debromaci výchozího 1alfa-oxidu, 6,6-dibrompenicilanové kyseliny a popřípadě k současnému odštěpení benzylové skupiny v případě, že se jako výchozí materiál použije benzylester shora uvedené kyseliny (sloučenina obecného vzorce X, kde R^1 znamená benzylovou skupinu).

Hydrogenolýza podle vynálezu se provádí tak, že se roztok 1alfa-oxidu kyseliny 6,6-dibrompenicilanové míchá nebo třepe v atmosféře vodíku, nebo směsi vodíku s inertním plyným ředidlem, jako je dusík nebo argon, v přítomnosti katalytického množství paládia na uhlíčitě vápenatém jako katalyzátoru. Vhodnými rozpouštědly pro tuto hydrogenolýzu jsou nižší alkanoly, jako methanol, ethery, jako tetrahydrofuran a dioxan, nižší estery, jako je ethylester octové kyseliny a butylester octové kyseliny, dále voda a směsi těchto rozpouštědel. Obvykle je třeba volit takové podmínky, aby se dibromderivát v rozpouštědle rozpustil. Hydrogenolýza se provádí při teplotě místnosti za tlaku asi 0,35 MPa, a katalyzátor se obvykle používá v množství asi od 10 hmotnostních procent, přepočteno na dibromderivát, až do stejné hmotnosti, jakou má použitý dibromderivát, ačkoli je možno použít i vyšších množství. Reakce obvykle trvá 1 hodinu, načež se sloučenina vzorce IIa jednoduše izoluje po odfiltrování katalyzátoru odpařením rozpouštědla ve vakuu.

Výchozí 1alfa-oxid kyseliny 6,6-dibrompenicilanové se připravuje oxidací kyseliny 6,6-dibrompenicilanové za použití 1 ekvivalentu kyseliny 3-chlorperbenzooové v tetrahydrofuranu při teplotě 0 až 25 °C, obvykle po dobu 1 hodiny. Pracuje se podle postupu, který popsali Harrison a spol., J. Chem. Soc. (London), Perkin I, 1976, 1. 772. Kyselina 6,6-dibrompenicilanová se připravuje podle postupu, který popsal Clayton, J. Chem. Soc. (London), 1962, 2. 123 (C).

Sloučeninu vzorce IIa, vyrobenou způsobem podle vynálezu, je možno běžnou esterifikací snadno převést na ester obsahující jako esterový zbytek shora definovaný zbytek R^1 snadno hydrolyzovatelný in vivo. V případě, že R^1 znamená 3-ftalidylovou skupinu, 4-krotonolaktonylovou skupinu, gama-butyrolakton-4-ylovou skupinu nebo zbytek shora uvedeného obecného vzorce VI nebo VII, kde R^3 , R^4 a R^5 mají shora uvedený význam, je možno sloučeninu obecného vzorce IIa podrobit reakci s 3-ftalidylhalogenidem, 4-krotonolaktonylhalogenidem, gama-butyrolakton-4-ylhalogenidem nebo se sloučeninou obecného vzorce VIII nebo IX,



kde

Q znamená atom halogenu a
R³, R⁴ a R⁵ mají shora uvedený význam.

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 obecného vzorce IIa rozpustí ve vhodném polárním organickém rozpouštědle, jako v N,N-dimethylformamidu, a přidá se cca 1 molekulivalent 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-methylmorfolinem. 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 chloridy. V případě použití chlorderivátů je někdy výhodné přidat k reakční směsi až 1 molekulivalent jodidu alkalického kovu, čímž se reakce urychlí. Se zřetelem na všechny tyto faktory se reakční doba obvykle pohybuje od 1 do 24 hodin.

Obdobně je možno před dalším použitím sloučeniny vzorce IIa, vyrobené způsobem podle vynálezu, chránit karboxylovou skupinu této sloučeniny zavedením vhodné chránicí skupiny karboxylové funkce.

Sloučenina vzorce IIa má kyselý charakter a může tvořit soli se zásaditými činidly. Tyto soli je možno připravovat o sobě známými postupy, které rovněž spadají do rozsahu vynálezu, a to například smísením kyselé a zásadité komponenty, obvykle v molárním poměru 1:1, ve vodném, nevodném nebo zčásti vodném prostředí. Vzniklé soli se pak izolují filtrací, vysrážením rozpouštědlem nebo v případě vodných roztoků lyofilizací. Báze, účelně používané k přípravě solí, mohou být organické nebo anorganické a jako příklady vhodných bází je možno uvést amoniak, organické aminy, hydroxidy, uhličitany, hydrogenuhličitany, hydridy a alkoxidy alkalických kovů a hydroxidy, uhličitany, hydridy a alkoxidy kovů alkalických zemin.

Jako reprezentativní příklady takovýchto bází lze uvést primární aminy, jako n-propylamin, n-butylamin, anilin, cyklohexylamin, benzylamin, a oktylamin, sekundární aminy, jako dimethylamin, morfolin, pyrrolidin a piperidin, terciární aminy, jako triethylamin, N-ethylpiperidin, N-methylmorfolin, a 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en, hydroxidy, jako hydroxid sodný, draselný, amonný a barnatý, alkoxidy, jako ethoxid sodný a draselný, hydridy, jako hydrid vápenatý a natriumhydrid, uhličitany, jako uhličen draselný a sodný, hydrogenuhličitany, jako hydrogenuhličen sodný a hydrogenuhličen draselný, a soli mastných kyselin s dlouhými řetězci s alkalickými kovy, jako natrium-2-ethylhexanoát.

Výhodnými solemi sloučeniny vzorce IIa jsou sodná, draselná a triethylamoniová sůl.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Infračervená spektra byla naměřena v lisovaných tabletkách s bromidem draselným nebo v chloroformu, a absorpční pásy jsou uváděny ve vlnočtech (cm^{-1}). NMR-spektra byla měřena při 60 MHz v deuterovaném chloroformu (CDCl_3) nebo perdeuterovaném dimethylsulfoxidu (DMSO-d_6), 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

1Alfa-oxid kyseliny penicilanové

1,4 g 5% paládia na uhlíčitanu vápenatém se v prostředí 50 ml vody předhydrogenuje a přidá se k němu roztok 1,39 g 1alfa-oxidu benzylesteru kyseliny 6,6-dibrompenicilanové v 50 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 1 hodinu třepe v prostředí vodíku za tlaku přibližně 0,32 MPa, při teplotě 25 °C, zfiltruje se a zahuštěním filtrátu ve vakuu se odstraní hlavní podíl tetrahydrofuranu. Vodný zbytek se extrahuje etherem a zahuštěním etherického extraktu se izoluje 0,5 g materiálu, jímž je z převážné části 1alfa-oxid benzylesteru kyseliny penicilanové.

Tento izolovaný podíl se spojí s jinou dávkou (2,0 g) 1alfa-oxidu benzylesteru kyseliny 6,6-dibrompenicilanové, rozpustí se v 50 ml tetrahydrofuranu, roztok se přidá k suspenzi 4,0 g 5% paládia na uhlíčitanu vápenatém v 50 ml vody, a reakční směs se přes noc třepe v atmosféře vodíku za tlaku asi 0,32 MPa při teplotě 25 °C. Po filtraci se filtrát extrahuje etherem, extrakt se zahustí ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií na silikagelu za eluce chloroformem. Získá se 0,50 g produktu.

Tento materiál se znovu hydrogenuje za tlaku 0,32 MPa při 25 °C v prostředí směsi vody a methanolu (1:1) za přítomnosti 0,50 g 5% paládia na uhlíčitanu vápenatém po dobu 2 hodin, načež se přidá další podíl 0,50 g 5% paládia na uhlíčitanu vápenatém a v hydrogenaci za tlaku 0,32 MPa při teplotě 25 °C se pokračuje přes noc. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se extrahuje etherem, etherický extrakt se odloží, hodnota pH zbylé vodné fáze se upraví na 1,5 a provede se další extrakce ethylesterem octové kyseliny. Roztok v tomto rozpouštědle se vysuší bezvodým síranem sodným a zahuštěním ve vakuu se z něho izoluje 0,14 g 1alfa-oxidu penicilanové kyseliny.

NMR-spektrum v $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ obsahuje signály

při 1,4 (singlet, 3H), 1,64 (singlet, 3H), 3,60 (multiplet, 2H), 4,3 (singlet, 1H) a 4,54 (multiplet, 1H) ppm.

V infračerveném spektru (bromid draselný) jsou pásy při 1 795 a 1 745 cm^{-1} .

P ř í k l a d 2

1Alfa-oxid kyseliny penicilanové

1,0 g 5% paládia na uhlíčitanu vápenatém se vnese do 30 ml vody, suspenze se předhydrogenuje, načež se k ní přidá roztok 1,0 g 1alfa-oxidu kyseliny 6,6-dibrompenicilanové. Reakční směs se 1 hodinu třepe v atmosféře vodíku za tlaku přibližně 0,32 MPa při teplotě 25 °C, potom se zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu, čímž se oddestiluje methanol. Zbýlý vodný podíl se zředí stejným objemem vody, hodnota pH roztoku se upraví na 7, roztok se promyje etherem, načež se vodný podíl okyslí na pH 2 přidáním zředěné chlorovodíkové kyseliny a kyselý podíl se extrahuje ethylesterem octové kyseliny. Roztok v tomto rozpouštědle se vysuší bezvodým síranem sodným a zahuštěním ve vakuu se z něho izoluje 1alfa-oxid kyseliny penicilanové, jehož charakteristická data odpovídají údajům uvedeným v příkladu 1.

V následující části jsou popsány přípravy výchozích látek používaných v předcházejících příkladech:

Příprava A

1Alfa-oxid kyseliny 6,6-dibrompenicilanové

Sloučenina uvedená v názvu se připraví oxidací kyseliny 6,6-dibrompenicilanové 1 ekvivalentem kyseliny 3-chlorperbenzoové v tetrahydrofuranu při teplotě 0 až 25 °C po dobu 1 hodiny, za použití postupu, který popsali Harrison a spol., J. Chem. Soc. (London), Perkin I, 1976, 1 772.

Příprava B

Benzylester kyseliny 6,6-dibrompenicilanové

K roztoku 54 g (0,165 mol) kyseliny 6,6-dibrompenicilanové v 350 ml N,N-dimethylacetamidu se přidá 22,9 ml (0,165 mol) triethylaminu. Roztok se 40 minut míchá, přidá se k němu 19,6 ml benzylbromidu (0,165 mol) a reakční směs se 48 hodin míchá při teplotě místnosti. Vysrážený hydrobromid triethylaminu se odfiltruje, k filtrátu se přidá 1 500 ml ledové vody, jejíž pH je upraveno na hodnotu 2, směs se extrahuje etherem, spojené extrakty se promyjí postupně nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného, potom se roztok v etheru vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu. Získá se špinavě bílá pevná látka, která po překrystalování z isopropylalkoholu poskytne 70,0 g (95 %) sloučeniny uvedené v názvu, tající při 75 až 76 °C.

V infračerveném spektru (bromid draselný) jsou přítomny pásy při 1 795 a 1 740 cm^{-1} .

V NMR-spektru v CDCl_3 jsou přítomny signály při 1,53 (singlet, 3H), 1,58 (singlet, 3H), 4,50 (singlet, 1H), 5,13 (singlet, 2H), 5,72 (singlet, 1H) a 7,37 (singlet, 5H) ppm.

Příprava C

1Alfa-oxid benzylesteru kyseliny 6,6-dibrompenicilanové

K míchanému roztoku 13,4 g (0,03 mol) benzylesteru kyseliny 6,6-dibrompenicilanové ve 200 ml dichlormethanu se při teplotě cca 0 °C přidá roztok 6,12 g (0,03 mol) kyseliny 3-chlorperbenzoové ve 100 ml dichlormethanu. Za téže teploty se reakční směs míchá 1,5 hodiny, potom se zfiltruje, filtrát se promývá postupně 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, načež se vysuší bezvodým síranem sodným. Po oddestilování rozpouštědla z filtrátu ve vakuu se získá 12,5 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje. Triturací s etherem olej ztuhne a pevný podíl se odfiltruje. Získá se 10,5 g 1alfa-oxidu benzylesteru kyseliny 6,6-dibrompenicilanové ve formě pevné látky.

V infračerveném spektru (chloroform) jsou přítomny pásy při 1 800 a 1 750 cm^{-1} .

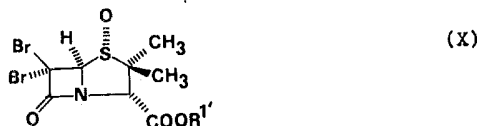
NMR-spektrum produktu (CDCl_3) obsahuje signály při 1,3 (singlet, 3H), 1,5 (singlet, 3H), 4,5 (singlet, 1H), 5,18 (singlet, 2H), 5,2 (singlet, 1H) a 7,3 (singlet, 5H) ppm.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1alfa-oxidu penicilanové kyseliny, vzorce IIa,



vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce X,



ve kterém

R^1 znamená atom vodíku nebo benzylovou skupinu,

podrobí hydrogenolýze.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hydrogenolýza provádí v přítomnosti katalytického množství paládía na uhličitanu vápenatém.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se hydrogenolýza provádí v rozpouštědle vybraném ze skupiny zahrnující nižší alkanoly, estery o nízké molekulové hmotnosti, vodu a směsi těchto rozpouštědel.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se hydrogenolýza provádí za tlaku pohybujícího se od atmosférického tlaku do 0,35 MPa.