

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUBOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

93138

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

MKP

C07d 99/24

Int. Cl.²

C07D 501/10//

A61K 31/545

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 04.03.75 (P. 178500)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.02.76

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1979

Twórcy wynalazku: Jerzy Mikołajczyk, Maciej Domaradzki, Jerzy Cieślak

Uprawniony z patentu : Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego na drodze przemiany chemicznej penicylin w cefalosporyny.

Kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy jest cennym półproduktem służącym do wytwarzania półsyntetycznych cefalosporyn, których znaczenie jako leków w ostatnich latach znacznie wzrasta ze względu na ich aktywność wobec wielu szczepów bakterii opornych na działanie innych antybiotyków.

W wielu opisach patentowych i w piśmiennictwie naukowym można znaleźć wiele prac dotyczących otrzymywania kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego metodą chemicznej przemiany penicylin w cefalosporyny poprzez powiększenie pięcioczłonowego pierścienia tiazolidynowego penicylin do sześcioczłonowego pierścienia dwuhydrotiazynowego cefalosporyn oraz następne odszczepienie grupy acylowej w pozycji 7 otrzymanej cefalosporyny. Prace te dotyczą przede wszystkim przemiany estrów 1-tlenków penicylin, z tego względu, że podczas stosowania tych związków w postaci wolnych kwasów zachodzi w znacznym stopniu dekarboksylacja w pozycji 4 cząsteczki powstającej cefalosporyny, co obniża bardzo znacznie wydajność procesu.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego na drodze transformacji penicyliny, nie wymagający ochrony grupy karboksylowej w jej 1-tlenku. W sposobie według wynalazku surowcem wyjściowym jest 1-tlenek penicyliny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę benzylową lub fenoksymetylową.

Sposób według wynalazku polega na zastosowaniu, w charakterze katalizatorów transformacji, soli N-podstawionych lub niepodstawionych izomoczników albo izotiomoczników o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, R₁, R₂ i R₃ mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, alkenylową o 2–6 atomach węgla, alkinyłową o 2–6 atomach węgla, cykloalkilową o 4–6 atomach węgla, fenyłową, podstawioną fenyłową, fenyloalkilową lub R₁ i R₂ tworzą łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone 5–7 członowy pierścień heterocykliczny ewentualnie zawierający drugi heteroatom; R₄ oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, alkenylową o 2–6 atomach węgla, alkinyłową o 2–6 atomach węgla, cykloalkilową o 4–6 atomach węgla, fenyłową, podstawioną fenyłową lub fenyloalkilową, zaś A oznacza resztę kwasu nieorganicznego lub organicznego.

Przykładami grup R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mogą być następujące grupy metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, n-butylova, III-rz-butylova, alkiłova, propargilova, cyklopentylowa, cykloheksylowa, fenylowa, p-chlorofenylowa, benzylowa i podobne. W przypadku gdy R_1 i R_2 tworzą pierścień heterocykliczny, może to być pierścień pirolidyny, piperidyny, sześciometylenoiminy, morfoliny i podobne. Jako kwas organiczny lub nieorganiczny oznaczony symbolem A może występować chlorowódór, jodowódór, bromowódór, kwas fosforowy, wodorosiarczan metylu, wodorowęglan etylu i podobne.

Izomoczniki i izotiomoczniki stosowane w sposobie według wynalazku są związkami znanymi i otrzymuje się je stosując jeden z poniższych sposobów:

1. Reakcja moczników lub tiomoczników z estrami alkiłowymi kwasów nieorganicznych, takich np. jak siarczan dwumetylu lub węglan dwuetylu;

2. Reakcja moczników lub tiomoczników z halogenkami alkiłu lub aryloalkilu, takimi np. jak jodek metylu, bromek benzylu, bromek alkiłu, jodek etylu i podobne;

3. Reakcja moczników lub tiomoczników z chloromrówczanami alkiłowymi, aryłowymi lub aryloalkilowymi;

4. Reakcja tiomoczników z alkoholami w obecności chlorowcowodoru.

Przegląd metod otrzymywania soli izomoczników i izotiomoczników znaleźć można np. w pracy S.R. Sandlera i W.Karo „Organic Functional Group Preparations”, tom II Academic Press, New York, 1971, str. 166–185.

Proces transformacji prowadzi się w środowisku bezwodnych i obojętnych rozpuszczalników organicznych, takich jak ketony wrzące w temperaturze powyżej 75°C , np. keton metylowoizobutyłowy, keton metylowoetyłowy, keton metylowo-n-propylowy; estry wrzące w temperaturze $75\text{--}140^{\circ}\text{C}$, np. octan n-butyłu, octan N-propylu, octan izobutyłu; węglowodory aromatyczne, np. toluen lub ksyleny; etery o temperaturze wrzenia $75\text{--}170^{\circ}\text{C}$, np. dioksan, anizol lub eter dwumetyłowy glikolu dwuetylenowego oraz III-rzędowe amidy kwasowe, takie jak dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid lub N-metylopiperydon-2. Można również stosować mieszaniny powyższych rozpuszczalników.

Czas trwania reakcji transformacji zależy od rodzaju stosowanego katalizatora, rozpuszczalnika i temperatury w jakiej prowadzi się proces. Zazwyczaj proces zachodzi w ciągu 30–90 minut w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, na ogół w ciągu 45 minut. Dłuższy czas trwania reakcji wymagany jest w przypadku stosowania mniejszego stężenia katalizatora lub rozpuszczalnika o niższej temperaturze wrzenia.

Optymalny czas trwania reakcji transformacji dla różnych warunków jej prowadzenia ustala się analizując jej przebieg metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym. Do rozwijania chromatogramów można stosować mieszaninę n-butanolu, etanolu, acetonu i wody w stosunku 4:1:4:1 a do wywoływania roztwór jodowo-azydkowy (Russel, Nature, 186, 788, 1960) lub metodę jodowoskrobiową (J.Cieślak i B.Wasilewa, Antibiotiki 10, 877, 1965). W przypadku gdy substancją wyjściową jest 1-tlenek kwasu 6-fenoksyacetamidopenicylinowego jego wartość R_F wynosi około 0,5 zaś wartość R_F produktu transformacji około 0,75.

Przebieg procesu transformacji można również śledzić badając zmiany skręcalności właściwej i obserwując jej spadek w miarę powstawania cefalosporyny.

Ilość stosowanej w charakterze katalizatora soli izomocznika lub izotiomocznika może się zmieniać w dość szerokich granicach od 0,1 do 1,0 mola, korzystnie 0,2–0,6 mola na mol 1-tlenku stosowanej penicyliny.

Wodę powstającą w procesie usuwa się ze środowiska reakcji stosując ogólnie znane w chemii organicznej sposoby, do których należą np. oddestylowanie azeotropowe lub przepuszczanie skroplonych par rozpuszczalnika, przed powrotem do środowiska reakcji, przez obojętne środki odwadniające, takie np. jak sito molekularne lub tlenek glinu.

Jak już uprzednio wspomniano wyjściowym surowcem stosowanym w procesie przemiany penicylin w cefalosporyny jest 1-tlenek odpowiedniej penicyliny, który otrzymuje się w reakcji penicyliny z odpowiednim czynnikiem utleniającym takim np. jak kwas metanadjodowy, kwas nadoctowy, kwas nadftalowy, kwas m-chloronadbenzoesowy i podobne. W praktyce najczęściej stosuje się utlenianie metanadjodanem sodowym lub wodą utlenioną w kwasie octowym lub bezwodniku octowym.

Grupa acylowa w pozycji 6 stosowanego 1-tlenku penicyliny może być dowolną pożądaną grupą. Korzystnie jednak winna ona wykazywać dostateczną trwałość w warunkach w jakich prowadzi się transformację. Jeśli w grupie acylowej znajdują się łatwo reagujące podstawniki takie jak grupa aminowa, hydroksylowa lub karboksylowa, grupy te korzystnie, przed zastosowaniem penicyliny do reakcji transformacji ochraniać się odpowiednimi podstawnikami, które dają się łatwo wprowadzać i również łatwo po zakończeniu procesu usuwać.

Otrzymany w procesie transformacji kwas 7-acyloamidodezacetoksycefalosporanowy o wzorze ogólnym 3, w którym R ma znaczenie podane powyżej dla wzoru 1, izoluje się z mieszaniny reakcyjnej stosując znane ogólnie sposoby, takie jak ekstrakcja, wytrącanie, chromatografia lub ich kombinacje.

Grupę acylową w pozycji 7 otrzymanego związku o wzorze 3 odszczepia się stosując znany proces, polegający na poddawaniu powyższego związku reakcji z pięciochlorkiem fosforu w obecności aminy trzeciorzędowej, przeprowadzeniu otrzymanego iminochlorku w iminoeter w reakcji z alkoholem alifatycznym oraz rozkładu iminoeteru wodą. Otrzymuje się w wyniku powyższych reakcji wolny kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy.

Wynalazek jest ilustrowany następującymi przykładami

Przykład I.

A. 7,5 g (20 milimoli) 1-tlenku kwasu 6-fenoksyacetamidopenicylanowego i 1,0 g (5 milimoli) chlorowodoru S-benzylizotiomocznika ogrzewano w ciągu 45 minut w 150 ml octanu izobutyli i 15 ml dwumetyloacetamidu, usuwając powstającą w czasie reakcji wodę na drodze destylacji azeotropowej. Po zakończeniu ogrzewania i chłodzenia mieszaniny reakcyjnej do temperatury około 5°C przemyto ją wodą i ekstrahowano 3X50 ml nasyconego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego. Połączone ekstrakty węglanowe przemyto 5X30 ml octanu etylu a następnie 50 ml eteru etylowego, po czym zakwaszono do pH około 2,5 za pomocą 2n kwasu siarkowego. Wytrącony osad przemyto wodą i suszono do stałej wagi, pod zmniejszonym ciśnieniem, nad pięciotlenkiem fosforu.

Otrzymano 4,6 g kremowego osadu zawierającego według oznaczenia jodometrycznego 3,69 g kwasu 7-fenoksyacetamidodeza cetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wyniosła 51,8%. Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego odpowiadają strukturze pożądanego związku.

B. 4,2 g surowego kwaru 7-fenoksyacetamidocefalosporanowego, otrzymanego w sposób opisany powyżej, rozpuszczono w 80 ml bezwodnego chlorku metylenu i dodano 1,0 g trójetyloaminy oraz 2,4 g N,N-dwuetylaniliny. Do powyższego roztworu wkroplono w ciągu około 5 minut roztwór zawierający 1,3 g trójmetylochloresilanu w 10 ml chlorku metylenu. Całość mieszało w ciągu 30 minut, ochłodzono do temperatury około -50°C i dodano 2,3 g pięciochlorku fosforu. Całość mieszało w ciągu 2 godzin w temperaturze -40°C, po czym ochłodzono do temperatury -60°C i dodano podczas mieszania 30 ml metanolu a następnie mieszało w ciągu 2 godzin w temperaturze około -40°C. Mieszaninę reakcyjną wlało do mieszaniny 50 ml wody i 25 ml metanolu ochłodzonej do temperatury 0°C, a następnie doprowadzono wartość pH do 3,7 roztworem węglanu amonowego. Mieszaninę pozostawiono w temperaturze około 0°C w ciągu nocy, odsączono wytrącony osad, przemyto go lodowatą zimną wodą, metanolem i eterem. Po wysuszeniu otrzymano 1,8 g (70,5%) jasnożółtego krystalicznego osadu kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego.

Przykład II. Powtórzono postępowanie z przykładu IA, ale stosowano zamiast 1-tlenku kwasu 6-fenoksyacetamidopenicylanowego 7,0 g 1-tlenku kwasu 6-feniloacetamidopenicylanowego. Otrzymano 4,4 g kwasu 7-feniloacetamidodezacetoksy cefalosporanowego o czystości 79%. Wydajność procesu transformacji wyniosła 52,6%.

Postępując według przykładu IB odszczepiono grupę feniloacetylową w pozycji 7 i otrzymano kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy.

Przykład III. Postępowano analogicznie jak w przykładzie IA, ale stosowano toluen zamiast octanu izobutyli. Wydajność procesu transformacji wyniosła 54,8%.

Postępując według przykładu IB odszczepiono grupę fenoksyacetylową w pozycji 7 i otrzymano kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy.

Przykład IV. Powtórzono postępowanie z przykładu IA, stosując zamiast chlorowodoru S-benzylizotiomocznika 0,8 g (5mM) metylosiarczanu o-metyloizomocznika oraz jako rozpuszczalnik keton metyloizobutylowy zamiast octanu izobutyli. Otrzymano 4,2 g produktu zawierającego 3,2 g kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu transformacji wyniosła 46,1%. Po odszczepieniu grupy 7-fenoksyacetylowej w sposób opisany w przykładzie IB otrzymano kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy.

Przykład V. Powtarzając postępowanie opisane w przykładzie IA ale stosując jako katalizator 1,1 g (5 mM) metylosiarczanu o-metylo-N-pięciometylenoizomocznika oraz jako rozpuszczalnik keton metyloizobutylowy otrzymano kwas 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowy z wydajnością 44,6%. Odszczepiono grupę 7-fenoksyacetylową w sposób podany w przykładzie IB otrzymując kwas 7-aminodezacetoksy cefalosporanowy.

Przykład VI. Postępując według przykładu IA ale stosując jako katalizator 1,3 g (5 mM) jodowodoru S-metylo-N-alliloizotiomocznika oraz jako rozpuszczalnik keton metyloizobutylowy, otrzymano kwas 7-fenoksyacetamidocefalosporanowy z wydajnością 44,2%. Odszczepiono grupę 7-fenoksyacetylową i otrzymano kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy.

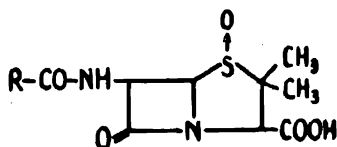
Przykład VII. Stosując postępowanie opisane w przykładzie IA ale używając jako katalizator 1,1 g (5 mM) jodowodoru S-metyloizotiomocznika, otrzymano kwas 7-fenoksyacetamidodezacetoksy cefalosporanowy z wydajnością 50,4%. Po odszczepieniu grupy 7-fenoksyacetylowej w sposób podany w przykładzie IB otrzymano kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy.

Zastrzeżenia patentowe

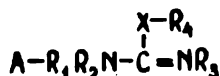
1. Sposób wytwarzania kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego z 1-tlenku penicyliny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik benzylowy lub fenoksymetylowy, z n a m i e n n y t y m, że 1-tlenek penicyliny ogrzewa się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym w obecności katalitycznej ilości soli izomocznika lub izotiomocznika o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom tlenu siarki: R_1 , R_2 i R_3 mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, alkenylową o 2–6 atomach węgla, alkinyłową o 2–6 atomach węgla, cykloalkilową o 4–6 atomach węgla, fenyłową, podstawioną fenyłową, fenyloalkilową, lub R_1 i R_2 tworzą łącznie z atomem azotu, do którego są przyłączone 5–7 członowy pierścień heterocykliczny ewentualnie zawierający drugi heteroatom; R_4 oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, alkenylową o 2–6 atomach węgla, alkinyłową o 2–6 atomach węgla, cykloalkilową o 4–6 atomach węgla, fenyłową, podstawioną fenyłową lub fenyloalkilową, zaś A oznacza resztę kwasu nieorganicznego lub organicznego, a następnie w otrzymanej cefalosporynie o wzorze ogólnym 3, w którym R ma znaczenie podane powyżej, odszczybia się grupę acylową i izoluje kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy.

2. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że sole izomoczników lub izotiomoczników stosuje się w ilości 0,1–1,0, korzystnie 0,2–0,6 mola na jeden mol 1-tlenku penicyliny.

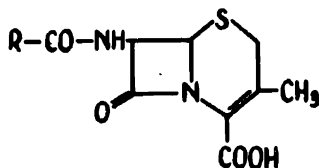
3. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że proces prowadzi się w temperaturze 80–170°C, korzystnie w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3