

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

262699
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 20 08 86

(21) [PV 9687-87.V]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 08 85
(767561) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 16 08 88

(45) Vydáno 15 07 89

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 501/18
// A 61 K 31/545

(72)
Autor vynálezu

BRUNDIDGE STEVEN PETER, WOLCOTT, NEW YORK, BRODFUEHRER
PAUL RAYMOND, SYRACUSE, NEW YORK, SAPINO CHET Jr., SHIH KUN
MAO, EAST SYRACUSE, NEW YORK, WALKER DONALD GILMORE,
LIVERPOOL, NEW YORK (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

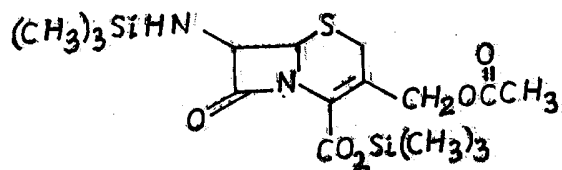
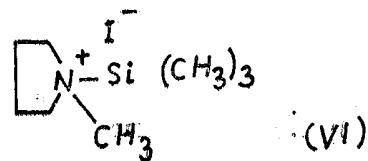
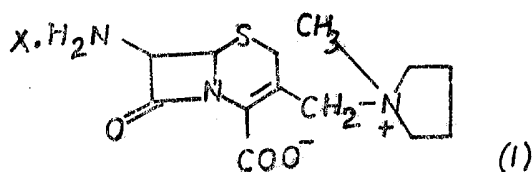
BRISTOL-MYERS COMPANY, NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby teplozně stálých krystalických cefalosporinů

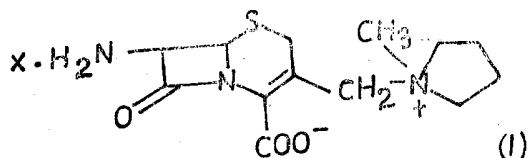
1

Způsob výroby stabilních krystalických cefalosporinů obecného vzorce I, kde X je chlorovodík nebo jodovodík, spočívající v reakci sloučeniny vzorce VI s roztokem sloučeniny vzorce IVa v 1,1,2-trichlortrifluorethanu, v odštěpení silylových skupin, působením nižšího alkanolu a v okyselení produktu chlorovodíkem nebo jodovodíkem. Vyrobené sloučeniny slouží jako meziprodukty pro přípravu cefalosporinových antibiotik se širokým spektrem účinku.

2



Vynález se týká teplotně stálých krystalických solí cefalosporinových derivátů obecného vzorce I



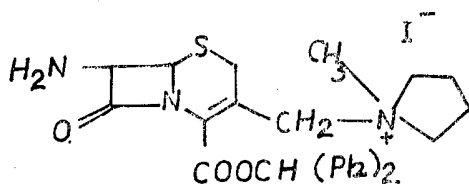
ve kterém

X znamená jodovodík nebo chlorovodík (HI nebo HCl).

Tyto sloučeniny jsou v podstatě prosté Δ^2 -isomeru a lze je převádět na cefalosporinová antibiotika bez nutnosti odštěpování chránicí skupiny karboxylové funkce.

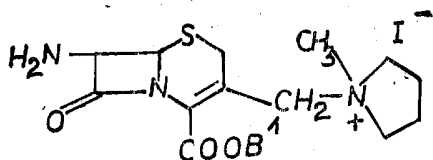
Vlastním předmětem vynálezu je způsob výroby solí shora uvedeného obecného vzorce I.

V americkém patentovém spisu číslo 4 406 899, vydaném 27. srpna 1983 (Aburaki a spol.), jsou popsány sloučeniny obecného vzorce



kde

Ph znamená fenylovou skupinu a sloučeniny obecného vzorce



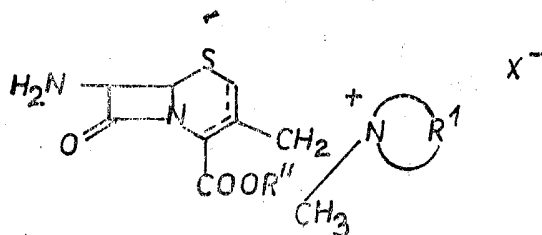
ve kterém

B¹ znamená atom vodíku nebo běžnou chránicí skupinu karboxylové funkce, a jejich N-silylderiváty.

Ve shora citovaném patentovém spisu nejsou tyto sloučeniny doloženy příklady provedení, ale jsou pouze popsány strukturálními vzorci jako meziprodukty pro alternativní sled reakcí pro přípravu určitých cefalosporinů (acylací a pak odštěpením chránicí skupiny z karboxylové funkce). Příklady provedení ilustrující tento sled reakcí nepoužívají shora uvedené sloučeniny (a rovněž je při nich nutno provést jako závěrečný reakční stupeň odstranění chránicí skupiny karboxylové funkce). Všechny finální produkty popsané v americkém patentovém č. 4 406 899 vyžadují zařazení

chromatografického čištění k rozdělení vzniklé směsi Δ^2 - a Δ^3 -isomerů.

V americkém patentovém spisu číslo 4 168 309, vydaném 18. září 1979 (Eerry E. Ayres), jsou popsány sloučeniny obecného vzorce



ve kterém

R'' představuje chránicí skupinu karboxylové funkce,

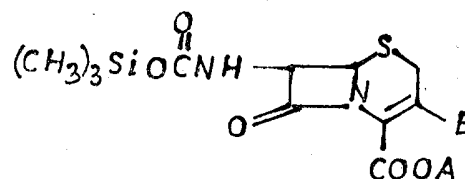
R¹ společně s uhlíkovými atomy, na něž je navázán, tvoří popřípadě substituovaný nasycený nebo částečně nasycený čtyř- až desetičlenný heterocyklický kruh, který může obsahovat jeden nebo několik dalších heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru, přerušovaná čára představuje buď cef-2-em, nebo cef-3-emderivát a

X⁻ znamená aniont, a jejich adiční soli s kyselinami a N-silylované deriváty.

V citovaném patentovém spisu nejsou tyto sloučeniny doloženy příklady provedení, ale jsou popsány pouze strukturálními vzorci jako meziprodukty pro alternativní syntézu určitých cefalosporinů (acylací a pak odštěpením karboxylové skupiny). Příklady provedení ilustrující tuto syntézu nepoužívají tyto sloučeniny (a rovněž je při nich nutno provést jako závěrečný reakční stupeň odstranění chránicí skupiny karboxylové funkce).

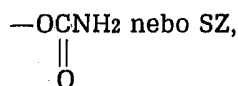
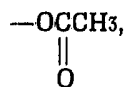
Používání chráněných karboxylových funkcí při postupech podle obou shora citovaných patentů je nevýhodné proto, že vyžaduje po provedení acylace odštěpení chránicí skupin, při němž dochází rovněž částečně k odštěpení acylového zbytku, takže dosažený výtěžek je nižší než 100 %.

V americkém patentovém spisu číslo 4 223 135, vydaném 16. září 1980 (Derek Walker a spol.), jsou popsány sloučeniny obecného vzorce



ve kterém

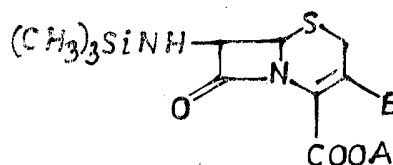
B znamená atom chloru, methoxyskupinu nebo zbytek $-\text{CH}_2\text{E}$, kde E představuje vodík, skupinu



v níž Z znamená popřípadě substituovaný pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh obsahující 2 až 4 atomy dusíku a popřípadě 1 atom kyslíku nebo síry, přičemž atom síry ve skupině $-\text{SZ}$ je navázán na uhlíkový atom heterocyklického kruhu ve významu symbolu Z a

A představuje trimethylsilylovou skupinu nebo snadno odštěpitelnou esterovou chránicí skupinu.

Tyto sloučeniny se připravují přidáním suchého oxidu uhličitého k roztoku sloučeniny obecného vzorce



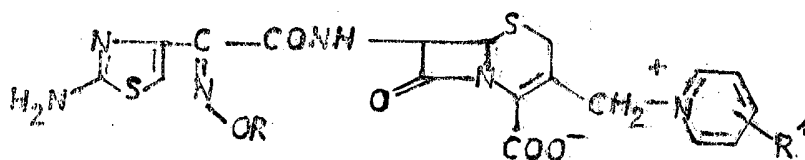
ve kterém

A a B mají shora uvedený význam, v inertním organickém rozpouštědle, jímž je s výhodou methylenchlorid.

Americký patentový spis č. 4 316 017, který byl udělen na částečně pokračovací přihlášku patentového spisu č. 4 223 135, má v podstatě stejný popis.

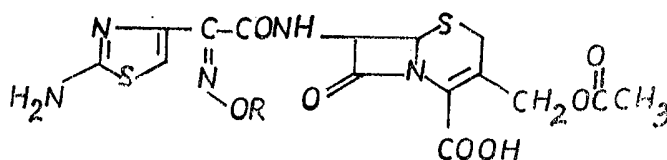
Americký patentový spis číslo 4 336 253, vydaný 22. června 1982 [William H. W. Lunn], popisuje sloučeniny obecného vzorce

I



(I)

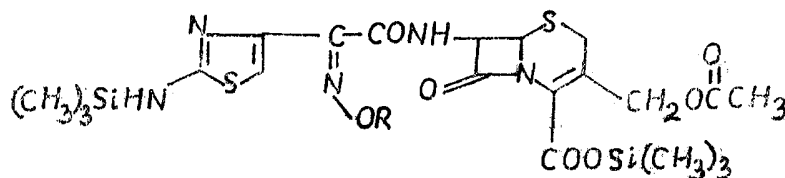
a jejich přípravu reakcí sloučenin obecného vzorce II



(II)

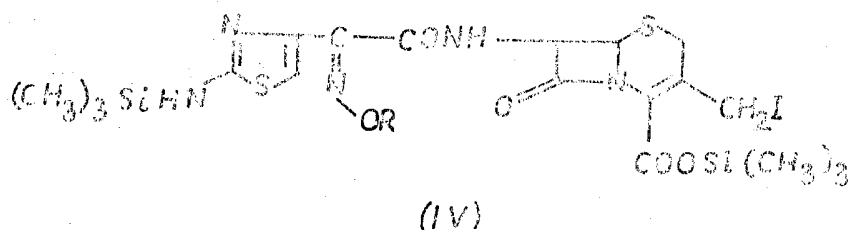
se silylačním činidlem, jako je trimethylsilylacetamid, bistrimethylsilylacetamid apod.,

vedoucí ke vzniku sloučeniny obecného vzorce III



(III)

reakcí sloučeniny obecného vzorce III s trimethylsilyljodidem za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



která se pak podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce

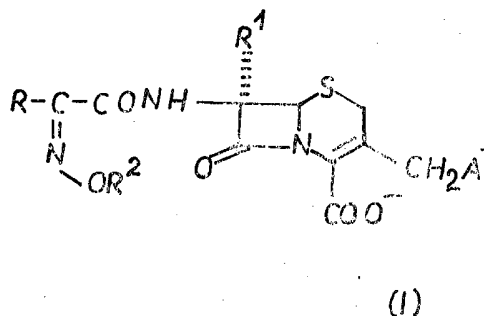


za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

Jako rozpouštědla vhodná pro reakce vedoucí ke vzniku sloučenin vzorců III a IV jsou uváděny chlorované uhlovodíky a nižší alkylnitrily.

Americké patentové spisy č. 4 379 787, 4 382 931 a 4 382 932 (William H. W. Lunn a spol.), se týkají analogických sloučenin a postupů, kde R je například amino-substituovaný oxazolový, oxadiazolový nebo isoxazolový kruh a substituentem v poloze 3 je například popřípadě substituovaný pyridinový, chinolinový nebo isochinolinový zbytek.

V jihoafrickém patentovém spisu číslo 84/3343, vydaném 25. října 1984, je popsán způsob výroby cefalosporinů obecného vzorce I



ve kterém

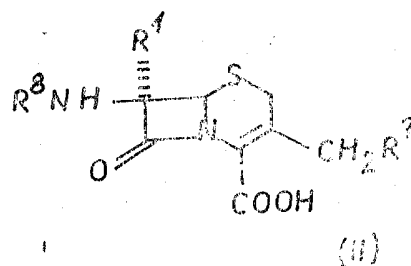
R znamená thiazolylový nebo 1,2,4-thiadiazolylový zbytek,

R¹ představuje atom vodíku nebo methoxykupinu,

R² znamená některý z četných substituentů známých z chemie cefalosporinů a

A představuje popřípadě substituovaný chinolinový, isochinolinový nebo pyridinový zbytek.

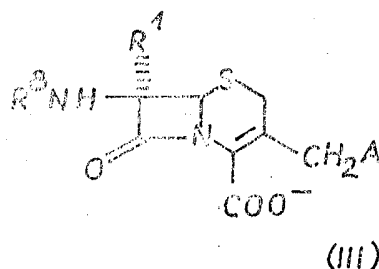
Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I se připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce II



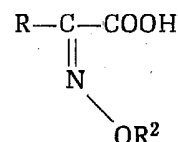
ve kterém

R⁸ znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu aminové funkce a

R⁷ představuje skupinu, kterou je možno nahradit působením báze odpovídající zbytku A, nechá reagovat s bází odpovídající zbytku A v přítomnosti trialkyljodsilanu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



která se pak (po odstranění chránicí skupiny aminové funkce) acyluje kyselinou obecného vzorce IV

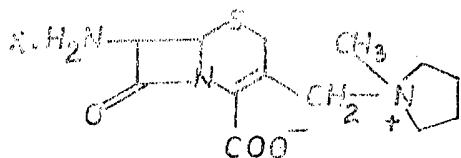


Mezi uváděné vhodné skupiny R⁷ náleží acetoxyskupina, propionyloxyskupina, chloracetoxyskupina, acetylacetoxyskupina a karbamoyloxyskupina. Jako vhodná rozpouštědla jsou uváděna následující rozpouštědla: methylenchlorid, chloroform, dichlorethan, trichlorethan, tetrachlormethan, acetonitril, propionitril a frigidandy. Nejvýhodnějším rozpouštědlem je methylenchlorid.

Ve shora citovaném patentu se uznává, že shora uvedený obecný postup je znám, že však autoři vynálezu zjistili, že je možno dosáhnout překvapivě vysokých výtěžků v případech, že se nukleofilní substituční reakce sloučeniny obecného vzorce II (vedoucí ke sloučenině obecného vzorce III) provádí tak, že se nejprve přidá nadbytek (až dvacetinásobný nadbytek) báze odpovídající zbytku A a pak trialkyljodsilan v množství až do desetinásobného nadbytku.

V publikované německé přihlášce vynálezu č. P 3316798.2, podané 7. května 1983, z níž se uplatňuje pro shora citovaný jihoafrický patentový spis unijní priorita, jsou uvedena stejná rozpouštědla jako výše, pouze s tou výjimkou, že se namísto výrazu „frigand“ používá výraz „frigen“. V 10. vydání publikace Merck Index jsou uvedeny preparáty Frigen 11, Frigen 12 a Frigen 114 jako jiná označení preparátů Freon 11, Freon 12 a Freon 114, což jsou trichlorfluormethan, dichlordifluormethan, resp. 1,2-dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan.

Sloučeniny obecného vzorce I

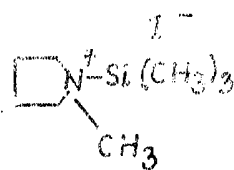


(I)

v němž

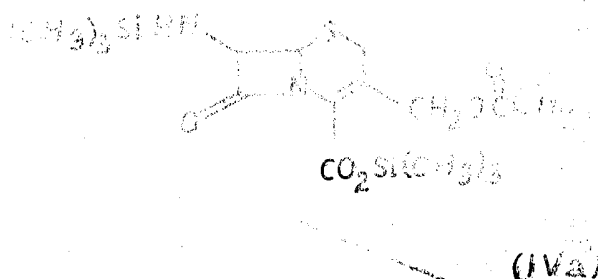
X znamená jodovodík nebo chlorovodík, které se připravují způsobem podle vynálezu, jsou krystalické, teplotně stabilní a prakticky prosté odpovídajícího Δ^2 -isomeru. V důsledku nepřítomnosti tohoto Δ^2 -isomeru lze shora uvedené sloučeniny převádět acylací na širokou paletu cefalosporinů, které jsou rovněž prakticky prosté Δ^2 -isomeru a u nichž tedy není nutno provádět chromatografické dělení Δ^2 - a Δ^3 -isomerů. V důsledku teplotní stálosti sloučenin podle vynálezu je možno tyto látky izolovat a skladovat, a převádět je na výsledné produkty až tehdy, kdy je to žádoucí. Další výhodou mezi produktů vzorce I je to, že před acylací nevyžadují chránění karboxylové skupiny a v důsledku toho není nutno po acylaci chránit skupinu karboxylové funkce odštěpovat, čímž se zlepšuje účinnost celého postupu.

V souladu s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I vyrábějí tak, že se sloučenina vzorce VI



(VI)

nechá reagovat s roztokem sloučeniny vzorce IVa

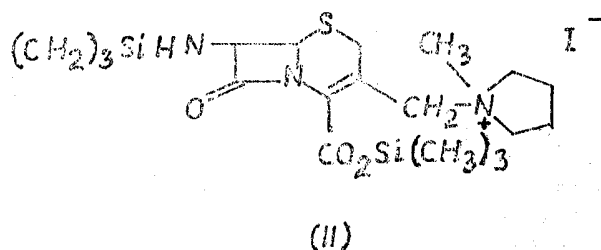


(IVa)

v 1,1,2-trichlortrifluorethanu, působením nižšího alkanolu se odstraní silylové skupiny a produkt se okyslí chlorovodíkem nebo jodovodíkem za vzniku odpovídajícího hydrochloridu nebo hydrojodidu.

Reakce N-methyl-N-trimethylsilylpyrrolidiniodidu vzorce VI s roztokem sloučeniny vzorce IV a v 1,1,2-trichlortrifluorethanu se provádí při teplotě zhruba od 5 °C do 45 stupňů Celsia. Účelně se pracuje při teplotě 35 °C. Sloučeninu vzorce VI je možno používat v množství zhruba od 1,0 do 2,0 ekvivalentu, výhodně zhruba od 1,2 do 1,5 ekvivalentu na každý ekvivalent sloučeniny vzorce IVa. Je-li to žádoucí, lze k reakční směsi ke zkrácení reakční doby přidat malé množství imidazolu (například 0,1 ekvivalentu).

Shora popsanou reakcí sloučenin vzorců IVa a VI vznikne roztok sloučeniny vzorce II



(II)

v 1,1,2-trichlortrifluorethanu (Freon TF), na který se pak působí nižším alkanolem nebo vodou k odstranění trimethylsilylových skupin a pak chlorovodíkem nebo jodovodíkem za vzniku hydrochloridu nebo hydrojodidu. K odštěpení trimethylsilylových skupin se s výhodou používá nižší alkanol, nejvýhodněji methanol. Reakce se provádí při teplotě zhruba od -10 °C do 25 °C, s výhodou při teplotě cca 0 až 10 °C. Na každý ekvivalent výchozí sloučeniny se používá cca 2 až 5 ekvivalentů methanolu, s výhodou zhruba 3 až 4 ekvivalenty methanolu.

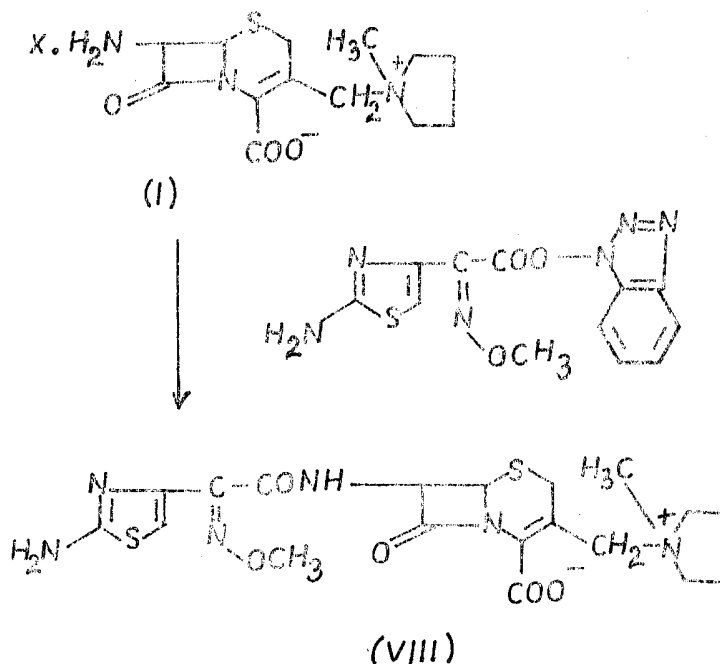
Sloučeninu vzorce VI je možno připravit reakcí N-methylpyrrolidinu zhruba s ekvymolárním množstvím trimethylsilyljodidu v 1,1,2-trichlortrifluorethanu nebo 1,1,1-trichlortrifluorethanu jako rozpouštědle, při teplotě pohybující se zhruba od -10 °C do

25 °C, s výhodou od 0 do 5 °C. Vzájemný poměr N-methylpyrrolidinu a trimethylsilyljodidu při této reakci může být různý, vynikajících výsledků se však dosahuje při použití ekvimolárních množství těchto látek.

Celý způsob podle vynálezu se s výhodou provádí v jediné reakční nádobě, tj. bez izolace meziproduktů.

Ke sloučenině shora uvedeného vzorce lze dospět i jinými postupy, které tvoří součást předmětů vynálezů našich dvou souvisejících československých patentů č. AO 262 674, AO 262 698.

Sloučeniny obecného vzorce I lze snadno převést na širokou paletu antibiotik, a to acylací příslušnou kyselinou vytvářející postranní řetězec. Tak například sloučenina obecného vzorce I, v němž X znamená chlorovodík nebo jodovodík se převede na 7-[α -(2-aminothiazol-4-yl)- α -(Z)-methoxyiminoacetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylát vzorce VIII N-acylací aktivovaným esterem, jímž je 1-benzotriazolyl-(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetát, postupem podle následujícího reakčního schématu:



Tato reakce se snadno uskuteční v přítomnosti N,N-dimethylanilinu v dimethylformamidu při teplotě místnosti a při reakční době pohybující se od 10 do 20 hodin, nebo tak, že se sloučenina vzorce I rozpustí ve vodě a dimethylformamidu, k roztoku se přidá za chlazení ledem hydrogenuhličitan sodný a směs se nechá reagovat při teplotě místnosti po dobu zhruba od 30 minut do 5 hodin, nebo tak, že se sloučenina vzorce I rozpustí ve vodě, roztok se ochladí na 5 až 15 °C, přikapáním hydroxidu sodného se pH upraví na hodnotu 5,5 až 6, přidá se tetrahydrofuran, hydroxidem sodným se hodnota pH upraví na 6,7 až 6,9, přidá se aktivovaný ester a reakce se nechá probíhat 1 až 5 hodin při teplotě místnosti. Používaný aktivovaný ester je známý a je popsán například v Japan Kokai 54-95593 [28 07 79] (Hoechst) a ve zveřejněné německé přihlášce vynálezu č. 2758000.3 [24 12 77]. Použití sloučenin vzorce VIII je popsáno v americkém patentovém spisu č. 4 406 899 (Aburaki a spol.).

Sloučeninu vzorce I je možno acylovat analogickým způsobem za vzniku velkého množství širokospektrých cefalosporinů.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Tvary signálů v NMR spektrech se označují následujícími běžnými zkratkami:

s = singlet
t = triplet
m = multiplet
š = široký signál
d = dublet
q = kvartet
dd = dvojitý dublet

Příklad 1

(6R,7R)-trimethylsilyl-7-(trimethylsilyl)amino-3-acetoxymethylcef-3-em-4-karboxylát

Metoda A

V sušárně vysušená baňka opatřená Friedrichovým chladičem se v proudu suchého dusíku ochladí na teplotu místnosti a předloží se do ní 50,0 g (184 mmoly) 7-amino-

cefalosporanové kyseliny o čistotě 97,2 % a 400 ml 1,1,2-trichlortrifluorethanu vysušeného nad molekulárním sítem. Ke vzniklé suspenzi se za intenzivního míchání a za nepřístupu vlhkosti přidá 46,5 ml (222 mmolů; 1,2 ekvivalentu) 98% 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu a 0,80 ml (5,6 mmolů; 0,03 ekvivalentu) jedtrimethylsilanu. Suspenze se 16 až 18 hodin silně zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se ochladí na teplotu místnosti. ^1H -NMR spektrum vzorku mírně zakalené reakční směsi svědčí o vyšší než 95% konverzi na žádaný produkt.

NMR (perdeuterodichlormethan, 360 MHz, hodnoty δ):

- 0,23 [s, 9H, N-Si(CH₃)₃],
- 0,38 [s, 9H, —COOSi(CH₃)₃],
- 1,51 [d, 1H, J = 13,6 Hz, NH—],
- 2,09 [s, 3H, —COCH₃],
- 3,41 [d, 1H, J = 18,3 Hz, —SCH₂—],
- 3,61 [d, 1H, J = 18,3 Hz, —SCH₂—],
- 4,80 [dd, 1H, J = 4,5, 13,6 Hz, —COCH/NHSi(CH₃)₃/],
- 4,83 [d, 1H, J = 13,2 Hz, —CH₂OCOCH₃],
- 4,91 [d, 1H, J = 4,5 Hz, —COCH/NHSi(CH₃)₃CH—/],
- 5,11 [d, 1H, J = 13,2 Hz, —CH₂OCOCH₃].

Metoda B

V sušárně vysušená baňka opatřená Friedrichovým chladičem se v proudě suchého dusíku ochladí na teplotu místnosti a předloží se do ní 10,0 g (36,7 mmolů) 7-aminocefalosporanové kyseliny o čistotě 97,2 % a 80 ml suchého 1,1,2-trichlortrifluorethanu vysušeného nad molekulárním sítem. K vzniklé suspenzi se přidá 9,3 ml (44,1 mmolů; 1,2 ekvivalentu) 98% 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu a 44 ml (1,1 mmolů; 0,03 ekvivalentu) 0,025M roztoku jodovodíku v 1,1,2-trichlortrifluorethanu (připraveného uváděním jodovodíku do suchého 1,1,2-trichlortrifluorethanu a titrací výsledného nasyceného roztoku na fenolftalein). Reakční suspenze se za intenzivního míchání a za vyloučení přístupu vlhkosti energicky vaří pod zpětným chladičem po dobu 22 hodin, načež se ochladí na teplotu místnosti. ^1H -NMR spektrum měřená v perdeuterodichlormethanu při 360 MHz svědčí o vyšší než 95% procentní konverzi na žádaný produkt.

Metoda C

V sušárně vysušená baňka opatřená Friedrichovým chladičem se v proudě suchého dusíku ochladí na teplotu místnosti a předloží se do ní 10,0 g (36,7 mmolů) 7-aminocefalosporanové kyseliny o čistotě 97,2 % a 80 ml dichlormethanu vysušeného nad molekulárním sítem. Ke vzniklé suspenzi se za energického míchání a za vyloučení přístupu vlhkosti přidá 9,3 ml (44,1 mmolů; 1,2 ekvivalentu) 98% 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisi-

lazu a 0,16 ml (1,1 mmolů; 0,03 ekvivalentu) trimethylsilyljodidu. Reakční suspenze se 5 hodin energicky vaří pod zpětným chladičem, načež se mírně zakalená reakční směs ochladí na teplotu místnosti. ^1H -NMR spektrum měřená v perdeuterodichlormethanu při 360 MHz svědčí o vyšší než 95% konverzi na žádaný produkt.

Příklad 2

N-methyl-N-trimethylsilylpyrrolidinio-jodid

Baňka vysušená v sušárně se v proudě dusíku ochladí na teplotu místnosti a předloží se do ní 25 ml 1,1,2-trichlortrifluorethanu vysušeného nad molekulárním sítem a 1,42 (10,0 mmolů; 1,0 ekvivalent) trimethylsilyljodidu. Výsledný roztok se v atmosféře suchého dusíku ochladí na 0 až 5 °C, přikape se k němu celkem 1,04 ml (10,0 mmolů; 1,0 ekvivalent) suchého 97% N-methylpyrrolidinu vysušeného nad molekulárním sítem a výsledná suspenze se v dusíkové atmosféře 30 minut míchá při teplotě 0 až 5 °C. Po této době se suspenze zfiltruje za přetlaku dusíku a pevný materiál se promyje dvakrát vždy 25 ml čerstvého suchého 1,1,2-trichlortrifluorethanu. Filtrační koláč se částečně vysuší odsáváním v přetlaku dusíku po dobu 15 minut. Po dalším 12hodinovém sušení při teplotě místnosti ve vakuu 6,7 Pa se získá 2,51 g (89 %) N-methyl-N-trimethylsilylpyrrolidinio-jodidu ve formě bezbarvé pevné látky, která je mimořádně citlivá na přítomnost vzduchu.

Analýza pro: C₈H₂₀INSi

vypočteno:

44,49 % I,

nalezeno:

44,40 % I (chromatografická analýza jodidového iontu).

V jiném pokusu se reakce obecně provádí stejně jako výše, pouze s tím rozdílem, že se k suspenzi soli v 1,1,2-trichlortrifluorethanu při teplotě 0 až 5 °C přikape 0,40 ml (10,0 mmolů; 1,0 ekvivalent) methanolu. Výsledná heterogenní směs se při teplotě 0 až 5 °C v dusíkové atmosféře míchá ještě dalších 30 minut. Vzniklá suspenze se zfiltruje za nepřístupu vlhkosti, filtrační koláč se promyje dvakrát vždy 25 ml čerstvého 1,1,2-trichlortrifluorethanu a 3 hodiny se suší při teplotě místnosti ve vakuu 6,7 Pa. Získá se 1,93 g (91 %) pevného materiálu, identifikovaného jako N-methylpyrrolidinio-hydrojodid o teplotě tání 80 až 82 °C (nekorigováno). Autentický vzorek se připraví v separátním pokusu tak, že se do roztoku N-methylpyrrolidinu v 1,1,2-trichlortrifluorethanu uvede plynný jodovodík. Izolovaný

pevný produkt taje při 83,5 až 85,5 °C (nekorigováno). ¹H-NMR spektrum tohoto materiálu, měřené při 360 MHz v deuteriumoxidu, odpovídá spektru naměřenému pro sůl izolovanou z reakční směsi obsahující methanol.

¹H-NMR spektrum filtrátu získaného při reakci za použití methanolu, měřené při 360 MHz, obsahuje jako hlavní složky methoxytrimethylsilan a methyljodid v poměru 17 ku 1, a malé množství hexamethyldisiloxanu.

Příklad 3

(6R,7R)-7-amino-3-(1-methyl-1-pyrrolidinio)methylcef-3-em-4-karboxylát-monohydrochlorid

Metoda A

Baňka vysušená v sušárně se v proudě suchého dusíku ochladí na teplotu místnosti a předloží se do ní 15,7 ml (110 mmolů; 1,5 ekvivalentu) trimethylsilyljodidu a 140 mililitrů 1,1,2-trichlortrifluorethanu vysušeného nad molekulárním sítem. Výsledný roztok se ochladí na 0 až 5 °C a takovou rychlostí, aby se teplota reakční směsi udržela pod 10 °C, se k němu přikape 10,7 ml (103 milimoly; 1,4 ekvivalentu) 97% N-methylpyrrolidinu. Po skončeném přidávání se suspenze v dusíkové atmosféře 30 minut míchá při teplotě 0 až 5 °C a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti.

Do směsi N-methylpyrrolidinu a trimethylsilyljodidu se pomocí hadičky při teplotě místnosti co nejrychleji přidá reakční směs obsahující (6R,7R)-trimethylsilyl-7-(trimethylsilyl)amino-3-acetoxymethylcef-3-em-4-karboxylát (získaná postupem podle metody A příkladu 1 za použití 20,0 g 7-aminocefalosporanové kyseliny). Vzniklá heterogenní směs se při teplotě místnosti 14 dnů míchá, přičemž se průběh reakce periodicky sleduje kapalinovou chromatografií s vysokou rozlišovací schopností. V době, kdy plocha odpovídající 7-aminocefalosporanové kyselině činí méně než 2 % celkové plochy signálu, se přikape 6,0 ml (147 mmolů; 2,0 ekvivalenty) methanolu a v míchání se pokračuje ještě dalších 30 minut. Surový produkt se odfiltruje, jednou se promyje 300 mililitry čerstvého 1,1,2-trichlortrifluorethanu, částečně se vysuší 15minutovým odsáváním, načež se pak dosuší ve vakuu při teplotě místnosti po dobu 16 hodin.

Získaný surový produkt se rozmíchá v 80 ml deionizované vody a pH suspenze se za intenzivního míchání sníží přikapáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové na hodnotu 0,50. Přidá se aktivní uhlí v množství odpovídajícím 20 % hmotnosti surového produktu, směs se ještě 45 minut míchá, pak se ve vakuu zfiltruje přes vrstvu křemeliny, která se promyje deionizovanou vodou. K vodné fázi se za mírného míchání přikape

během 1 hodiny 900 ml isopropylalkoholu, vzniklá suspenze se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C, pak se ochladí na 0 až 5 °C a míchá se ještě další hodinu. Po filtraci, promytí 200 ml studené (0 až 5 °C) směsi isopropylalkoholu a vody (9 : 1) a 200 ml acetonu a po 16hodinovém sušení ve vakuu při teplotě 25 °C se získá 15,5 g (63 %) krystalického (6R,7R)-7-amino-3-(1-methyl-1-pyrrolidinio)methylcef-3-em-4-karboxylát-monohydrochloridu.

NMR (deuteriumoxid, 360 MHz, hodnoty δ):

2,14 — 2,32 [nejasný tvar signálu, 4H, —N(CH₃)CH₂CH₂—],
3,00 [s, 3H, NCH₃],
3,46 — 3,67 [m, 5H, —N(CH₃)CH₂CH₂, SCH₂],
3,96 [d, 1H, J = 16,9 Hz, —SCH₂],
4,09 [d, 1H, J = 13,9 Hz, =CCH₂N—],
4,73 [d, 1H, J = 13,9 Hz, =CCH₂N—],
5,21 [d, 1H, J = 5,1 Hz, —COCHCHS—],
5,41 [d, 1H, J = 5,1 Hz, —COCHCHS—].

Metoda B

K suspenzi N-methylpyrrolidinu, jodtrimethylsilanu a 1,1,2-trichlortrifluorethanu (viz metoda A) se při teplotě 0 až 5 °C přidá 0,50 gramu (7,3 mmolů; 0,10 ekvivalentu) imidazolu. Tato modifikace postupu vede k mírnému zvýšení reakční rychlosti, takže po 10 dnech je obsah 7-aminocefalosporanové kyseliny nižší než 2 % (vztaženo na celkovou plochu pásu při chromatografii s vysokou rozlišovací schopností). Stejným zpracováním reakční směsi jako při metodě A se získá 14,7 g (60 %) krystalického (6R,7R)-7-amino-3-(1-methyl-1-pyrrolidinio)methylcef-3-em-4-karboxylát-monohydrochloridu.

Příklad 4

Překrystalování (6R,7R)-7-amino-3-(1-methyl-1-pyrrolidinio)methylcef-3-em-4-karboxylát-monohydrochloridu (hydrochlorid obecného vzorce I)

Postup

1.

K 125 ml (3,5 molů; 3,50 ekvivalentu) 1N kyseliny chlorovodíkové se za intenzivního míchání v jediném podílu přidá 15,0 g (0,045 molu) surového hydrochloridu obecného vzorce I (poznámky 1, 2).

2.

Výsledná směs se 5 minut míchá při teplotě místnosti.

3.

V jedině dávce se za intenzivního míchá-

ni přidá 8,0 g aktivního uhlí a suspenze se míchá ještě 45 minut.

4.

Suspenze se odsaje přes vrstvu 8,0 g křemeliny, filtrační koláč se jednou promyje 35 ml vody a 5 minut se suší odsáváním.

5.

Mírně zakalený filtrát se vyčeří přes filtr s velikostí pórů 5 μ m, čímž se získá jiskřivě čirý vodný filtrát o objemu 170 ml.

6.

Za intenzivního míchání se během 25 minut až k počínajícímu zákalu přikapává isopropylalkohol (125 ml), načež se přidávání isopropanolu přeruší. Vzniklá suspenze se 15 minut míchá při teplotě místnosti, během kteréžto doby se dobře vyvinou zárodky krystalů.

7.

Během 25 minut se za energického míchání přikape dalších 475 ml isopropylalkoholu (poznámka 3).

8.

Výsledná suspenze se 1 hodinu míchá za chlazení vodou s ledem.

9.

Suspenze se zfiltruje a postupně se promyje při 0 až 5 °C dvakrát vždy 120 ml směsí isopropanolu a vody v poměru 9 : 1 (poznámka 4) a jednou 120 ml acetonu.

10.

Filtrační koláč se částečně vysuší 15minutovým odsáváním. Dalším sušením ve vakuu parní vývěvy při teplotě 40 °C, trvajícím 15 hodin, se získá 7,87 g (52 %) sněhově bílého elektrostatického krystalického hydrochloridu vzorce I (poznámka 5).

Poznámka 1:

Počet mol výchozího hydrochloridu vzorce I je vztažen na 100% čistotu.

Poznámka 2:

1N roztok kyseliny chlorovodíkové se připraví přidáním 83 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové do 920 ml destilované vody.

Poznámka 3:

Celkový objem isopropylalkoholu používaného ke krystalizaci činí 600 ml, což představuje 3,5násobek objemu vyčeřeného vodného filtrátu ze stupně 5.

Poznámka 4:

Promývací směs isopropylalkoholu a vody, tvořená 108 ml isopropylalkoholu a 12 mililitry vody, se ochladí v ledu na 0 až 5 stupňů Celsia.

Poznámka 5:

V následující části jsou uvedeny analytické údaje překrystalovaného hydrochloridu vzorce I:

analýza	vypočteno	nalezeno	korigováno na KF
% C	46,77	46,02	46,71
% H	6,04	6,17	6,10
% N	12,59	12,31	12,49
% S	9,61	9,50	9,64
KF (H ₂ O)	—	1,47	
zbytek [sulfátový popel]	—	<0,1	

Účinnost při kapalinové chromatografii s vysokou rozlišovací schopností činí oproti standardnímu vzorku hydrochloridu vzorce I 99,5 %. Klettovo číslo = 3 (vzorek o hmotnosti 100,0 mg se v odměrné nádobě zředí přečištěnou vodou [Milli-Q] na objem 10 ml a roztok se zfiltruje přes speciální filtr pro kapalinovou chromatografii s vysokou rozlišovací schopností [Millex]; studené světlo; délka dráhy 1,2 cm).

Bylo obecně zjištěno, že „surový“ hydrochlorid vzorce I, získaný přidáním chlorovodíku do finální směsi, obsahuje určité

množství hydrojodidu vzorce I, který se vytvoří z jodidu přítomného v meziprojektu vzorce II. Přes svoji vysokou antibakteriální čistotu je tedy nutno tento produkt normálně překrystalovat shora popsáním způsobem, aby se hydrojodid vzorce I odstranil.

Naproti tomu hydrojodid vzorce I, připravovaný přidáním jodovodíku k finální reakční směsi, po základní krystalizaci neobsahuje hydrochlorid vzorce I. V souladu s tím je tedy hydrojodid vzorce I normálně vysoce čistý a nevyžaduje překrystalování.

Příklad 5

Konverze sloučeniny obecného vzorce I ($X = \text{HCl}$) na sloučeninu vzorce VIII

21,72 g (0,0612 molu) sloučeniny obecného vzorce I, v němž X znamená chlorovodík, se za míchání rozpustí při teplotě 25 °C ve 190 ml vody. Směs se ochladí na 8 až 10 °C a její pH se přikapáním 30,5 ml (0,061 molu; 1,0 ekvivalent) 2N roztoku hydroxidu sodného upraví z 2,5 na 5,8 (rozmezí 5,7 až 5,9). Celkový objem směsi činí 214 ml.

Ve třech podílech se přidá 555 ml tetrahydrofuranu. Po přidání každého z těchto podílů vystoupí teplota směsi na 12 až 13 °C a před přidáním dalšího podílu se vždy sníží znovu na 8 až 10 °C. Přidávání trvá celkem 10 minut, pH reakční směsi činí 5,8 až 6,1.

Přikapáním 2,0 ml (0,004 molu) 2N roztoku hydroxidu sodného se pH směsi upraví na hodnotu 6,8 (rozmezí 6,7 až 6,9).

Ke směsi se během 45 minut v 5 stejných podílech přidá celkem 29,5 g (0,0927 molu) aktivovaného esteru [1-benzotriazol-(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetátu]. Po přidání prvního podílu aktivovaného esteru se chladicí lázeň odstraní a před přidáním každého dalšího podílu aktivovaného esteru se pH reakční směsi přikapáním 2N roztoku hydroxidu sodného vždy znovu nastaví na hodnotu 6,5 (rozmezí 6,5 až 6,7).

Čirá světle oranžová reakční směs se 2 až 3 hodiny míchá při teplotě 25 °C, přičemž během počátečních 30 minut se každých 5 až 10 minut hodnota pH přidavkem 2N roztoku hydroxidu sodného vždy znovu nastaví na 6,5 (rozmezí 6,5 až 6,7). Ve zbývajících reakčních dobách se pH nastavuje na hodnotu 6,5 vždy po 15 minutách. Celkem se spotřebuje 29,5 ml 2N hydroxidu sodného (0,059 molu; 0,97 ekvivalentu). Ukončení reakce se potvrdí kapalinovou chromatografií s vysokou rozlišovací schopností.

Pevné podíly se z reakční směsi odfiltrují a promyjí se dvakrát vždy 5 ml vody. Filtrát se extrahuje 790 ml methylisobutylketonu a vodná vrstva se oddělí. Organická fáze se promyje 64 ml vody, vodné frakce se spojí a 10 minut se míchají s 5,1 g preparátu Dicalite. Pevné podíly se odsají a promyjí se dvakrát vždy 5 ml vody.

Výsledný čirý oranžový roztok o objemu 314 ml se za intenzivního míchání okyslí přikapáním 14,5 ml 4N kyseliny sírové na pH 3,7 (rozmezí 3,5 až 4,0). Po tomto okyselení se směs zakalí a začne z ní krystalovat adiční sůl sloučeniny vzorce VIII s kyselinou sírovou.

Krystalizace se nechá probíhat 10 až 15 minut, načež se přikapáním 7,5 ml 4N kyseliny sírové upraví hodnota pH na 3,0 (rozmezí 2,9 až 3,1). Směs se ochladí na 0 až 5 °C a během 20 až 30 minut se k ní přidá

dalších 63,5 ml 4N kyseliny sírové, takže výsledná směs má pH 1,3 až 1,5. Po skončení přidávání kyseliny sírové se suspenze 1 hodinu míchá při teplotě 0 až 5 °C.

Bílý krystalický produkt se odsaje a promyje se 63,5 ml 0,5N kyseliny sírové. Pevné podíly se odsají, 15minutovým odsáváním se částečně vysuší, promyjí se dvakrát vždy 100 ml acetonu, znovu se částečně vysuší 10minutovým odsáváním a pak se 1 hodinu energicky míchají ve 400 ml acetonu. Pevný materiál se odsaje, promyje se dvakrát vždy 100 ml acetonu a ve vakuu 1 333 až 2 000 Pa se při teplotě 35 až 40 °C vysuší do konstantní hmotnosti (3 až 6 hodin).

Produkt, jímž je adiční sůl sloučeniny vzorce VIII s kyselinou sírovou, se izoluje jako mírně elektrostatická bílá krystalická látka. Výtěžek činí 28,79 g (81,4 %).

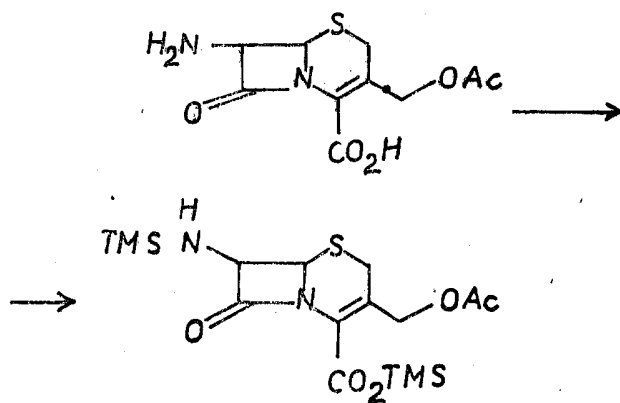
Příklad 6

Konverze sloučeniny obecného vzorce I ($X = \text{HI}$) na sloučeninu vzorce VIII

Opakuje se obecný postup popsáný v předcházejícím příkladu s tím, že se namísto hydrochloridu vzorce I použije ekvimolární množství hydrojodidu vzorce I. Získá se sloučenina uvedená v názvu.

Příklad 7

(6R,7R)-trimethylsilyl-7-(trimethylsilylamino-3-acetoxymethylcef-3-em-4-karboxylát



Baňka vysušená v sušárně, opatřená zpětným chladičem, se v proudu dusíku ochladí na teplotu místnosti, načež se do ní předloží 10,0 g (36,7 mmolu) 7-aminocefalosporanové kyseliny o čistotě 97,2 % a 70 ml 1,1,2-trichlortrifluorethanu vysušeného nad molekulárním sítem. Ke vzniklé suspenzi se za intenzivního míchání a za vyloučení vlhkosti přidá pomocí injekční stříkačky 9,3 ml (44,1 mmolu; 1,2 ekvivalentu) 98% 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu a 0,16 ml (1,1 mmolu; 0,03 ekvivalentu) jodtrimethylsilanu.

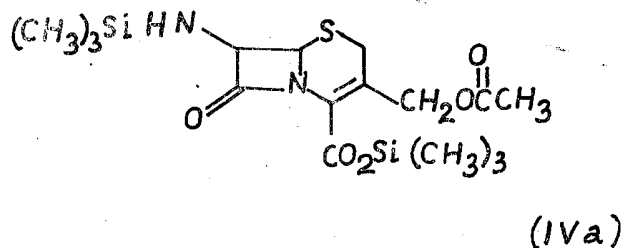
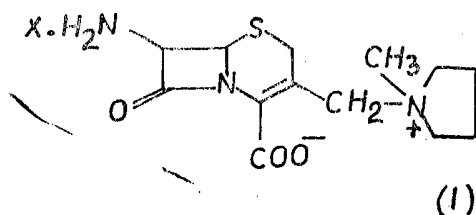
Suspenze se za mírného uvádění dusíku energicky zahřívá 7 až 10 hodin pod zpětným chladičem, pak se v atmosféře suchého dusíku ochladí na teplotu místnosti a zředí se 30 ml čerstvého 1,1,2-trichlortrifluorethanu. $^1\text{H-NMR}$ spektrum vzorku mírně zakalené

reakční směsi svědčí o vyšší než 95% konverzi na žádaný produkt, který je identický s produktem z příkladu 1. $^1\text{H-NMR}$ spektrum produktu je totožné se spektrem produktu uvedeným u metody A příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby teplotně stálých krystalických cefalosporinů obecného vzorce I

nechá reagovat s roztokem sloučeniny vzorce IVa



ve kterém

X znamená chlorovodík nebo jodovodík, prakticky prostých odpovídajícího Δ^2 -isomeru, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce VI

v 1,1,2-trichlortrifluorethanu, působením nižšího alkanolu se odstraní silylové skupiny a produkt se okyslí chlorovodíkem nebo jodovodíkem za vzniku odpovídajícího hydrochloridu nebo hydrojodidu.

