



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

258595

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 26 02 87

(21) PV 1295-87.H

(40) Zveřejněno 17 12 87

(45) Vydáno 15 03 89

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 277/52

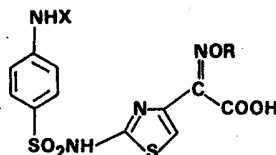
(75)

Autor vynálezu

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

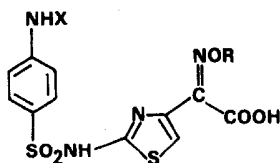
(54) **Kyseliny**
/Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]octové a
jejich N-acetylderiváty

Řešení se týká kyselin /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-octových a jejich N-acetylderivátů obecného vzorce I, nových látek, použitelných jako klíčových meziproduktů syntézy nové skupiny beta-laktamových antibiotik. Tyto nové látky jsou přístupné alkalickou hydrolýzou esterů /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-acetamidobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]octových kyselin.



(I)

Vynález se týká kyselin /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-octových a jejich N-acetylderivátů obecného vzorce I



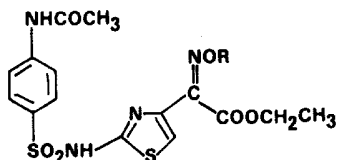
/I/,

ve kterém R značí alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a X je atom vodíku nebo acetylskupina.

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

Jak je známo, /Z/-2-alkoxyimino-2-/2-amino-4-thiazolyl/octové kyseliny jsou klíčovým meziproduktem při syntéze většiny cefalosporinů 3 generace, velmi účinných beta-laktamových antibiotik, používaných proti gramnegativním i grampozitivním mikroorganismům /britský pat. spis č. 2 025 933 nebo německý zveřejňovací spis č. 2 834 097/. Podobně je tomu s kyselinami obecného vzorce I při přípravě beta-laktamových antibiotik nového typu.

Kyseliny obecného vzorce I se připravují například alkalickou hydrolýzou příslušných estylesterů /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-acetamidobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-octových kyselin obecného vzorce II



/II/,

kde R značí alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, v 0,1 až 50% vodném roztoku hydroxidu alkalického kovu, s výhodou v 5 až 10% roztoku, ve směsi alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku s tímto roztokem v poměru 1:100 až 100:5, popřípadě ve směsi zmíněných alkanolů s tetrahydrofuranem nebo dioxanem v poměru 1:100 až 100:1, obsahující 5 až 99 % zmíněného roztoku hydroxidu alkalického kovu, při teplotě 40 až 110 °C, s výhodou při teplotě 80 až 100 °C.

Hydrolýzu lze též uskutečnit dvoustupňově, kdy v prvním stupni, při méně tvrdých podmínkách hydrolýzy /0,01 až 4% roztok hydroxidu alkalického kovu v některém z uvedených rozpouštědel, teplota 0 až 40 °C/ se hydrolýzuje pouze ester za vzniku kyseliny /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-acetamidobenzensulfonamido/4-thiazolyl]-octové obecného vzorce I, kde X značí acetylskupinu a R má výše uvedený význam.

V druhém stupni se alkalickou hydrolýzou této kyseliny za výše uvedených podmínek získá kyselina obecného vzorce I, kde X značí atom vodíku a R má výše uvedený význam.

Pro reakci není rozhodující, je-li kyselina obecného vzorce I, kde X značí acetylskupinu a R má výše uvedený význam izolována volná nebo ve formě soli, například s alkalickým kovem.

Bližší podrobnosti způsobu přípravy vyplývají z následujících příkladů provedení. Je samozřejmé, že kromě uvedených způsobů jsou možné i další alternativy vedoucí k žádaným látkám obecného vzorce I, jež jsou odborníkovi běžné a nemusí proto být výslovně jmenovány.

P ř í k l a d 1

Kyselina 2-[2-/4-aminobenzensulfonamido/4-thiazolyl]-/Z/-2-methoxyiminoctová /vzorec I, R = metyl, X = atom vodíku/

Suspenze 41 g /0,096 mol/ 2-[2-/4-acetamidobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-methoxy-imino-octanu etylnatého v roztoku 11,5 g hydroxidu sodného /0,29 mol/ ve 150 ml vody se zahřívá 100 minut k varu. Získaný roztok se zfiltruje s aktivním uhlím, ochladí na 5 °C a okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /1:1/ na hodnotu pH 3, po půl hodině míchání při 5 °C se roztok okyslí až na hodnotu pH 1,7. Produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší při 40 °C. Získá se 30,7 g /89 %/ žlutého krystalického produktu s teplotou tání 148 až 153 °C a s obsahem vody 4,97 %. Teplota tání analytického vzorku /směs dimethylformamidu s vodou/ je 150 až 152 °C.

Obsah vody v produktu se sníží rozpuštěním 10 g produktu ve 40 ml bezvodého etanolu, přidáním 30 g vyžíhaného molekulárního síta a dvouhodinovým varem pod zpětným chladičem s chlorkalciovým uzávěrem. Po odfiltrování molekulárního síta o odpaření k suchu se získá 7,7 g amorfního produktu s teplotou tání 120 až 130 °C a s obsahem vody 2,16 %. Struktura látky byla prokázána elementární analýzou a NMR spektrem.

P ř í k l a d 2

Kyselina 2-[2-/4-aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-ethoxyimino-octová /vzorec I, R = etyl, X = atom vodíku/

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se s výtěžkem 85 % získá titulní kyselina ve formě nažloutlého produktu s teplotou tání 143 až 150 °C a s obsahem vody 4,86 %. Teplota tání analytického vzorku /etanol/ je 170 až 172 °C. Vysušením molekulárním sítem se získá produkt s obsahem vody 1,50 %. Struktura látky byla potvrzena NMR a IČ spektry.

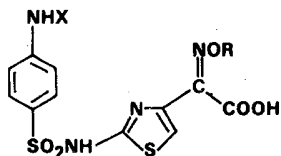
P ř í k l a d 3

Kyselina 2-[2-/4-acetamidobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-methoxyimino-octová /vzorec I, R = metyl, X = acetylskupina/

Roztok 3,7 g /0,009 mol/ 2-[2-/4-acetamidobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-methoxy-imino-octanu etylnatého ve směsi 15 ml metanolu a 15 ml 2N roztoku hydroxidu sodného /0,03 mol/ se nechá stát 5 hodin při teplotě místnosti. Potom se reakční směs odpaří na rotační odparce při teplotě místnosti na poloviční objem. Přidáním 25 ml vody, úpravou pH na hodnotu 2,7 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /1:1/, odsátím, promytím vodou a vysušením vyloučeného produktu se získají 2 g /57,9 %/ produktu s teplotou tání 172 až 180 °C. Teplota tání analytického vzorku /směs dimethylformamidu s isopropylalkoholem/ je 241 až 242 °C. Struktura látky byla potvrzena NMR a IČ spektry.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Kyseliny /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-acetamidobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]octové a jejich N-acetylderiváty obecného vzorce I



/I/,

kde R značí alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a X je atom vodíku nebo acetylskupina.