

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90 000

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 99/24

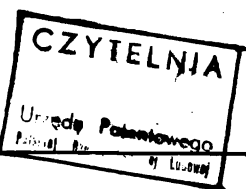
Zgłoszono: 08.04.74 (P. 170 179)

Int. Cl.² C07D 501/60

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 03.11.75

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1977



Twórcy wynalazku: Maciej Smulkowski, Emil Taszner, Łucja Nakonieczna,
Maria Dzieduszycka, Teresa Czarnomska, Irena Berezowska,
Iwona Barska, Zbigniew Makowski, Wojciech Gruszecki,
Edward Borowski

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania kwasu 7-aminocefalosporanowego, 7-aminodezacetoksycefalosporanowego lub ich estrów

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania kwasu 7-aminocefalosporanowego, 7-aminodezacetoksycefalosporanowego lub ich estrów.

Dotychczas znany sposób otrzymywania kwasu 7-aminocefalosporanowego, 7-aminodezacetoksycefalosporanowego lub ich estrów polega na przeprowadzeniu ich N-acylowych pochodnych przy pomocy halogenowych związków fosforu i alkoholi w iminoestry, które następnie poddaje się hydrolizie.

Niedogodności znanego sposobu otrzymywania kwasu 7-aminocefalosporanowego lub 7-aminodezacetoksycefalosporanowego polegają na drastycznych warunkach reakcji usuwania podstawnika acylowego, co wymaga ścisłego przestrzegania reżimu technologicznego i grozi częściowym rozłożeniem pierścienia beta-laktamowego powyższych kwasów. Ze względu na warunki reakcji konieczne jest również stosowanie ochron grup funkcyjnych, co dodatkowo komplikuje proces. Ponadto nie znany jest sposób otrzymywania kwasu 7-aminocefalosporanowego lub 7-aminodezacetoksycefalosporanowego z ich α -aminoacylamidowych pochodnych.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu otrzymywania kwasu 7-aminocefalosporanowego, 7-aminodezacetoksycefalosporanowego lub ich estrów, pozbawionego opisanych wyżej niedogodności.

Sposób według wynalazku polega na tym, że na kwas 7-(α -aminoacyloamido)-cefalosporanowy, 7-(α -aminoacyloamido)-dezacetoksyporanowy lub ich estry działa się izotiocyanianami alkilowymi lub aryłowymi. Uzyskane pochodne N-tiokarbamylowe przeprowadza się w kwas 7-aminocefalosporanowy, 7-aminodezacetoksycefalosporanowy lub ich estry przy pomocy kwasów mineralnych lub organicznych, korzystnie w środowisku bezwodnym i ewentualnie usuwa ochronę grupy karboksylowej uzyskanych związków.

Kwas 7-(α -aminoacyloamido)-dezacetoksycefalosporanowy lub jego estry otrzymuje się przy tym w wyniku transformacji pochodnych kwasu 6-(α -aminoacyloamido)-penicylanowego.

Zalety sposobu według wynalazku polegają na prostocie przeprowadzanych operacji i ich wysokiej wydajności. Przebiegające w warunkach kwaśnych odszczepienie podstawnika acylowego nie jest hydrolizą, więc nie wymaga obecności wody, a tym samym nie grozi naruszeniem pierścienia beta-laktamowego. Łagodne warunki reakcji pozwalają na stosowanie substratów z wolną grupą karboksylową, co stanowi dalsze uproszczenie procesu.

Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. 1,735 g kwasu 7-(α -amino- α -fenyloacetamido)-dezacetoksycefalosporanowego otrzymanego po transformacji estru tróchloroetylowego kwasu 6-(α -karbobenzoksyamino- α -fenyloacetamido)-penicylanowego i usunięciu grup ochronnych rozpuszcza się w 25 ml acetonu zawierającego 0,7 ml trójetiloaminy oraz 0,6 ml fenyloizotiocyanianu i miesza w temperaturze pokojowej 2,5 godziny. Wytrącony osad sączy się, przemycwa acetonem i suszy, a następnie rozpuszcza w temperaturze 0°C w 5 ml kwasu trójfluorooctowego. Po 15 minutach reakcji w tej temperaturze odparowuje się kwas trójfluorooctowy pod próżnią, pozostałość rozpuszcza w 20 ml wody, doprowadza pH roztworu przy pomocy 1 normalnego wodorotlenku sodowego do 5 i sączy wytrącony kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy. Wydajność 750 mg (70%).

Przykład II. 405 mg kwasu 7-(α -amino- α -fenyloacetamido)-cefalosporanowego rozpuszcza się w 5 ml acetonu zawierającego 0,14 ml trójetiloaminy oraz 0,12 ml fenyloizotiocyanianu i miesza w temperaturze pokojowej 2,5 godziny. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje 5 ml 1 normalnego roztworu chlorowodoru w kwasie octowym. Po 15 minutach reakcji w temperaturze 0°C i dalszym postępowaniu jak w przykładzie I otrzymuje się 223 mg kwasu 7-aminoccefalosporanowego. (Wydajność 82%).

Przykład III. 347 mg kwasu 7-(α -amino- α -fenyloacetamido)-dezacetoksycefalosporanowego rozpuszcza się w 10 ml buforu Michaelisa o pH 8,3 i dodaje 0,12 ml fenyloizotiocyanianu rozpuszczonego w 10 ml acetonu. Po 4 godzinach reakcji w temperaturze 35°C rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje 5 ml 1 normalnego roztworu kwasu siarkowego w dioksanie i miesza 15 minut. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 5 ml wody, doprowadza pH roztworu przy pomocy 1 normalnego wodorotlenku sodowego do 5 i sączy wytrącony kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy. Wydajność 143 mg (65%).

Przykład IV. 361 mg estru metylowego kwasu 7-(α -amino- α -fenyloacetamido)-dezacetoksycefalosporanowego otrzymanego po transformacji estru metylowego kwasu 6-(α -karbobenzoksyamino- α -fenyloacetamido)-penicylanowego i usunięciu ochrony grupy aminowej rozpuszcza się w 5 ml acetonu zawierającego 0,12 ml fenyloizotiocyanianu i miesza w temperaturze pokojowej 2,5 godziny. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje w temperaturze 0°C 2 ml kwasu trójfluorowego. Po 15 minutach reakcji w tej temperaturze odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 5 ml wody, doprowadza pH roztworu przy pomocy 1 normalnego wodorotlenku sodowego do 8 i ekstrahuje produkt octanem etylu. Otrzymany roztwór suszy się siarczanem magnezowym i odparowuje pod próżnią. Otrzymuje się 171 mg estru metylowego kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego. (Wydajność 75%).

Przykład V. Z 419 mg estru acetoksymetylowego kwasu 7-(α -amino- α -fenyloacetamido)-dezacetoksycefalosporanowego, otrzymanego przez transformację estru acetoksymetylowego kwasu 6-(α -karbobenzoksyamino- α -fenyloacetamido)-penicylanowego i usunięciu ochrony grupy aminowej, otrzymuje się przy zastosowaniu metyloizotiocyanianu w warunkach przykładu IV 181 mg estru acetoksymetylowy kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego (wydajność 63%).

Przykład VI. Z 419 mg estru acetoksymetylowego kwasu 7-(α -amino- α -fenyloacetamido)-dezacetoksycefalosporanowego otrzymuje się przy zastosowaniu etyloizotiocyanianu w warunkach przykładu IV 186 mg estru acetoksymetylowy kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego (wydajność 65%).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania kwasu 7-aminoccefalosporanowego, 7-aminodezacetoksycefalosporanowego lub ich estrów, z n a m i e n n y t y m, że kwas 7-(α -aminoacyloamido)-cefalosporanowy, 7-(α -aminoacyloamido)-dezacetoksycefalosporanowy lub ich estry przeprowadza się przy pomocy izotiocyanianów alkilowych lub arylowych i w pochodne N-tiokarbamylowe, na które działa się kwasami mineralnymi lub organicznymi, korzystnie w środowisku bezwodnym i ewentualnie usuwa ochronę grupy karboksylowej uzyskanych związków.