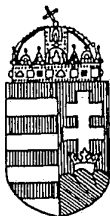


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 935 B

(21) A bejelentés száma: 4082/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 08. 09.
(30) Elsőbbségi adatok:
200 910/88 1988. 08. 10. JP

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 501/26

A 61 K 31/545

(40) A közzététel napja: 1990. 07. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 07. 28. SZKV 92/07

(72) Feltalálók:

Naito, Kenzo, Kyoto (JP)
Ishibashi, Yukio, Osaka (JP)
Fujitani, Toshihiko, Yamaguchi (JP)

(73) Szabadalmaz:

Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka (JP)

(54)

Eljárás cefem-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány 3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-származékok előállítására vonatkozik. Ezek a vegyületek antibiotikus hatásúak, vagy alkalmazhatók antibiotikus hatású vegyületek szintézisében intermediereként. A találmány szerint a reakciót alacsony hőmérsékleten, nagyon rövid idő alatt folytatjuk le, jó kiterme-

léssel. Az eljárás szerint a 3-(hidroxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-származékot diketénnel reagáltatjuk 4-(terc-amino)-piridin-származék jelenlétében, és kívánt esetben a 7-(acil-amino)-3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-származék előállítására a kapott vegyületet a 7-es helyzetben dezacilezzük.

A találmány tárgya iparilag előnyös 3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-származékok (a továbbiakban a vegyületeket 3-butiril-származékoknak nevezzük) előállítására, ezek a vegyületek antibiotikus hatásúak vagy intermedierek antibiotikus hatású vegyületek szintézisében, ahol a megfelelő 3-(hidroximetil)-3-cefem-4-karbonsav-származékokat (a következőkben 3-hidroxi-származékoknak nevezzük ezeket a vegyületeket) alkalmazzuk.

A 3-butiril-származékok fontos antibakteriális hatású vegyületek vagy intermedierek antibakteriális hatású vegyületek előállításánál.

A 3-butiril-származékoknak intermedierként való alkalmazását a Chemical Reviews 86, 251–252 (1986) irodalmi hely és az 1 544 103 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás ismerteti.

A 3-butiril-származékokat ismert eljárás szerint úgy állítják elő, hogy a 3-hidroxi-származékokat diketénnel reagáltatják, ezt az eljárást írja le a Chemical Reviews 86, 252. (1986) irodalmi hely és az 1 544 103 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás.

A 7-es helyzetben acil-amino-csoportot tartalmazó 3-butiril-származékokat a megfelelő 7-amino-3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-származékokká (ezeket a vegyületeket a továbbiakban 7-amino-3-butiril-származékoknak nevezzük) lehet alakítani a 7-es helyzetben végzett dezacilezéssel. Ilyen eljárást ismertet például az 1 544 103 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás.

A 3-butiril-származékok előállítására ismert, az előzőekben ismertetett eljárások a kereskedelmi termelés szempontjából hátrányokkal rendelkeznek. Így például az eljárás hátrányos abból a szempontból, hogy a reakciót legalább 30 percig kell lefolytatni ahhoz, hogy teljessé váljon, emellett alacsony hőmérsékleten a reakció nehezen megy végbe, és nem mindig megfelelő a kívánt termék kitermelése.

Ha a 7-es helyzetben acil-amino-csoportot tartalmazó 3-butiril-származékot a 7-es helyzetben dezacilezni kell, a 3-butiril-származék szintézisét alacsony hőmérsékleten kell lefolytatni, mivel a 7-es helyzetű dezacilezés alacsony hőmérsékleten történik. Ha azonban az ismert eljárás szerint a 3-butiril-származékot alacsony hőmérsékleten állítják elő, hosszú reakcióidő szükséges, és ez kereskedelmi szempontból nem előnyös.

Találmányunk feltalálói számos kísérletet folytattak kereskedelmi szempontból előnyös eljárás kifejlesztésére a 3-butiril-származékok előállítására, és ennek eredményeképpen azt tapasztalták, hogyha a 3-hidroxi-származékokat diketénnel reagáltatják, 4-(terc-amino)-piridin jelenlétében, akkor a reakció meglepő módon nagyon rövid idő alatt megy végbe az ismert eljárásokhoz képest, és a kívánt 3-butiril-származékokat jobb kitermeléssel kapjuk, a reakció alacsony hőmérsékleten is előnyösen folyik le, és a kapott, a 7-es helyzetben acil-amino-csoportot tartalmazó 3-butiril-származékot a reakcióelegyben izolálás vagy tisztítás nélkül dezacilezhetjük a 7-es helyzetben, ugyanabban a reaktorban, ugyanazon az alacsony hőmérsékleten, és állíthatjuk

elő így jó hatásfokkal a 7-amino-3-butiril-származékokat. A találmányunk ezen a felismerésen alapul.

Találmányunk tehát a következőket foglalja magában:

1. Eljárás a 3-butiril-származékok előállítására, amely szerint a 3-hidroxi-származékokat diketénnel reagáltatjuk 4-(terc-amino)-piridin jelenlétében, és

2. eljárás a 7-amino-3-butiril-származékok előállítására, amely szerint a 7-(acil-amino)-3-hidroxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-származékokat (ezeket a vegyületeket a következőkben 7-(acil-amino)-3-hidroxi-származékoknak nevezzük) diketénnel reagáltatjuk 4-(terc-amino)-piridin jelenlétében, és a kapott 7-(acil-amino)-3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-származékot (a vegyületeket a következőkben 7-(acil-amino)-3-butiril-származékoknak nevezzük) ezt követően a 7-es helyzetben dezacilezzük.

Az előzőekben leírtak alapján tehát találmányunk tárgya eljárás a (IV) általános képletű vegyületek – a képletben

R^{1b} jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, így fenoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, ftaloil- vagy klór-acetil-csoport vagy acilcsoport, így 5-amino-5-karboxil-valeril- vagy 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil-csoport, és az amino- és/vagy karboxilcsoport adott esetben védőcsoporttal védett,

M jelentése hidrogénatom, sóképző csoport vagy észtercsoport, így 1–6 szénatomos alkilcsoport – előállítására oly módon, hogy egy (I) általános képletű vegyületet – a képletben R^{1b} és M jelentése a megadott – diketénnel reagáltatunk 4-(terc-amino)-piridin jelenlétében, és kívánt esetben a kapott vegyületet a 7-helyzetben dezacilezzük.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási vegyületként alkalmazott 3-hidroxi-származékok olyan 3-cefem-származékok, amelyek a 3-as helyzetben hidroximetil-csoportot és a 4-es helyzetben karboxilcsoportot tartalmaznak, vagy ezeknek a vegyületeknek a sói vagy észterei. A 3-hidroxi-származékokat előállíthatjuk például fermentatív úton, vagy pedig a fermentációs eljárást követően kémiai vagy enzimatisz kezeléssel. A 3-hidroxi-származékok az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R^{1b} jelentése a fenti,

M jelentése hidrogénatom, sóképző csoport vagy észtercsoport.

A 7-acil-amino-3-hidroxi-származékok olyan 3-cefem-származékok, amelyek a 7-es helyzetben acil-amino-csoportot, a 3-as helyzetben hidroximetil-csoportot és a 4-es helyzetben karboxilcsoportot tartalmaznak, vagy ezeknek a vegyületeknek a sói vagy észterei, például olyan 3-hidroxi-származékok, amelyek a 7-es helyzetben acil-amino-csoportot tartalmaznak. Előnyös 7-(acil-amino)-3-hidroxi-származékok az (Ia) általános képletű vegyületek – a képletben

R^{1a} jelentése acilcsoport, így 5-amino-5-karboxi-valeril- vagy 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil-csoport, és az amino- és/vagy karboxilcsoport adott esetben védőcsoporttal védett, és

a többi szubsztituensek jelentése a megadott.

Különösen előnyös (I) és (Ia) általános képletű vegyületek azok az amfoter vegyületek, amelyek oldhatatlanok vízmentes szerves oldószerekben, ilyenek például az (Ib) általános képletű vegyületek – a képletben M jelentése a megadott.

Az (Ib) általános képletű vegyületek tipikus példája a dezacetil-cefalosporin C, amelyet nagy mennyiségben állíthatunk elő fermentációs eljárással vagy pedig a cefalosporin C fermentációs eljárásánál melléktermékként képződik.

A találmányunk szerint előállítható 3-butil-származékok olyan 3-cefem-származékok, amelyek a 3-as helyzetben 3-oxo-butil-oxi-metil-csoportot és a 4-es helyzetben karboxilcsoportot tartalmaznak, vagy ezeknek a vegyületeknek a sói vagy észterei. Előnyös 3-butil-származékok a (II) általános képletű vegyületek – a képletben a szubsztituensek jelentése a megadott –, amelyek előállíthatók az (I) általános képletű vegyületeknek diketénnel 4-(terc-amino)-piridin jelenlétében lefolytatott reakciójával.

A 7-(acil-amino)-3-butil-származékok olyan 3-cefem-származékok, amelyek a 7-es helyzetben acil-amino-csoportot, a 3-as helyzetben 3-oxo-butil-oxi-metil-csoportot és a 4-es helyzetben karboxilcsoportot tartalmaznak, vagy ezeknek a vegyületeknek a sói vagy észterei, és megfelelnek azoknak a 3-butil-származékoknak, amelyek a 7-es helyzetben acil-amino-csoportot tartalmaznak. Előnyös 7-(acil-amino)-3-butil-származékok a (IIa) általános képletű vegyületek – a képletben a szubsztituensek jelentése a megadott –, amelyeket az (Ia) általános képletű vegyületeknek diketénnel 4-(terc-amino)-piridin jelenlétében lefolytatott reakciójával állíthatunk elő.

Különösen előnyös (II) és (IIa) általános képletű vegyületek azok, amelyek a (IIb) általános képletnek felelnek meg – a képletben M jelentése a megadott – és amelyeket az (Ib) általános képletű vegyületekből állíthatunk elő.

A 7-amino-3-butil-származékok olyan 3-cefem-származékok, amelyek a 7-es helyzetben aminocsoportot, a 3-as helyzetben 3-oxo-butil-oxi-metil-csoportot és a 4-es helyzetben karboxilcsoportot tartalmaznak, vagy ezeknek a vegyületeknek a sói és észterei, és megfelelnek olyan 3-butil-származékoknak, amelyek a 7-es helyzetben aminocsoportot tartalmaznak. Előnyös 7-amino-3-butil-származékok a (II) általános képletű vegyületek – a képletben M jelentése a megadott –, és ezeket előállíthatjuk a (IIa) általános képletű vegyületeknek a 7-es helyzetben történő acilezésével. Legelőnyösebbek ezek közül a vegyületek közül a (IIc) általános képletű vegyületek – a képletben M jelentése a megadott –,

amelyek előállíthatók a (IIb) általános képletű vegyületekből 7-es helyzetű dezacilezéssel.

Az (I) és (II) általános képletben R^{1b} jelentésében és az (Ia) és (IIa) általános képletben R^{1a} jelentésében az acilcsoport lehet fenil-acetil-, fenoxi-acetil- vagy 5-amino-5-karboxil-valeril-csoport, amelyeknek az amino- vagy karboxilcsoportja lehet védett és tartalmazhatnak a különböző penicillin- vagy cefalosporin-szár-

mazékok 6-os és 7-es helyzetében egyéb szubsztituenseket, például alifás karbonsavakból származó acilcsoportokat, így formil-, acetil-, propionil-, hexanoil-, butanoil-, heptanoil-, oktanoil- és ciklopentanoil-csoportot (ciklopentil-karbonil-csoportot), helyettesített alifás karbonsavakból származó acilcsoportokat, amelyeknek amino és/vagy karboxilcsoportja védett lehet, így 2-tienil-acetil-, tetrazolil-tio-acetil-, tetrazolil-acetil-, ciano-acetil-, aceto-acetil-, 4-(metil-tio)-3-oxo-butil-, 4-(karbamoil-metil-tio)-3-oxo-butil-, α -fenoxi-propionil-, α -fenoxi-butil-, p-nitro-fenil-acetil-, (2-piridil-oxi)-acetil-, (3-piridil-oxi)-acetil-, (4-piridil-oxi)-acetil-, (2-oxo-tiazolin-4-il)-acetil-, (2-amino-tiazol-4-il)-acetil-, 4-piridil-tio-acetil-, (3-szidon)-acetil-, 1-pirazolil-acetil-, 2-furil-acetil-, (2-oxo-3-metil-piridazin-6-il)-tio-acetil-, α -karboxi-fenil-acetil-, α -amino-fenil-acetil-, mandelil-, α -szulfo fenil-acetil-, α -szulfo-(p-amino-fenil)-acetil-, fenil-glicil-, 1-ciklohexenil-glicil-, tienil-glicil-, furil-glicil-, ciklohexadienil-glicil-, α -(β -metil-szulfonil-etoxi-karbonil)-amino-fenil-acetil-, 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil-, 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[1-metil-1-(karboxi-etil)]-oximino]-acetil- és 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-karboxi-metoxi-imino-acetil-csoportot, aromás acilcsoportot, így benzoil- vagy p-nitro-benzoil-csoportot, és heterociklusos acil-csoportot, így 5-metil-3-fenil-4-izoxazolil-karbonil- vagy 3-(2,6-diklór-fenil)-5-metil-4-izoxazolil-karbonil-csoportot.

Az előzőekben említett vegyületekben a funkciócsoportok, például az (I) és (II) általános képletű vegyületekben a 7-es helyzetű aminocsoport [abban az esetben, ha az (I) vagy (II) általános képletű vegyületben R^{1b} jelentése hidrogénatom], vagy az (I), (Ia), (II), (IIa) vagy (IIb) általános képletű vegyületekben a 7-es helyzetű acilcsoportban az amino- és/vagy karboxilcsoport lehet védett. Így például a következő csoportok alkalmazhatók amino-védőcsoportként [magukban foglalják az (I) és (II) általános képletű vegyületekben az R^{1b} szubsztituens jelentésében lévő védőcsoportot is]: aromás acilcsoportok, így ftaloil-, benzoil-, p-nitro-benzoil-, toluoil-, naftoil-, p-terc-butil-benzoil-, p-terc-butil-benzolszulfonil-, fenil-acetil-, benzolszulfonil-, fenoxi-acetil-, toluolszulfonil- és klór-benzoil-, alifás acil-csoportok, így acetil-, valeril-, kaprilil-, n-dekanoil-, akrilolil-, pivaloil-, kámforszulfonil-, metánszulfonil- és klór-acetil-, észterezett karboxil-csoportok, így etoxi-karbonil-, izobornil-oxi-karbonil-, fenoxi-karbonil-, triklór-etoxi-karbonil- és benzil-oxi-karbonil-, és helyettesített karbamoil- és tio-karbamoil-csoportok, így metil-karbamoil-, fenil-karbamoil-, naftil-karbamoil-, fenil-tio-karbamoil- és naftil-tio-karbamoil-csoport. A karboxil-védőcsoport a β -laktám és peptid-kémiában általánosan használt védőcsoport lehet, így például lehet benzil-, p-nitro-benzil-, terc-butil-, tritil-, trimetil-szilil-, dimetil-klór-szilil- vagy 2-trimetil-szilil-etil-csoport.

Az (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb) és (IIc) általános képletű vegyületekben M jelentésében a soképző csoport általában alkálifém, így lítium, nátrium, kálium, alkáliföldfém, így magnézium vagy kalcium, és külön-

böző aminokból, így diciklohexil-aminból, trietil-aminból, tributil-aminból, dietil-aminból és trimetil-aminból származó ammóniumcsoport, míg M jelentésében az észtercsoport lehet 1–6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, terc-butil-, terc-amil-csoport), aralkilcsoport [például benzil-, p-nitro-benzil-, p-metoxi-benzil-, difenil-metil-, bisz(p-metoxi-fenil)-metil-csoport], helyettesített oximetil-csoport (például 1–4 szénatomos alkoxi-metil-csoport, így metoxi-metil- vagy etoxi-metil-csoport, 7–10 szénatomos aralkil-oxi-metil-csoport, így benzil-oxi-metil-csoport, 2–5 szénatomos acil-oxi-metil-csoport, így acetoxi-metil- vagy pivaloil-oxi-metil-csoport), szililcsoport (például trimetil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-, dimetil-klór-szilil-csoport), és arilcsoport (például fenil- vagy naftilcsoport).

A 4-(terc-amino)-piridin olyan piridin, amely 4-es helyzetben terciér-aminocsoporttal van helyettesítve. Ilyen piridinszármazék például a (III) általános képletű vegyület – a képletben

R³ és R⁴ jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük alkilcsoport, vagy

R³ és R⁴ a közbezárt nitrogénatommal együtt ciklusos aminocsoportot jelent.

A (III) általános képletben

R³ és R⁴ jelentésében az alkilcsoport lehet például 1–6 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport, így metil-, etil-, propil-, izopropil- vagy butilcsoport.

Az R³ és R⁴ szubsztituensek és a közbezárt nitrogénatom által alkotott ciklusos aminocsoport lehet például piperidino-, 4-metil-piperidin-, vagy pirrolidino-csoport. A (III) általános képletű piridin-származékok példáuliként megemlítjük a következő vegyületeket: 4-(dimetil-amino)-piridin, 4-(dietyl-amino)-piridin, 4-(di-n-propil-amino)-piridin, 4-(diizopropil-amino)-piridin, 4-(N-metil-N-etil-amino)-piridin, 4-(N-etil-N-propil-amino)-piridin, 4-pirrolidino-piridin, 4-(4-metil-pirrolidino)-piridin és 4-piperidino-piridin. Ezeket a 4-(terc-amino)-piridin-származékokat a reakció után visszanyerhetjük és ismételten felhasználhatjuk.

Előnyös 4-(terc-amino)-piridin-származékok a 4-[di-(1–3 szénatomos alkil)-amino]-piridin-származékok, így a 4-(dimetil-amino)-piridin.

A találmányunk szerinti eljárásban a 3-hidroxi-származékokat diketénnel reagáltatjuk 4-(terc-amino)-piridin jelenlétében.

A reakciót általában oldószerben folytatjuk le. Oldószerként minden, a reakcióban inert oldószer alkalmazható. Így például alkalmazhatók halogénezett szénhidrogének, így metilén-klorid, kloroform és diklór-etán, amidok, így N,N-dimetil-formamid és N,N-dimetil-acetamid, éterek, így tetrahidrofuran és dioxán, nitrilek, így acetonitril, észterek, így etil-acetát, vagy ezek elegye. Előnyösek a halogénezett szénhidrogének, így a metilén-klorid. Az oldószereket 1 mól 3-hidroxi-származékra számítva általában 0,05–50 liter, előnyösen 0,5–25 liter mennyiségben alkalmazzuk. Mivel a reakció sztöchiometrikusan megy végbe, elegendő a 3-hidroxi-származékra számítva ekvimoláris mennyiségű diketént használni. Alkalmazhatjuk azonban a diketént

feleslegben is, például 1 mól 3-hidroxi-származékra számítva 1–1,5 mól mennyiségben, hogy pótoljuk a víz vagy alkohol jelenlétének következtében adott esetben fellépő bomlást. Ha a 3-hidroxi-származék a 7-es helyzetben szabad aminocsoportot tartalmaz, ez az aminocsoport is aceto-acetileződik a feleslegben alkalmazott diketénnel. A találmányunk magában foglalja az ilyen eseteket is. A 4-(terc-amino)-piridin-származék elősegíti a reakciót katalitikus mennyiségben, ezt a vegyületet 1 mól diketénre számítva általában 0,01–1 mól, előnyösen 0,001–0,02 mól mennyiségben alkalmazzuk. A reakció hőmérséklete általában –40 °C és 40 °C, előnyösen –20 °C és 25 °C, különösen előnyösen –10 °C és 5 °C közötti, így tehát a reakciót lefolytathatjuk alacsonyabb hőmérsékleten, mint abban az esetben, ha 4-(terc-amino)-piridint nem alkalmaznánk. A reakcióidő függ a reakcióhőmérséklettől, és a reakció általában nagyon rövid idő alatt (30 percnél kevesebb idő alatt, előnyösen 1–20 perc alatt) végbemegy. Alacsony reakcióhőmérséklet esetén a reakció befejeződéséhez szükséges idő egytizede, vagy kisebb törtrésze az ismert eljárások szerint szükséges reakcióidőnek, amely esetekben nem alkalmaznak 4-(terc-amino)-piridint. Így például ha a reakciót 0 °C körüli hőmérsékleten (–5 °C és 0 °C körüli hőmérsékleten) folytatjuk le, a reakció 10–20 perc alatt teljesen végbemegy.

Az előzőekben leírtak szerint előállított 3-butiril-származékokat ismert módon izoláljuk és tisztítjuk, például bepárlással, csökkentett nyomáson való bepárlással, oldószeres extrakcióval, pH-beállításával, oldószercserével, kristályosítással, átkristályosítással, kromatográfiáson. Ha a vegyületeket intermediereként alkalmazzuk, akkor ezeket a reakcióelegyben izolálás nélkül használhatjuk fel a következő lépésben.

A találmányunk magában foglalja azt az eljárást is, amely szerint a 7-(acil-amino)-3-hidroxi-származékokat diketénnel reagáltatjuk 4-(terc-amino)-piridin jelenlétében, majd a kapott 7-(acil-amino)-3-butiril-származékot a 7-es helyzetben dezacilezzük.

A 7-(acil-amino)-3-hidroxi-származékokat diketénnel 4-(terc-amino)-piridin jelenlétében ugyanúgy reagáltatjuk, mint azt a 3-hidroxi-származékoknak diketénnel 4-(terc-amino)-piridin jelenlétében lefolytatott reakciójánál leírtuk. A kapott 7-(acil-amino)-3-butiril-származékoknak a 7-es helyzetben végzett dezacilezését lefolytathatjuk a reakcióelegyben, és így állítjuk elő a 7-amino-3-butiril-származékokat. A 7-es helyzetű dezacilezést ismert módon folytatjuk le (például 3 697 515, 3 499 909, 3 882 108 és 3 632 578 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). A reakció során a 4-(terc-amino)-piridinnek a reakcióelegyben való jelenléte semmilyen káros hatást nem eredményez, így a 4-(terc-amino)-piridin-származékot nem szükséges a reakcióelegyből eltávolítani. Így például a 7-(acil-amino)-3-butiril-származék kívánt esetben a karboxilcsoportnak ismert módon való védelme (előnyösen trimetil-szilil, dimetil-klór-szilil, propionil vagy acetilcsoporttal) után a reakcióelegyben alakítható imino-halogenid-képző szerrel (például foszfor-pentakloriddal) a megfelelő imino-halogeniddé. Ezt a re-

akciót előnyösen tercier-amin, így N,N-dimetil-anilin vagy N,N-dietyl-anilin jelenlétében folytatjuk le. A reakcióhőmérséklet nem különösebben kritikus, de előnyösen $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten dolgozunk. Az így előállított imino-halogenideket ezután a megfelelő imino-éterekké alakítjuk az imino-halogenidhez rövidszénláncú alkohollal, így metanolnak, etanolnak, n-propanolnak, n-butinolnak vagy izobutanolnak az addíciójával. A kapott imino-étereket ezután például vízzel vagy rövidszénláncú alkohollal szolvilizáljuk. A reakcióelegy pH-értékének a 7-amino-3-butil-származék izoelektromos pontjának megfelelő értékre való beállításával a 7-amino-3-butil-származék kiválik. A csapadékot szűrővel összegyűjtjük, szerves oldószerezrel, így acetonnal vagy diklór-metánnal mosuk és szárítjuk, és így a 7-amino-3-butil-származékot kapjuk.

Az előzőek szerint előállított 3-butil-származékot és 7-amino-3-butil-származékot kívánt esetben a megfelelő sóvá vagy észterre (a sók és észterek magukban foglalják a gyógyászati lag elfogadható sókat és észtereket is) alakíthatjuk ismert módon, ha azok a szabad alakban vannak jelen ($M=H$), vagy szabad alakká alakíthatjuk ismert módon a vegyületeket, ha azok a sók vagy észterek ($M=\text{sóképző csoport vagy észtercsoport}$) vannak jelen. A vegyületeket a szabad alakban, az előzőekben említett sók vagy észterek, vagy az ezekből előállított további sók vagy észterek formájában antibakteriális hatóanyagokként alkalmazhatjuk. A vegyületek alkalmazhatók kiindulási vegyületekként hatásosabb antibakteriális hatóanyagok előállítására is.

A találmányunk szerinti eljárásban kiindulási vegyületeként alkalmazott 3-hidroxi-származékok előállíthatók például fermentációs módszerrel [például a Nature 246, 154 (1973) irodalmi helyen vagy a 3926 729 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon], vagy ilyen fermentációs eljárásból származó termék kémiai vagy enzimatikuss kezelésével [például a Biochemical Journal, 81, 591–596 (1961) irodalmi helyen leírt eljárás szerint].

A találmányunk szerint előállított 3-butil-származékok alkalmazhatók önmagukban antibiotikus hatású anyagokként ismert módon [például a 4098 888 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírt módon].

A vegyületeket alkalmazhatjuk intermediereként is jobb antibakteriális hatású vegyületek szintézisében. Így például a 3-butil-származékok átalakíthatók a megfelelő 7-[2-(2-imino-4-tiazolin-4-il)-acetamido]-származékokká [4080 498 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás] a 7-es helyzetben lévő acilcsoportnak ismert módon való eltávolításával [3697 515, 3499 909, 3882 108 és 3632 578 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás], majd 4-halogen-3-oxo-butiril-halogeniddel való reakcióval, és ezt követően a kapott 4-halogen-3-oxi-butiril-amido-származéknak tio-karbamiddal való reagáltatásával. A 7-[2-(2-imino-4-tiazolin-4-il)-acetamido]-származékok reagáltathatók nukleofil vegyületekkel is önma-

gukban ismert módon (1544 103 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás és 160 252 számú európai közrebocsátási irat), és így a 3-as helyzetű metilcsoportban nukleofil vegyületből származó csoportot tartalmazó vegyületeket kapjuk. Minden esetben a végtermékek jó antibakteriális hatásúak.

A következő példák találmányunkat szemléltetik bármilyen korlátozás nélkül.

Az előállítási példákban és a referencia példákban a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

g: gramm; mg: milligramm; ml: milliliter; s: szingulett; br: széles; d: dublett; dd: kettős dublett; ABq: AB típusú kvartett; m: multiplétt; CF_3COOD : deuterezett trifluor-ecetsav; DMSO- d_6 : dimetil-szulfoxid- d_6 ; a kémiai eltolódás értékeit δ értékeként (ppm) adjuk meg, ezeket 90 MHz-nél mértük belső standardként tetrametilszilánt alkalmazva.

1. példa

6,96 g 7β -(D-5-karboxi-5-fenoxi-karbonil-amino-valeramido)-3-(hidroximetil)-3-cefem-4-karbonsav-di-trietil-amin-sónak és 50 mg 4-(dimetil-amino)-piridinnek 50 ml metilén-kloridban készített oldatához $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten hozzáadunk 0,92 g diketént, és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 15 percig. A reakció befejeződése után az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a visszamaradó anyaghoz 50 ml vizet adunk, és a kapott oldat pH-értékét tömény sósav-oldattal 1,5-re állítjuk be, majd kétszer 50 ml metilén-klorid/tetrahidrofuran eleggyel (2:1 térfogat) extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk vizes acetonnitrilben (30 ml acetonnitril és 15 ml víz), a kapott oldat pH-értékét 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal 6,5-re állítjuk be, a szerves oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a visszamaradó anyagot liofilizáljuk. Így 6,05 g 7β -(D-5-karboxi-5-fenoxi-karbonil-amino-valeramido)-3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-dinátrium-sót kapunk. Kitermelés: 97,3%.

NMR (DMSO- d_6): δ 1,4–1,8 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,0–2,3 (2H, m), 3,17 és 3,47 (2H, ABq, $J=17\text{ Hz}$), 3,38 (2H, br. s), 3,5–3,8 (1H, m), 4,86 és 5,09 (2H, ABq, $J=12\text{ Hz}$), 4,92 (1H, d, $J=5\text{ Hz}$), 5,48 (1H, dd, $J=5\text{ és }8\text{ Hz}$), 6,7–7,5 (5H, m), 6,86 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8,60 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$) ppm

IR (KBr): 1740, 1606 cm^{-1} .

2. példa

6,96 g 7β -(D-5-karboxi-5-fenoxi-karbonil-amino-valeramido)-3-(hidroximetil)-3-cefem-4-karbonsav-di-trietil-amin-sónak és 50 mg 4-(dietyl-amino)-piridinnek 80 ml metilén-kloridban készített oldatához hozzáadunk 0,92 g diketént $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 15 percig. A reakció befejeződése után a reakcióelegyhez 10,9 g N,N-dimetil-anilint és 3,10 g dimetil-diklór-szilánt adunk. A kapott reakcióelegyet a megadott hőmérsékleten keverjük 20 percig, majd lehűtjük $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre. Ezen a hőmérsékleten a reakcióelegyhez 5,62

g foszfor-pentakloridot adunk és 30 percig keverjük. Az így kapott reakcióelegyet hozzásepegtetjük 40 ml metanolhoz 0 °C hőmérsékleten 10 perc alatt. A reakcióelegyet ezután a megadott hőmérsékleten keverjük 10 percig, 50 ml vizet adunk hozzá, és a reakcióelegyet 5 percig keverjük. A fázisok elválasztása után a vizes fázishoz 50 ml metanol adunk, és a kapott oldat pH-értékét 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat becsépegtetésével 3,5-re állítjuk be. A kiváló kristályos csapadékot szűrőssel összegyűjtjük, 20 ml vízzel és 20 ml acetonnal mossuk, és csökkentett nyomáson szárítjuk. Így 2,85 g 7β-amino-3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsavat kapunk. Kitermelés: 90,7%.

NMR (CF₃COOD): δ 2,47 (3H, s), 3,78 (2H, s), 3,61 & 3,86 (2H, ABq, J = 18 Hz), 5,27 & 5,54 (2H, ABq, J = 13 Hz), 5,47 & 5,92 (mind 1H, d, J = 4,6 Hz) ppm

IR (KBr): 1798, 1620 cm⁻¹

3. példa

Az 1. példában leírtak szerint dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy 50 mg 4-(dimetil-amino)-piridin helyett 4-pirrolidino-piridint használunk. Az eljárásban 6,06 g 7β-(D-5-karboxi-5-fenoxi-karbonil-amino-valeramido)-3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-dinátrium-sót kapunk. Kitermelés: 97,5%.

A termék NMR spektruma és IR spektruma azonos az 1. példa szerinti termék megfelelő adataival.

4. példa

6,48 g 7β-(D-5-karboxi-5-etoxi-karbonil-amino-valeramido)-3-(hidroximetil)-3-cefem-4-karbonsav-ditrietilamin-sónak és 50 mg 4-(dimetil-amino)-piridinnel 50 ml metilén-kloridban készített oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 0,92 g diketént, majd a reakcióelegyet 15 percig keverjük ezen a hőmérsékleten. A reakció befejeződése után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, 50 ml vizet adunk a visszamaradó anyaghoz, és a kapott oldat pH-értékét tömény sósav-oldattal 1,5-re állítjuk be, majd kétszer 50 ml metilén-klorid/tetrahidrofuran eleggyel (2 : 1 térfogat) extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk vizes acetonnitrilben (30 ml acetonnitril és 15 ml víz), a kapott oldat pH-értékét 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal 6,5-re állítjuk be, a szerves oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a visszamaradó anyagot liofilizáljuk. Így 5,50 g 7β-(D-5-karboxi-5-etoxi-karbonil-amino-valeramido)-3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-dinátrium-sót kapunk. Kitermelés: 95,9%.

NMR (DMSO-d₆): δ 1,15 (3H, t, J = 7 Hz), 1,3–1,8 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,0–2,3 (2H, m), 3,17 és 3,67 (2H, ABq, J = 17 Hz), 3,58 (2H, s), 3,95 (2H, q, J = 7 Hz), 4,86 és 5,09 (2H, ABq, J = 12 Hz), 4,92 (1H, d, J = 5 Hz), 5,48 (1H, dd, J = 5×8 Hz), 6,26 (1H, d, J = 7 Hz), 8,63 (1H, d, J = 8 Hz) ppm

IR (KBr): 1764, 1604 cm⁻¹.

5. példa

7,06 g 7β-(D-5-karboxi-5-ftalimido-valeramido)-

3-hidroxi-metil-3-cefem-4-karbonsav-di-triethylamin-sónak és 50 mg 4-(dimetil-amino)-piridinnel 50 ml metilén-kloridban készített oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 0,92 g diketént és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 15 percig. A reakció befejeződése után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó anyaghoz 50 ml vizet adunk, és a kapott oldat pH-értékét tömény sósav-oldattal 1,5-re állítjuk be, majd 2×50 ml metilén-klorid/tetrahidrofuran eleggyel (2 : 1 térfogat) extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk.

A visszamaradó anyaghoz 50 ml etil-étert adunk, és a kiváló port szűrőssel összegyűjtjük, 50 ml etil-éterrel mossuk és csökkentett nyomáson szárítjuk. Így 5,66 g 7β-(D-5-karboxi-5-ftalimido-valeramido)-3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsavat kapunk. Kitermelés: 96,3%.

NMR (DMSO-d₆): δ 1,3–2,4 (6H, m), 2,18 (3H, s), 3,48 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3,63 (2H, s), 4,73 (1H, t), 4,92 (2H, ABq, J = 12 Hz), 5,04 (1H, d, J = 5 Hz), 5,65 (1H, dd, J = 5 & 8 Hz), 7,89 (4H, s), 8,77 (1H, d, J = 8 Hz) ppm

IR (KBr): 1775, 1740, 1715, 1640, 1530 cm⁻¹

6. példa

0,59 g 7β-[2-(2-klór-acetamido-tiazol-4-il)-(Z)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(hidroximetil)-3-cefem-4-karbonsav-triethylamin-sónak és 10 mg 4-(dimetil-amino)-piridinnel 10 ml metilén-kloridban készített oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 92 mg diketént, és a reakcióelegyet 15 percig keverjük a megadott hőmérsékleten. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet 10 ml hideg vízbe öntjük, hozzáadunk 5 ml tetrahidrofuran, és az oldat pH-értékét 1 n sósav-oldat adagolásával 2,0-ra állítjuk be. A szerves fázist felveszük, és a vizes fázist 7,5 ml metilén-klorid/tetrahidrofuran eleggyel (2 : 1 térfogat) extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk vizes acetonnitrilben (acetonnitril 20 ml; víz 20 ml), pH-értékét 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldat adagolásával 6,5-re állítjuk be, bepároljuk és liofilizáljuk. Így 0,57 g 7β-[2-(2-klór-acetamido-tiazol-4-il)-(Z)-2-(metoxi-imino-acetamido)]-3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-nátrium-sót kapunk. Kitermelés: 95,6%.

NMR (DMSO-d₆): δ 2,18 (3H, s), 3,19 és 3,70 (2H, ABq, J = 17 Hz), 3,59 (2H, s), 3,89 (3H, s), 4,36 (2H, s), 4,85 és 5,08 (2H, ABq, J = 12 Hz), 5,01 (1H, d, J = 5 Hz), 5,63 (1H, dd, J = 5×8 Hz), 7,41 (1H, s), 9,56 (1H, d, J = 8 Hz) ppm

IR (KBr): 1768, 1680, 1608 cm⁻¹

1. referenciapélda

[nem használunk 4-(dimetil-amino)-piridint]

1,56 g 7β-(D-5-karboxi-5-fenoxi-karbonil-amino-valeramido)-3-(hidroximetil)-3-cefem-4-karbonsav-ditriethylamin-sónak 13 ml metilén-kloridban készített oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 0,23 g diketént, és

a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 15 percig. A kapott reakcióelegyhez vizet (12,5 ml) adunk, a metilén-kloridot csökkentett nyomáson lepároljuk, és a visszamaradó vizes oldatot nagynyomású folyadékkromatográfián vizsgáljuk. A vizsgálat alapján 0,014 g 7β-(D-5-karboxi-5-fenoxi-karbonil-amino-valeramido)-3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-dinátrium-só volt a vizes oldatban. Kitermelés: 1,0%.

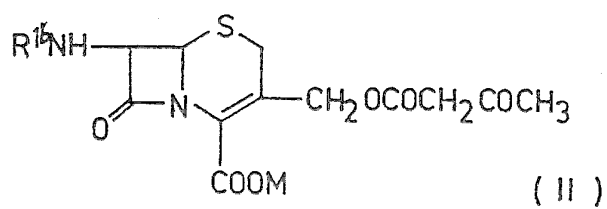
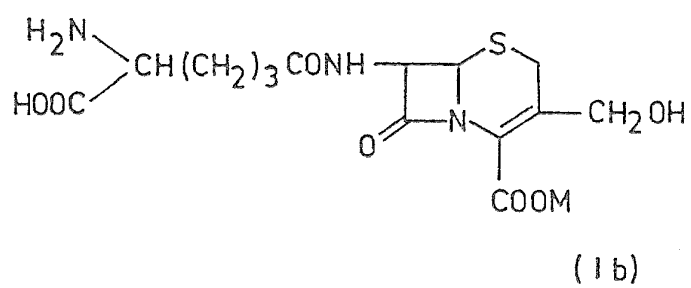
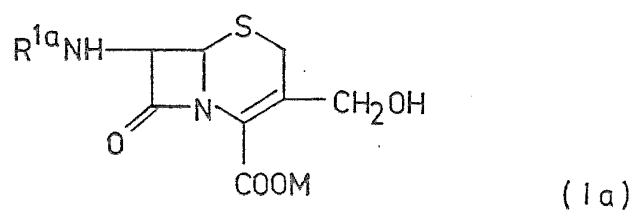
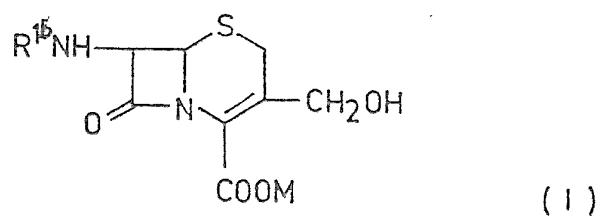
2. referenciapélda

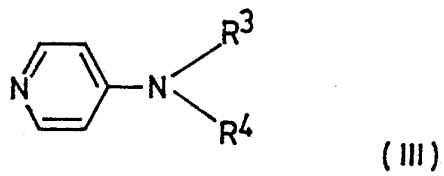
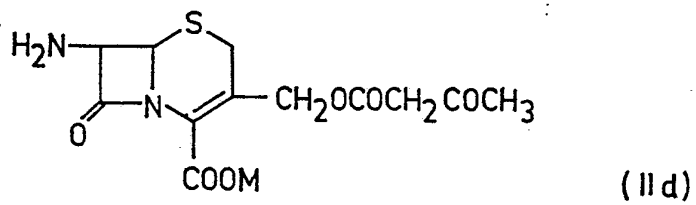
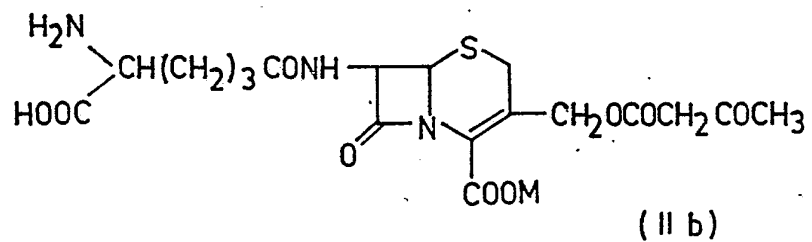
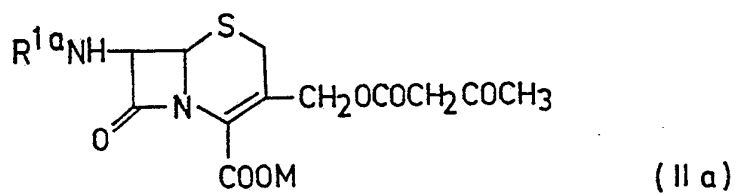
Az 1. referencia példában leírtak szerint dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy a hőmérséklet 40 °C. A 7β-(D-5-karboxi-5-fenoxi-karbonil-amino-valeramido)-3-(3-oxo-butiril-oxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-di-nátrium-sót 0,454 g mennyiségben kapjuk, ez 32,6%.

Mint az 1. és 2. referenciapélda adataiból nyilvánvaló, a 3-butiril-származékok előállítására ismert eljárások (1 544 103 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás), amelyek nem használnak 4-(terc-amino)-piridint, így 4-(dimetil-amino)-piridint a 3-hidroxi-származékoknak diketénnel való reakciójában, nagyon alacsony kitermeléssel (32,6%-nál alacsonyabb kitermeléssel) szolgáltatják a végterméket alacsony hőmérsékleten (0 °C) és magas hőmérsékleten (40 °C) rövid reakcióidő (15 perc) alatt, ezzel szemben a találmány szerinti eljárásban alacsony hőmérsékleten (0 °C) rövid idő alatt (15 perc) a kívánt terméket nagy kitermeléssel (legalább 90%) kapjuk, mint azt az 1. és 2. példák szemléltetik. A referenciapéldák és az előállítási példák alapján tehát nyilvánvaló, hogy a találmányunk szerint sokkal rövidebb reakcióidő szükséges, mint az ismert eljárásokban.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

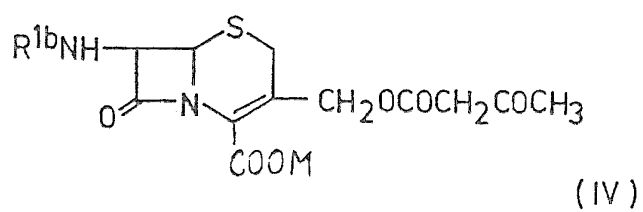
1. Eljárás a (IV) általános képletű vegyületek – a képletben
- 5 R^{1b} jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, így fenoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, ftaloil- vagy klór-acetil-csoport vagy acilcsoport, így 5-amino-5-karboxil-valeril- vagy 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil-csoport, és az amino- és/vagy karboxilcsoport adott esetben védőcsoporttal védett,
- 10 M jelentése hidrogénatom, sóképző csoport vagy észtercsoport, így 1–6 szénatomos alkilcsoport – előállítására egy (I) általános képletű vegyület – a képletben R^{1b} és M jelentése a megadott – diketénnel való reagáltatásával, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 4-(terc-amino)-piridin jelenlétében végezzük, és kívánt esetben a kapott vegyületet a 7-helyzetben dezacilezzük.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 4-(terc-amino)-piridinként a (III) általános képletű vegyületet – a képletben
- 20 R³ és R⁴ jelentése azonos vagy különböző és jelentésük alkilcsoport vagy
- 25 R³ és R⁴ a közbezárt nitrogénatommal együtt ciklusos aminocsoportot jelent – alkalmazzuk.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót –40 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le.
- 30 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót legfeljebb 30 percig folytatjuk le.





HU 205 935 B

Int. Cl.⁵: C 07 D 501/26



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
ARCANUM Bt. - BUDAPEST