

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89164

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 99/24

Zgłoszono: 13.04.73 (P. 161 908)

Pierwszeństwo: 30.06.72 dla zastrz. 5
05.03.73 dla zastrz. 1—4
Stany Zjednoczone Ameryki

Int. Cl² C07D 501/60

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.74

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1977

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Company Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny.

Pochodne te przedstawione są wzorem 1, w którym R' oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę tioheterocykliczną, karbamoiloksyłową, N-podstawioną karbamoiloksyłową, N,N-dwupodstawioną karbamoiloksyłową, alkoksyaloksyłową, alkoksylową, aryloksyłową, aryloalkiloksyłową, lub acyloksyłową, R₁ oznacza grupę zabezpieczającą, a B oznacza atom wodoru, grupę —CH₃ lub —OCH₃, przy czym jeżeli B oznacza atom wodoru to grupa aminowa znajduje się w pozycji α, a jeżeli B oznacza grupę —CH₃ lub —OCH₃ to grupa aminowa znajduje się w pozycji β.

Nowe związki, otrzymywane sposobem według wynalazku znajdują zastosowanie jako półprodukty do całkowitego syntetycznego wytwarzania znanych związków cefalosporynowych, wykazujących właściwości antybiotyczne.

Cefalosporyny stanowią wartościowe antybiotyki stosowane do leczenia patogennych infekcji u ludzi i zwierząt oraz w różnych zastosowaniach przemysłowych.

Pochodne cefalosporyny można otrzymywać z takich cefalosporyn jak cefalosporyna C i kwas 7α-metoksy-7 β-D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-karbamo iloksymetylofem-3-karboksyłowy-4, które wydzielają się z roztworu pofermentacyjnego uzyskiwanego przez rozwój odpowiednich szczepów mikroorganizmów. Celalotynę można na przykład otrzymać z celasosporyny C na drodze wymiany bocznej grupy aminoadypilowej na grupę 2-tienyloacetylową. Będący wartościowym antybiotykiem kwas 7-β-tienyloacetamido-7 α-metoksy-3-karbamoiloksymetylocefem-3-karboksyłowy-4 można opisanymi w literaturze sposobami otrzymać z kwasu 7-aminocefalospiranowego lub kwasu 7-α-metoksy-7 β-D-3-amino-5-karboksywaleroamido/-3-karboksyłowego-4. Te sposoby wytwarzania cefalosporyn wykazują jednak szereg niedogodności. Przede wszystkim, w procesie fermentacji, cefalosporyny otrzymuje się z małą wydajnością, oraz wymiana grupy aminoadypilowej wymaga przeprowadzenia procesu wielostopniowego, trudnego do realizacji w skali przemysłowej. Znane są również inne metody otrzymywania cefalosporyn przy wyjściu z pierścienia penicyliny oraz metody syntetyczne. Sposoby te również są trudne do realizacji przemysłowej i prowadzą do otrzymywania pożądaných produktów z małymi wydajnościami. W związku z tym trwają poszukiwania innych odpowiednich metod otrzymywania pochodnych cefalosporyn w skali przemysłowej.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenia poddaje się redukcji, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

Korzystnymi podstawnikami grupy karbamoilowej w wymienionych wzorach mogą być takie same lub różne grupy alkilowe, chlorowcowane alkilowe, alkoksylowe, atomy chlorowca lub podstawione grupy aryloalifacyjne.

Korzystnymi podstawnikami R_1 są: grupa metylowa, III-rzęd. butylowa, fenacylowa, p-bromofenacylowa, 2,2,2-tróchloroetylowa, p-metoksybenzylowa, benzhydrylowa, p-nitrobenzylowa, p-metoksyfenoksymetylowa lub metoksymetylowa.

Korzystnym podstawnikiem B jest grupa $-OCH_3$.

W sosobie według wynalazku redukcję do grupy aminowej przeprowadza się znanymi metodami, dogodnie przez redukcję wodorem w obecności metalu szlachetnego jako katalizatora, takiego jak tlenek platyny, amalgamatu glinowego, cynku i kwasu octowego lub miedzi i tiofenonu.

Zgodnie ze znanymi w tej dziedzinie sposobami, grupę zabezpieczającą grupę karboksylową można łatwo usunąć uzyskując kwasy 7-amino-3- $CH_2 R'$ -cefem-3-karboksylowe-4. Na przykład grupę benzhydrylową, t-butyłową, p-metoksybenzylową i p-metoksyfenoksymetylową usuwa się przy użyciu kwasu takiego jak kwas trójfluorooctowy, a grupę 2,2,2-tróchloroetylową i fenacylową usuwa się w reakcji z cynkiem i kwasem octowym. Termin „grupa zabezpieczająca” stosuje się tu w sensie określonym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 697 515.

Nowe pochodne 7- α -aminocefalosporyny, w których B oznacza atom wodoru uzyskuje się w postaci mieszaniny enancjomerów D i L, którą znanymi metodami można łatwo rozdzielić na optycznie czynne izomery. Nowe pochodne DL 7- α -aminowe lub ich enancjomery można przeprowadzać w odpowiednie, nowe pochodne DL 7- β -aminocefalosporyny opisanymi poniżej sposobami. Te 7- β -podstawione pochodne można acylować do nowych cefalosporyn DL wykazujących wartościowe działanie przeciwbakteryjne. Jak to dalej wykazano, pochodne DL-7- α -azydowe można również przeprowadzić do wykazujących działanie antybiotyku 7-podstawionych-cefalosporyn, jak np. 7-metoksy- i 7-metylocefalosporyna.

Sposób według wynalazku ilustrują bliżej następujące przykłady.

Przykład I. Wytwarzanie estru tróchloroetylowego kwasu DL-7- α -amino-3-metylocefem-3-karboksylowego.

Mieszaninę 250 mg estru tróchloroetylowego kwasu DL-7- α -azydo-3-metylocefam-3-karboksylowego-4, 250 mg tlenku platyny i 15 ml benzenu uwodornia się w ciągu 4 godzin pod ciśnieniem 40 psi. Katalizator odsącza się na ziemi okrzemkowej i po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się olej estru tróchloroetylowego kwasu DL-7- α -amino-3-metylocefem-3-karboksylowego-4.

Analogicznym sposobem, wychodząc z estru metylowego kwasu DL-7- α -azydo-3-metylocefem-3-karboksylowego-4 otrzymuje się odpowiedni ester metylowy o ir (film) 5,69, 5,81, 7,34, 8,09 i 8,94 M, NMR ($CDCl_3$) τ 8,12 (m, 2, NH_2), 7,93 (s, 3, CH_3), 6,86 i 6,56 (AB q, 2, J = 18 Hz, CH_2), 6,15 (s, 3, $CO_2 CH_3$), 5,93 (d, 1, H_6 lub H_7) i 5,58 (d, 1, H_7 lub H_6).

Przykład II. Wytwarzanie estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7- α -aminocefalosporanowego.

Mieszaninę 31 mg estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7- α -azydocefalosporanowego, 25 mg tlenku platyny i 3 ml benzenu uwodornia się w ciągu 60 minut pod ciśnieniem 40 psi. Katalizator odsącza się na ziemi okrzemkowej i rozpuszczalnik odparowuje się pod próżnią. Otrzymuje się 19 mg jasnożółtego oleju estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7- α -aminocefalosporanowego o ir ($CHCl_3$) 2,94, 5,62, 5,75, 6,20, 6,61, 7,16, 7,37, 8,02, 8,48, 8,94, 9,62 i 10,92 M, NMR ($CDCl_3$) 8,18 (br s, 2, NH_2), 7,96 (s, 3, $O = CCH_3$), 6,70 i 6,46 (AB q, 2, J = 19 Hz, 2- CH_2), 6,18 (s, 3, $ArOCH_3$), 5,87 (d, 1, J = 2 Hz, 6 H_6 lub H_7), 5,57 (d, 1, J = 2 Hz, H_7 lub H_6), 5,30 i 5,03 (AB q, 2, J = 13 Hz, $CH_2 OAc$), 4,75 (rozszczepiony s, 2, $ArCH_2$), 3,11 (d, 2, J = 9 Hz, ArH) i 2,61 (d, 2, J = 9 Hz, ArH).

Przykład III. Wytwarzanie kwasu DL-7- β -amino-7-metoksycefalosporanowy.

Mieszaninę 190 mg kwasu DL-7- β -azydo-7-metoksycefalosporanowego, 20 ml dioksanu i 200 mg tlenku platyny uwodornia się w ciągu 2 godzin pod ciśnieniem 40 psi. Katalizator odsącza się na ziemi okrzemkowej, którą przemywa się wodą. Przesącz i popłuczyny odparowuje się pod próżnią do sucha i otrzymuje się kwas DL-7- β -amino-7-metoksycefalosporanowy.

Przykład IV. Wytwarzanie estru 2,2,2-tróchloroetylowego kwasu DL-7- α -amino-3-metoksymetyloksymetylocefem-3-karboksylowego-4.

1,63 g estru 2,2,2-tróchloroetylowego kwasu DL-7- α -azydo-3-metoksymetyloksymetylocefem-3-karboksylowego-4 w 80 ml benzenu uwodornia się w ciągu 1 godziny pod ciśnieniem 40 psi w obecności 0,8 g

tlenku platyny. Mieszaninę przesącza się i po odparowaniu otrzymuje się olej estru 2,2,2-tróchloroetylowego kwasu DL-7 α -amino-3-metoksymetyloksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

Przykład V. Wytwarzanie kwasu DL-7 β -(D- α -aminofeniloacetamido)-3-karbamoiloksymetylocefem-3-karboksyłowego.

Na 119 mg estru 2,2,2-tróchloroetylowego kwasu DL-7 β -(D- α -azydofeniloacetamido)-3-(N-2,2,2-tróchloroetylo)karbamoiloksymetylocefem-3-karboksyłowego-4 w 2,0 ml 88% kwasu mrówkowego dodaje się porcjami w ciągu 10 minut 600 mg pyłu cynkowego. Mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 20 minut. Cynk odsącza się i przemywa 20 ml zimnej wody. Przesącz i popłuczyny łączy się, nasycy się siarkowodorem w temperaturze 0°C i przesącza się przez super silicamel, który przemywa się wodą. Przesącz przemywa się trzema porcjami po 10 ml octanu etylu, przepompowuje się pod wysoką próżnią w celu usunięcia octanu etylu i liofilizuje się. Otrzymuje się kwas DL-7 β -(D- α -aminofeniloacetamido)-3-karbamoiloksymetylocefem-3-karboksyłowy-4 w postaci proszku.

Przykład VI. Wytwarzanie estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7 α -amino-3(2-)-5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo(tiometylo)-cefem-3-karboksyłowego-4.

0,78 g estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7 α -azydo-3-(2-)-5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo(tiometylo)-cefem-3-karboksyłowego-4 w 40 ml benzenu uwodornia się w ciągu 1 godziny pod ciśnieniem 40 psi przy użyciu 0,50 g tlenku platyny. Mieszaninę odparowuje się pod próżnią do czarnej żywicy. Żywicę rozpuszcza się w octanie etylu i przesącza przez złożę silikażelu (C-super żel, stosunek 1 : 2), które przemywa się większą ilością octanu etylu. Przesącz i popłuczyny łączy się i po odparowaniu pod próżnią otrzymuje się ester p-metoksybenzylowy kwasu DL-7 α -amino-3-(2-)-5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo(tiometylo)-cefem-3-karboksyłowego-4.

Przykład VII. Wytwarzanie estru p-bromofenacylowego kwasu DL-7 α -amino-3-izobutyryloksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

Mieszaninę 0,62 g estru p-bromofenacylowego kwasu DL-7 α -azydo-3-izobutyryloksymetylocefem-3-karboksyłowego-4, 0,25 g tlenku platyny i 30 ml benzenu wytrząsa się w ciągu 30 minut pod ciśnieniem 40 psi wodoru. Benzen oddestylowuje się pod próżnią i pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu. W celu usunięcia katalizatora mieszaninę przesącza się przez warstwę silikażelu (C-super żel, stosunek 1 : 1). Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje się ester p-bromofenacylowy kwasu DL-7 α -amino-3-izobutyryloksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

Przykład VIII. Wytwarzanie estru p-nitrobenzylowego kwasu DL-7 α -amino-3-metoksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

2,0 g świeżo przygotowanego amalgamatu glinowego dodaje się w temperaturze lodu do roztworu 1,09 g estru p-nitrobenzylowego kwasu DL-7 α -azydo-3-metoksy-metylocefem-3-karboksyłowego-4 w 20 ml 96%, wodnego roztworu czterohydrofuranu. Mieszaninę reakcyjną miesza się energicznie w ciągu 8 minut, dodaje się siarczanu magnezu i przesącza się z dodatkiem 100 ml octanu etylu. Przesącz dwukrotnie przemywa się wodą oraz nasyconą solanką, przesącza się i po odparowaniu pod próżnią otrzymuje się ester p-nitrobenzylowy kwasu DL-7 α -amino-3-metoksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

Przykład IX. Wytwarzanie kwasu DL-7 β -(D- α -aminofeniloacetamido)-3-metoksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

Mieszaninę 0,27 g estru p-nitrobenzylowego kwasu DL-7 β -(D- α -azydofeniloacetamido)-3-metoksymetylocefem-3-karboksyłowego-4, 0,30 g 10% palladu na węglu i 15 ml kwasu octowego uwodornia się w ciągu 1 godziny pod ciśnieniem 40 psi. Katalizator odsącza się i przemywa 60 ml wody. Przesącz przemywa się 3 porcjami octanu etylu, przepompowuje się pod wysoką próżnią w celu usunięcia rozpuszczonego octanu etylu i po liofilizacji otrzymuje się kwas DL-7 β -(D- α -aminofeniloacetamido)-3-metoksymetylocefem-3-karboksyłowy-4.

Przykład X. Wytwarzanie estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7 α -amino-3-(N,N-dwu-p-metoksybenzylo)karbamoiloksymetylocefem-3-karboksyłowego-4

Mieszaninę 3,00 g estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7 α -azydo-3-(N,N-dwu-p-metoksybenzylo)karbamoiloksymetylocefem-3-karboksyłowego-4, 1,50 g tlenku platyny i 150 ml benzenu uwodornia się w ciągu 3 godzin pod ciśnieniem 40 psi. Mieszaninę odparowuje się pod próżnią do czarnego oleju. Substancję tę rozpuszcza się w octanie etylu i przesącza się przez warstwę super żel - silikażel G w stosunku 1 : 1. Przesącz suszy się nad siarczanem magnezu, przesącza się i po odparowaniu pod próżnią otrzymuje się ester p-metoksybenzylowy kwasu DL-7 α -amino-3-(N,N-dwu-p-metoksybenzylo)karbamoiloksymetylocefem-3-karboksyłowego-4 i ir (CHCl₃) 2,94, 5,62, 5,79, 5,81, 6,20, 6,62, 8,03, 8,51, 8,97 i 9,66.

Przykład XI. Wytwarzanie estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7 β -amino-7-metoksy-3(N,N-dwu-p-metoksybenzylo)karbamoiloksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

Mieszaninę 0,40 g estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7 β -azydo-7-metoksy-3-(N,N-dwu-p-metoksybenzyl)-karbamoiloksymetylocefem-3-karboksyłowego-4 i 0,40 g tlenku platyny w 40 ml dioksanu uwodornia się w ciągu 1 godziny pod ciśnieniem 40 psi. Dodaje się jeszcze 0,40 g katalizatora i uwodornienie prowadzi się w ciągu 2 kolejnych godzin. Dioksan odparowuje się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i mieszaninę przesącza się przez złożę silikażelu. Przesącz odparowuje się pod próżnią i otrzymuje się ester p-metoksybenzylowy kwasu DL-7 β -amino-7-metoksy-3-(N,N-dwu-p-metoksybenzyl)-karbamoiloksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

Przykład XII. Wytwarzanie estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7 β -amino-7-metoksy-3-acetoksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

0,20 g estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7 β -azydo-7-metoksy-3-acetoksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

W 20 ml dioksanu uwodornia się w ciągu 1 godziny przy użyciu 0,20 g tlenku platyny, a następnie w ciągu 2 godzin z dodatkową ilością 0,20 g tlenku platyny. Dioksan usuwa się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza się w acetonie etylu i przesącza się przez złożę silikażelu G super żel w stosunku 1 : 1. Octan etylu usuwa się pod próżnią i otrzymuje się ester p-metoksybenzylowy kwasu DL-7 β -amino-7-metoksy-3-acetoksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

Przykład XIII. Wytwarzanie estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7 β -(amino-7-metylo-3-acetoksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

0,050 g estru p-metoksybenzylowego kwasu DL-7 β -azydo-7-metylo-3-acetoksymetylocefem-3-karboksyłowego-4 w 5 ml benzenu w obecności 0,050 g tlenku platyny uwodornia się w ciągu 2 godzin pod ciśnieniem 40 psi. Katalizator odsącza się przez złożę silikażelu (super żel), które przemywa się benzenem. Przesącz odparowuje się pod próżnią i otrzymuje się ester p-metoksybenzylowy kwasu DL-7 β -amino-7-metylo-3-acetoksymetylocefem-3-karboksyłowego-4.

Zastrzeżenia patentowe

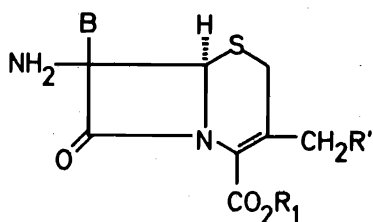
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny o wzorze 1, w którym R' oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę tioheterocykliczną, karbamoiloksyłową, N-podstawioną karbamoiloksyłową, N,N-dwupodstawioną karbamoiloksyłową, alkoksylalkoksyłową, alkoksylową, aryloksoylową, arylokiloksoylową lub acyloksoylową, R₁ oznacza grupę zabezpieczającą, a B oznacza atom wodoru, grupę -CH₃ lub -OCH₃, przy czym jeżeli B oznacza atom wodoru to grupa aminowa znajduje się w pozycji α , a jeżeli B oznacza grupę -CH₃ lub -OCH₃ to grupa aminowa znajduje się w pozycji β , z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym występujące w grupie karbamoilowej podstawniki są takie same lub różne i stanowią grupę alkilową, chlorowcoalkilową, alkoksylową, atom chlorowca lub podstawioną lub niepodstawioną grupę aryloalifatyczną.

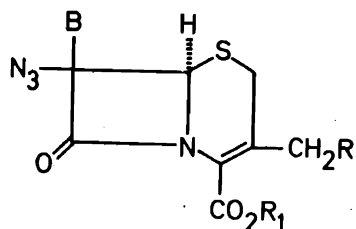
3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym R₁ oznacza grupę metylową, III-rzęd.butyłową, fenacyłową, p-bromofenacyłową, 2,2,2-trójkloroetyłową, p-metoksybenzylową, benzhydriłową, p-nitrobenzylową, p-metoksyfenoksymetyłową, lub metoksymetyłową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się za pomocą wodoru w obecności katalizatora opartego na metalu szlachetnym.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym B oznacza grupę -OCH₃, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie.



Wzór 1



Wzór 2