

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 269 501

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

(21) PV 9340-86.T
(22) Prihlášené 15 12 86

(40) Zverejnené 12 09 89
(45) Vydané 31 08 90

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. ⁴
C 07 D 501/59

(75)

Autor vynálezu

VEVERKA MIROSLAV ing. CSc., BRATISLAVA

STUČHLÍK JOSEF ing., HRABYNĚ

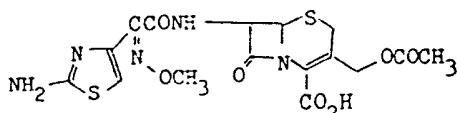
PEK RUDOLF ing., OPAVA

(54)

Spôsob prípravy kyseliny 3-acetoxymetyl-
7- [2-/2-amino-4-tiazolyl/-2-metoxymino-
acetamido]-3-cefém-4-karboxylovej

(57) Riešenie sa týka spôsobu prípravy
kyseliny 7-[2-/2-amino-4-tiazolyl/-2-
-metoxyminoacetamido]-3-cefém-4-kar-
boxylovej deblokáciou chlóracetylovej
skupiny s tiomočovinou za kontrolova-
ného pH reakcie.

Vynález sa týka spôsobu prípravy kyseliny 3-acetoxymetyl-7- [2-/2-amino-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido -3-cefém-4-karboxylovej, izomér syn, vzorca I



/I/

ako aj jej soli s alkalickými kovmi, amoniakom alebo substituovaným amoniakom vzorca $R^1R^2R^3N$, v ktorom R^1, R^2, R^3 nezávisle na druhom znamená H, C_{1-6} alkyl alebo C_{3-6} cykloalkyl.

Zlúčenina vzorca I sa používa ako medziprodukt pre prípravu širokospektrálneho antibiotika na baktérie grampozitívne a najmä baktérie gramnegatívne.

V skorších prihláškach je opísaný spôsob prípravy titulných zlúčenín vzorca I reakciou kyseliny 3-acetoxymetyl-7- [2-/2-chloracetamido-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido] -3-cefém-4-karboxylovej, izomér syn a jej soli s tiomočovinou.

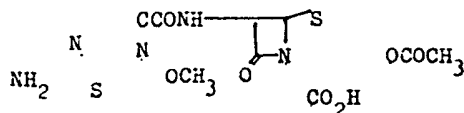
Nemecký patentový spis č. 271 327 2 uvádza pre výrobu látok vzorca I reakciu kyseliny 3-acetoxymetyl-7- [2-/2-chloracetamido-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido] -3-cefém-4-karboxylovej, izomér syn a jej soli s tiomočovinou vo vode za prítomnosti hydrogenuhličitanu draselného počas 6 hodín s tým, že sa vylučuje gumový produkt, ktorý sa ďalej zdĺhavo purifikuje.

Nemecký patentový spis č. 271 538 5 opisuje pre prípravu kyseliny vzorca I reakciu kyseliny 3-acetoxymetyl-7- [2-/2-chloracetamido-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido] -3-cefém-4-karboxylovej, izomér syn a jej soli s tiomočovinou v dimetylacetamide počas 17 hodín a produkt je nutné izolovať a purifikovať chromatografiou na neionogénnych živiciach a lyofilizovať.

M. Ochiai a spol. J. Antibiotics 34, 171 (1981) uvádzajú, že reakciami opísanými vyššie vznikajúci 2-imino-4-tiazolidinon ako vedľajší produkt spôsobuje ťažkosti pri purifikácii produktu vzorca I a najmä pri uskutočnení reakcie vo väčšom rozmere vzhľadom na vznik produktov pastóznej konzistencie. Uvedené nedostatky obchádzajú títo autori použitím špeciálnych činidiel.

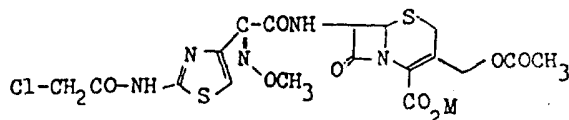
V doteraz známych postupoch nebola venovaná pozornosť hodnote pH reakčnej zmesi, resp. jej zmene a následnej kontrole. Nakoľko zmena pH počas reakcie nebol pričítaný význam, nevýhodou doterajších postupov, okrem už uvedených ďalej je, že vedú k vzniku produktov, ktoré je nutné zdĺhavo a zložito čistiť predovšetkým chromatografiou a následne izolovať z vodného roztoku náročnou lyofilizáciou alebo v niektorých prípadoch nutnosť použiť ekonomicky nevýhodné organické rozpúšťadlá pre rozpustenie východiskovej kyseliny 3-acetoxymetyl-7- [2-/2-chloracetamido-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido] -3-cefém-4-karboxylovej, izomér syn.

Uvedené nedostatky odstraňuje vynález týkajúci sa prípravy kyseliny 7- [2-amino-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido] -3-cefém-4-karboxylovej, izomér syn vzorca I



/I/,

ako aj jej soli s alkalickými kovmi, amoniakom alebo substituovaným amoniakom vzorca $R^1R^2R^3N$, v ktorom $R^1R^2R^3$ nezávisle znamená H, C_{1-6} alkyl alebo C_{3-6} cykloalkyl reakciou 1 molárneho dielu kyseliny 3-acetoxymetyl-7-[2-/2-chlóracetamido-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido]-3-cefém-4-karboxylovej, izomér syn všeobecného vzorca II



/II/,

v ktorom M znamená vodík alebo kation alkalického kovu amóniový alebo substituovaný amóniový kation $R^1R^2R^3N$, v ktorom R^1, R^2, R^3 znamená nezávisle na druhom H, C_{1-6} alkyl alebo C_{3-6} cykloalkyl s 1 až 5 molárnymi dielmi tiomočoviny v organickom rozpúšťadle miešateľným s vodou a/alebo vo vode vyznačujúci sa tým, že reakčná zmes sa udržiava pri hodnote pH $5,1 \pm 2$, pri teplote -10 až 45°C a výsledná zlúčenina vzorca I sa z reakčnej zmesi izoluje pred alebo po jej prevedení na sol' s alkalickými kovmi amoniakom alebo substituovaným amoniakom vzorca $R^1R^2R^3N$ v ktorom R^1, R^2, R^3 nezávisle na druhom znamená H, C_{1-6} alkyl alebo C_{3-6} cykloalkyl.

Výhodou spôsobu prípravy podľa vynálezu je jednoduché spracovanie reakčnej zmesi, vyhnutie sa separačným a ekonomicky náročným operáciám zvlášť v priemyslovom merítke, náhrada organických rozpúšťadiel. Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k 1 molárnemu dielu zlúčeniny vzorca I vo vode alebo jej zmesi s organickým rozpúšťadlom pridá sol' obecného vzorca III.

MX

/III/,

v ktorom X predstavuje anión kyseliny, ktorej kyslosť je menšia alebo rovná kyslosti kyseliny vzorca II a M predstavuje kation alkalického kovu alebo amónia. Ako soli organických kyselín je možné uviesť napríklad hydrogenuhlíčitán sodný alebo terciárny fosforečnan sodný. Ako soli organických kyselín je možné uviesť alkalické soli alifatických lineárnych alebo rozvetvených karboxylových kyselín obsahujúcich s výhodou 2 až 10 atómov uhlíka, napríklad octan sodný alebo draselný, alebo sodnú sol' kyseliny 2-etyl hexánovej. Rozpustenie zlúčeniny vzorca I možno dosiahnuť aj prídavkom amoniaku alebo amínov všeobecného vzorca IV

 $R^1R^2R^3N$

/IV/,

kde R^1, R^2, R^3 predstavuje nezávisle H, C_{1-6} alkyl alebo C_{3-6} cykloalkyl.

Množstvo soli vzorca III alebo amínu vzorca IV sa volí tak, aby ich prídavkom došlo k rozpusteniu kyseliny obecného vzorca I, čo značí, že sa s výhodou použije aspoň množstvo stechiometrické. V niektorých prípadoch je výhodné používať prebytok, ktorý činí od zhruba 10 % do 100 %.

Koncentrácia kyseliny vzorca I sa vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla volí tak, aby došlo k vytvoreniu 15 až 65 % roztoku. Pomer medzi vodou a organickým rozpúšťadlom sa v zmesi v istom rozmedzí mení, ničmenej za účelom výhodného priebehu reakcie je možné použiť pomer od 1 diel vody na 0,1 dielov rozpúšťadla až po 1 diel vody na 9 dielov rozpúšťadla.

Bolo zistené, že ako rozpúšťadla je možné použiť alkoholy C_{1-4} , ketóny miešateľné s vodou, dimetylacetamid, dimetylformamid, tetrahydrofurán alebo dioxán. Alternatívne je možno rozpustiť zlúčeninu vzorca I v organickom rozpúšťadle a pridávať sol' vzorca III alebo amín vzorca IV v priebehu reakcie.

Následne sa pridá 1 až 5 molárnych dielov tiomočoviny vo vodnom roztoku alebo s výhodou v pevnej forme. Požadovaná hodnota pH reakčnej zmesi v rozmedzí 7,1 až 3,1 sa dosiahne prídavkom pufrujúcich činidiel ako je napríklad octan sodný alebo hydrogenuhlíčitán sodný alebo v prípade použitia nadbytku soli vzorca III alebo amínov vzorca IV sa môže použiť ako pufrujúce činidlo napríklad kyselina octová. Bolo zistené, že ako zvlášť výhodné je používať v uvedenom rozmedzí hodnoty pH interval 0,1 až 2,0 hodnoty pH. Napríklad od $5,1 \pm 0,1$ hodnoty pH do $5,1 \pm 2,0$ hodnoty pH. Požadovanú hodnotu možno dosiahnuť aj použitím pufrův, čo je ďalej zvlášť výhodné pre udržiavanie konštantnej hodnoty pH v uvedenom rozmedzí. Je zrejmé, že túto hodnotu možno udržiavať ďalším prídavkom soli vzorca III alebo amínov vzorca IV. Zvlášť je výhodné používať sol' alebo amín s kationom ako bola použitá na rozpustenie kyseliny vzorca II. Na doreagovanie je potrebná doba 0,5 až 6 hodín a reakcia môže byť uskutočnená pri teplotách -10 až 45 °C. Ničmenej snaha neporušiť hľadanú látku a zabrániť predčasnému vylúčeniu z reakčného prostredia vedie k tomu, že sa prevádza s výhodou pri teplote 10 až 30 °C. Zlúčeninu vzorca I možno izolovať v dostatočnej čistote tak, že pH reakčnej zmesi sa upraví na hodnotu 1,2 až 3. Hodnotu pH možno upraviť použitím akéhokoľvek vhodného činidla, napr. minerálnej kyseliny ako kyselina sírová alebo kyselina chlorovodíková. Zlúčeninu vzorca I možno izolovať odstredením alebo filtráciou alebo alternatívne extrakciou. Ďalšiu možnosť izolácie zlúčeniny I predstavuje vysolenie alebo vyzrážanie prídavkom organického rozpúšťadla, v ktorom je zlúčenina vzorca I nerozpustná napr. dioxan, tetrahydrofurán. Podľa posledného spôsobu je tento prípad vhodný najmä pri použití jej soli ako sódna, draselná a pod.

V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príkladoch. Tieto príklady bližšie popisujú niektoré možnosti prípravy zlúčeniny vzorca I a jej soli bez toho, aby rozsah vynálezu akokoľvek obmedzovali.

Príklad 1

Kyselina 7- [2-/2-amino-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido] -cefalosporánová, syn izomér.

10,57 g kyseliny 7- [2-/2-chlóracetamido-4-diazolyl/-2-metoxyminoacetamido] -cefalosporánovej sa pridá do 40 ml vody a 5,7 ml koncentrovaného roztoku amoniaku. K vzniknutému roztoku sa pridá 6 g tiomočoviny. Reakčná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 3,5 hodiny s tým, že sa prídavkom amoniaku udržiava hodnota pH pri $5,1 \pm 0,5$. Po 1,5 hodín sa vylúči kryštalický 2-imino-4-tiazolidinon. Reakčná zmes sa ochladí na 5 °C, mieša ešte 0,5 hodiny a prefiltruje. Filtrát sa odfarbí aktívnym uhlím a okyslí prídavkom kyseliny sírovej. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou, etanolom a vysuší za vákua. Získa sa 8,7 g kyseliny 7- [2-/2-amino-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido] -cefalosporánovej, syn izomér. Čistota potvrdená kvapalinovou chromatografiou.

Príklad 2

Diizopropylamóniová sol' kyseliny 7- [2-/amino-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido] -cefalosporánová, syn izomér.

2,63 g kyseliny 7- [2-/2-chlóracetamido-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido] -cefalosporánovej sa rozpustí v 15 ml vody a 5 ml metanolu prídavkom 0,55 g diizopropylamínu. Hodnota pH sa upraví na 4,5 prídavkom kyseliny octovej a následne pridá 1,5 g tiomočoviny. Reakčná zmes sa mieša počas 3,5 hodiny za udržiavania zvrchu uvedenej hodnoty pH prídavkom diizopropylamínu. Následne sa ochladí na 0 °C a

prefiltruje. K filtrátu sa pridá do nasýtenia síran amónny a zmes sa odstaví ku kryštalizácii. Vylúčený produkt sa odfiltruje, premyje acetónom a suší za vákua. Získa sa 1,1 g diizopropylamóniová sol' kyseliny 7- [2-/amino-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido]-cefalosporánovej, syn izomér, ktorej čistota bola potvrdená chromatograficky.

Príklad 3

Kyselina 7- [2-/2-amino-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido]-cefalosporánová, syn izomér.

10,57 g kyseliny 7- [2-/2-chlóracetamido-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido]-cefalosporánovej a 3,03 g uhličitanu draselného sa pridá do 160 ml fosfátového pufru /pH = 6,4/. Následne sa pridá 4,2 g tiomočoviny a reakčná zmes sa mieša 2,5 hodiny. Vylúčený kryštalický 2-imino-4-tiazolidinon sa odfiltruje. Filtrát sa okyslí prídavkom kyseliny sírovej na hodnotu pH 2,85. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou, izopropylalkoholom a vysuší za vákua. Získa sa 8,12 g kyseliny 7- [2-/2-amino-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido]-cefalosporánovej, syn izomér.

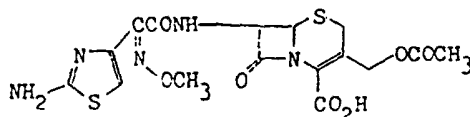
Príklad 4

Kyselina 7- [2-/2-amino-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido]-cefalosporánová, syn izomér.

0,53 g kyseliny 7- 2-/2-chlóracetamido-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido-cefalosporánovej sa pridá do 5 ml vody a 0,2 ml koncentrovaného roztoku amoniaku. Následne sa pridá 0,15 g tiomočoviny a zmes sa mieša pri udržiavanej hodnote pH 6,2 až 5,8, pokiaľ nedôjde k vylúčeniu kryštalického 2-imino-4-tiazolidinonu, čo trvá 1,5 hodiny. Následne sa ďalej mieša ešte 2 hodiny a reakčná zmes sa prefiltruje. Spracovaním ako v príklade 1 sa získa 0,38 g kyseliny 7- [2-/2-amino-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido]-cefalosporánovej, syn izomér.

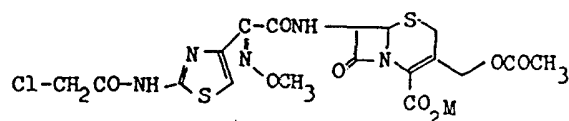
P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Spôsob prípravy kyseliny 7- [2-/2-amino-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido]-3-cefém-4-karboxylovej, syn izomér vzorca I



/I/

ako aj jej solí s alkalickými kovmi, amoniakom alebo substituovaným amoniakom vzorca $R^1R^2R^3N$, v ktorom R^1, R^2, R^3 nezávisle znamenajú H, C_{1-6} alkyl alebo C_{3-6} cykloalkyl reakciou 1 molárneho dielu kyseliny 7- [2-/2-amino-4-tiazolyl/-2-metoxyminoacetamido]-3-cefém-4-karboxylovej, syn izomér všeobecného vzorca II



/II/,

v ktorom M znamená vodík alebo kation alkalického kovu amóniový alebo substituovaný amóniový kation typu $R^1R^2R^3N$, v ktorom R^1, R^2, R^3 nezávisle na druhom znamená H, C_{1-6} alkyl alebo C_{3-6} cykloalkyl s 1 až 5 molárnymi dielmi tiomočoviny v organickom rozpúšťadle miešateľným s vodou a/alebo vo vode vyznačujúci sa tým, že reakčná zmes sa udržiava pri hodnote pH $5,1 \pm 2$ pri teplote -10 až $45^\circ C$ a výsledná zlúčenina vzorca I sa z reakčnej zmesi izoluje pred alebo po jej prevedení na soľ s alkalickými kovmi, amoniakom alebo substituovaným amoniakom vzorca $R^1R^2R^3N$ a v ktorom R^1, R^2, R^3 nezávisle na druhom znamená H, C_{1-6} alkyl alebo C_{3-6} cykloalkyl.

2. Spôsob podľa bodu 1 vyznačený tým, že hodnota pH reakčnej zmesi sa udržiava pufrujúcimi činidlami pri 5,1.
3. Spôsob podľa bodu 1 vyznačený tým, že sa zlúčenina vzorca I izoluje z reakčnej zmesi neutralizáciou anorganickými alebo organickými kyslými činidlami a následnou extrakciou inertnými rozpúšťadlami alebo vyzrážaním hore uvedenej zlúčeniny vzorca I okyslením.