



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

258594

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 277/52

(22) Přihlášeno 26 02 87

(21) PV 1294-87.F

(40) Zveřejněno 17 12 87

(45) Vydáno 15 03 89

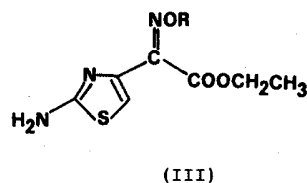
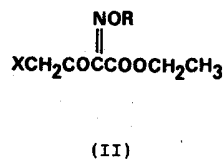
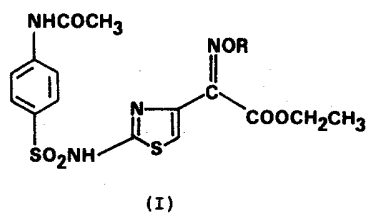
(75)

Autor vynálezu

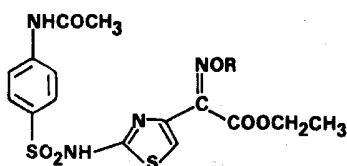
MANDEL MARTIN ing., NOVÁK LUDVÍK RNDr. PhMr. CSc.,
RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc., PRAHA

(54) Ethylestery kyselin
/Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-acetamidobenzen-sulfonamido/-4-thiazolyl]octových

Řešení se týká etylesterů /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-acetamidobenzen-sulfonamido/-4-thiazolyl] octových kyselin obecného vzorce I, nových látek užívaných jako meziprodukty při přípravě nových beta-laktamových antibiotik. Tyto látky lze připravovat například reakcí 4-acetamidobenzen-sulfonylthiomocoviny nebo jejich solí se /Z/-2-alkoxyimino-4-halogen-3-oxobutanoáty etylnatými obecného vzorce II nebo reakcí /Z/-2-alkoxyimino-2-/2-amino-4-thiazolyl] octanů etylnatých obecného vzorce III se 4-acetamidobenzen-sulfochloridem.



Vynález se týká etylesterů kyselin /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-acetamidobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]octových obecného vzorce I



/I/,

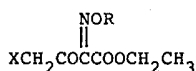
ve kterém R značí alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku.

Tyto nové, dosud nepopsané látky jsou meziprodukty při přípravě nových beta-laktamových antibiotik aminothiazolového typu se 4-aminobenzensulfonamidorskupinou v pobočném řetězci.

/Z/-2-alkoxyimino-2-/2-amino-4-thiazolyl/octany etylnaté jsou důležitými meziprodukty při přípravě velmi účinných beta-laktamových antibiotik, cefalosporinů třetí generace, které jsou známy svou účinností na grampozitivní i gramnegativní mikroorganismy /britský pat. č. 2 025 933 nebo belgický pat. spis č. 889 913/. Podobně je tomu s estery obecného vzorce I při přípravě beta-laktamových antibiotik nového typu.

Nové etylestery obecného vzorce I podle vynálezu lze připravovat například těmito výhodnými způsoby:

a/ reakcí 4-acetamidobenzensulfonylthiomocoviny se /Z/-2-alkoxyimino-4-halogen-3-oxobutanoáty etylnatými obecného vzorce II

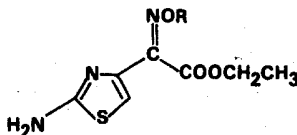


/II/,

kde R značí alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a X značí atom bromu nebo chloru, za přítomnosti báze, zejména sodnou sůl; do reakční směsi není potom nezbytné přidávat báze reaktivující činidlo, například dimetylanilin nebo octanu sodného ve vhodném rozpouštědle, například alkanol s 1 až 4 atomy uhlíku nebo v jeho směsi s vodou v poměru 1:100 až 100:1 popřípadě ve směsi alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku s tetrahydrofuranem nebo dioxanem v poměru 1:100 až 100:1 za přítomnosti až 90 % vody při teplotě 0 až 70 °C, s výhodou při teplotě 10 až 40 °C.

Je výhodné k reakci použít sůl 4-acetamidobenzensulfonylthiomocoviny s alkalickým kovem, zejména sodnou sůl; do reakční směsi není potom nezbytné přidávat báze reaktivující činidlo, reakce probíhá ve výše uvedených rozpouštědlech nebo jejich směsích v uvedených poměrech při teplotě 0 až 70 °C, s výhodou při teplotě 10 až 40 °C;

b/ reakcí /Z/-2-alkoxyimino-2-/2-amino-4-thiazolyl/octanů etylnatých obecného vzorce III



/III/,

kde R značí alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku se 4-acetamidobenzensulfochloridem za přítomnosti báze, např. triethylaminu, dimetylanilinu, pyridinu apod., ve vhodném rozpouštědle, např. v chlorovaných uhlovodících s 1 až 2 atomy uhlíku a 1 až 4 atomy chloru, nebo jejich směsích s pyridinem, případně v samotném pyridinu při teplotě -20 až 100 °C.

Výhodně je možné uskutečnit tuto reakci ve vodě za přítomnosti ve vodě rozpustné báze, např. hydroxidu alkalického kovu, popřípadě za přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu, jako je např. tetrabutylamoniumhydrogensulfát apod.

Je samozřejmé, že kromě uvedených způsobů jsou možné i další jejich obměny, které jsou odborníkovi běžné a které proto zde nemusí být výslovně jmenovány. Pro ilustraci některých možností způsobů přípravy slouží následující příklady provedení.

P ř í k l a d 1

2-[2-/4-acetamidobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-methoxyiminooctan etylnatý
/vzorec I, R = metyl/

K suspenzi 21,3 g /0,07 mol/ sodné soli 4-acetamidobenzensulfonylthiomocoviny ve směsi 50 ml etanolu a 50 ml vody se za míchání při teplotě místnosti přidá 21 g /obsah 85 %, 0,072 mol/ 4-brom-/Z/-2-methoxyimino-3-oxobutanoátu etylnatého. Po 1 h míchání se reakční směs extrahuje 50 ml a 10 ml octanu etylnatého, získaný roztok se promyje 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, zfiltruje se s aktivním uhlím a vysuší síranem hořečnatým. Odpařením na vakuové rotační odparce se získá 29 g olejovitého odparku, který po rozpuštění ve 20 ml isopropylalkoholu zkrystalizuje. Odsátím, promytím isopropylalkoholem a petroletherem se získá 19 g /61,9 %/ nažloutlého produktu s teplotou tání 192 až 210 °C /rozklad/. Teplota tání analytického vzorku /směs dimethylformamidu s isopropylalkoholem/ je 227 až 229 °C. Struktura látky byla potvrzena NMR a IČ spektroskopii.

P ř í k l a d 2

2-[2-/4-acetamidobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-methoxyiminooctan etylnatý
/vzorec I, R = metyl/

Látku z příkladu 1 lze alternativně připravit takto:

K roztoku 37 g /0,16 mol/ 2-/2-amin-4-thiazolyl/-/Z/-2-methoxyiminooctanu etylnatého v 70 ml pyridinu se za míchání přidá 38,5 g /0,16 mol/ 4-acetamidobenzensulfochloridu. Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Potom se přidá 185 ml vody a 185 ml metylenchloridu a pH reakční směsi se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /1:1/ upraví na hodnotu 2,9. Odsátím a promytím vyloučeného produktu vodou a metylenchloridem se po vysušení při 60 °C získá 67,6 g /98,2 %/ žlutého produktu s teplotou tání 210 až 218 °C; teplota tání analytického vzorku /směs dimethylformamidu s isopropylalkoholem/ je 228 až 231 °C. Struktura látky byla potvrzena NMR a IČ spektry.

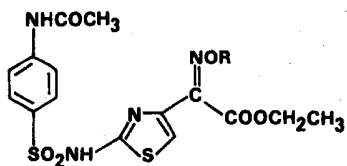
P ř í k l a d 3

2-[2-/4-acetamidobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-methoxyiminooctan etylnatý
/vzorec I, R = etyl/

Postupem popsaným v příkladu 2 se z ekvivalentního množství příslušného ethoxyderivátu a analogickým zpracováním s výtěžkem 91,8 % získá nažloutlý produkt s teplotou tání 180 až 195 °C; teplota tání analytického vzorku /směs dimethylformamidu s isopropylalkoholem/ je 203 až 207 °C. Struktura látky byla potvrzena NMR a IČ spektry.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Etylestery kyselin /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-acetamidobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-
octových obecného vzorce I



/I/

kde R značí alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku.