

20723

1504/92

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

56.086/SZE

61762

Kivonat

Eljárás kétszeresen blokkolt 1-karba/1-detia/-3-cefem-4-karbon-savak és származékaik előállítására

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 05.

Elsőbbsége: 1991, 05. 10. /07/698,427 sz./

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány kétszeresen blokkolt 7-amino-1-karba/1-detia/-3-cefem-4-karbonsavak és származékaik előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

A találmány szerinti eljárással előállítható karbonsavak és származékaik az /1/ általános képletnek felelnek meg. Ebben a képletben

R_1 jelentése /a/ általános képletű csoport, amelyben R_4 hidrogénatom vagy aminos csoportot védő csoport;

R_2 hidrogénatom, trihalogén-/1--44 szénatomos alkil/-csoport, 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, 1 - 4 szénatomos helyettesített alkilcsoport, 1 - 4 szénatomos alkoxycsoport, 1 - 4 szénatomos helyettesített alkoxycsoport, 1 - 6 szénatomos alkiltiocsoport, 1 - 6 szénatomos helyettesített alkiltiocsoport, metoxi-metil-csoport, karbamoil-oxi-metil-csoport, acetoxi-metil-csoport, 2 - 6

- 2 -

szénatomos alkenilcsoport, 2 - 6 szénatomos helyettesített alkenilcsoport vagy halogénatom; és

R_3 jelentése karboxicsoportot védő csoport.

Az /1/ általános képletű vegyületek közbelső termékek β -lak-tám antibiotikumok előállításához.

Albert Amann

1504/92

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

20723

61762⁷

56.086/SZE

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

NS205- CO7D463/00
AG1K 31/435

Eljárás kétszeresen blokkolt 1-karba/1-detia/-3-cefem-4-karbon-
savak és származékaik előállítására

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló: BERGLUND Richard Alan, LAFAYETTE, INDIANA
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 05. 05.

Elsőbbsége: 1991. 05. 10. /07/698,427. sz./

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány kétszeresen blokkolt 7-amino-1-karba/1-detia/-
-3-cefem-4-karbonsavak és származékaik előállítására alkalmas
eljárásra vonatkozik.

- 2 -

Ezek a vegyületek közbenső termékek β -laktám antibiotikumok előállításához.

Az 1-karba/1-detia/-3-cefem-4-karbonsavak, amelyeket a következőkben karb^acefalosporinoknak, vagy egyszerűen karb^acefemeknek nevezünk, az /A/ szerkezeti képletű 4,6-biciklo-gyűrűrendszert foglalják magukban, amelyekben a számozási rendszer olyan, hogy általában használatos a szokásos nomenklatura-rendszernek megfelelően.

Hashimoto et al. a 4 335 215. számú USA-beli szabadalmi leírásban olyan 1-karbacefalosporinok osztályát írják le, amelyek kívánt antibiotikus és orális aktivitási jellemzőkkel rendelkeznek. Ezeket a vegyületeket általában különböző állapotok, így felső és alsó légúti fertőzések kezelésére fejlesztették ki, amelyeket a patogén H. influenza okoz. Egy ilyen vegyület a 7-/R/-fenilglicin-amido-3-klór-1-azabiciklo/4,2,0/okt-2-en-8-on-2-karbonsav, ismert néven Loracarbef, amely a /B/ képletnek felel meg, hatásos a baktériumok széles skálája ellen, ahogy a laboratóriumi vizsgálatok mutatják. Bebizonyosodott, hogy a Loracarbef viszonylag stabilis vegyület, amely magas vérszinteket és viszonylag hosszú felezési időt mutat.

Az 1-karbacefalosporinok így messze nem kaphatók természetes forrásokból, például mikrobás anyagcseretermékekből. E vegyületek képzésénél jelentkező jelentős szintetikus nehézségek ellenére, farmakológiai tulajdonságaik figyelembe vételével jelenleg nagyfokú érdeklődés jelentkezik ilyen karb^acefalosporinok iránt. Ennek megfelelően nagyon kíváncsiak a jónak ígérkező vegyületek és közbenső termékeik teljes szintézisére alkalmas módszerek és külö-

- 3 -

nösen olyan eljárások kidolgozása, amelyek alkalmazhatók széles skálájú gyártásra, és amelyek emellett nagy hozamokat biztosítanak, továbbá lehetővé teszik az előállítási költségek csökkentését.

A jelentősebb és figyelemre méltó megközelítések egyike az 1-karbacefalosporinok teljes szintéziséhez az Evans et al. által a 4 665 171. számú USA-beli szabadalmi leírásban ismertetett aszimmetrikus út. Az 1-karbacefalosporinsavaknak és ezek C-3-helyettesített származékainak az előállítását írják le Christenson et al. a 4 226 866. számú USA-beli szabadalmi leírásban. Hirata et al. a 2041923. számú nyilvánosságra hozott brit találmányi bejelentésben eljárást ismertetnek 3-halogén- és 3H-1-karbacefalosporinok előállítására; továbbá Hatanaka et al. a Tetrahedron Letters, Vol 24, No. 44, p. 4037 - 4038 /1983/ irodalomban eljárást írnak le 3-hidroxil-/+/-/-1-karbacefalosporinok előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek, a kétszeresen blokkolt 7-amino-1-karba/1-detia/-3-cefem-4-karbonsavak, az /1/ általános képletnek felelnek meg. Ebben a képletben

R_2 hidrogénatom, trihalogén-/1 - 4 szénatomos alkil/-csoport, 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, 1 - 4 szénatomos helyettesített alkilcsoport, 1 - 4 szénatomos alkoxicssoport, 1 - 4 szénatomos helyettesített alkoxicssoport, 1 - 6 szénatomos alkiltiocsoport, 1 - 6 szénatomos helyettesített alkiltiocsoport, metoxi-metil-csoport, karbamoil-oxi-metil-csoport, acetoxi-metil-csoport, 2 - 6 szénatomos alkenilcsoport, 2 - 6 szénatomos helyettesített alkenilcsoport vagy halogénatom;

R_3 jelentése karboxicssoportot védő csoport;

- 4 -

R_1 jelentése /a/ általános képletű csoport, amelyben R_4 hidrogénatom vagy aminocsoportot védő csoport.

Az /1/ általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy lényegében vízmentes körülmények között /2/ általános képletnek megfelelő vegyületeket legalább 20-as dieletromos állandójú poláros, szerves, protonmentes oldószerrel és egy 5- vagy 6-tagú, 0 - 1 oxigénatomot tartalmazó, tercier ciklusos aminbázissal vagy dimetil-benzil-aminnal együtt olyan hőmérsékleten és annyi ideig keverünk, amely elegendő ahhoz, hogy a /2/ általános képletnek megfelelő vegyületnek a szabad aminját képezzük, majd elkülönítés nélkül a szabad amin valamely /3/ általános képletű acilező szerrel, amelyben L valamely lehasítható csoport, annyi ideig és olyan hőmérsékleten acilezzük, amely elegendő az /1/ általános képletű vegyületek képzéséhez.

A találmány tárgyát és előnyeit a következő leírás alapján jobban megérthetjük. Megjegyezzük azonban, hogy a találmány más kiviteli módokat is magában foglal, amennyiben nem térünk el annak szellemétől vagy központi jellemzőitől.

A leírásban, a példákban és az igénypontokban a részek, százalékok és arányok tömegrészeket, tömegszázalékokat és tömegarányokat jelentenek, amennyiben másként nem adjuk meg.

A "halogénatom" megjelölés bróm-, klór-, fluor- és jódatomra vonatkozik.

A "karboxiocsoportot védő csoport" megjelölés, amelyet a leírásban alkalmazunk egy karbonsavcsoport olyan észterszármazékainak valamelyikére vonatkozik, amelyet a karbonsavcsoport blokkolására vagy védésére használunk miközben reakciókat hajtunk vég-

re a vegyületen lévő más csoportokon. Ilyen karboxicsoportot védő csoportok például a következők lehetnek: allil-, 4-nitro-benzil-, 4-metoxi-benzil-, 3,4-dimetoxi-benzil-, 2,4-dimetoxi-benzil-, 2,4,6-trimetoxi-benzil-, 2,4,6-trimetil-benzil-, pentametil-benzil-, 3,4-metiléndioxi-benzil-, benzhidril-, 4,4'-dimetoxi-benzhidril-, 2,2',4,4'-tetrametoxi-benzhidril-, terc-butil-, terc-amil-, tritil-, 4-metoxi-tritil-, 4,4'-dimetoxi-tritil-, 4,4',4''-trimetoxi-tritil-, 2-fenil-prop-2-il-, trimetil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-, fenacil-, 2,2,2-triklór-etil-, b-/tri-metil-szilil/-etil-, b-/di/n-butil/-metil-szilil/-etil-, p-toluol-szulfonil-etil-, 4-nitro-benzil-szulfonil-etil-, allil-, cinnamil-, 1-/trimetil-szilil-metil/-prop-1-en-3-il- és hasonló csoportok. Az alkalmazott karboxicsoportot védő csoportfajták nem kritikusak mindaddig, ameddig a leszármaztatott karbonsav stabilis a molekula más helyzetein lévő ezt követő reakciókörülményekkel szemben és megfelelő ponton eltávolíthatók anélkül, hogy a molekula fennmaradt része elbomlana. Különösen fontos az, hogy ne tegyük ki a karboxicsoportot védő molekulát erős nukleofil bázisok hatásának.

A védőcsoportok további példái a következő irodalmi helyeken vannak leírva: E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, és T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, Chapter 5. A "védett karboxicsoport" rokon megjelölés azt jelenti, hogy a karboxicsoport helyettesítve van a fent felsorolt karboxicsoportot védő csoportok valamelyikével.

Az "aminocsoportot védő csoport" megjelölés az aminocsoport

olyan helyettesítőkre vonatkozik, amelyeket általában használunk az aminofunkció blokkolására vagy védelmére miközben más funkciócsoportok reagálnak a molekulán. Ilyen aminocsoportot védő csoportok például a következők: acil-vinil-aminok, így azok az enaminok, amelyek az 1 - 4 szénatomos alkil-acetoacetátokból származtathatók le, továbbá a formilcsoport, a tritilcsoport, a ftálimidocsoport, a triklór-acetil-csoport, a klór-acetil-csoport, a bróm-acetil-csoport, a jód-acetil-csoport, a fenoxi-acetil-csoport és a fenacetil-csoport, továbbá az uretán típusú blokkoló csoportok, így a benziloxi-karbonil-, alliloxi-karbonil-, 4-fenil-benziloxi-karbonil-, 2-metil-benziloxi-karbonil-, 4-metoxi-benziloxi-karbonil-, 4-fluor-benziloxi-karbonil-, 4-klór-benziloxi-karbonil-, 3-klór-benziloxi-karbonil-, 2-klór-benziloxi-karbonil-, 2,4-diklór-benziloxi-karbonil-, 4-bróm-benziloxi-karbonil-, 3-bróm-benziloxi-karbonil-, 4-nitro-benziloxi-karbonil-, 4-ciano-benziloxi-karbonil-, 2-/4-xenil/-izopropoxi-karbonil-, 1,1-difenil-et-1-iloxi-karbonil-, 1,1-difenil-prop-1-iloxi-karbonil-, 2-fenil-prop-2-iloxi-karbonil-, 2-/p-touil/-prop-2-iloxi-karbonil-, ciklopentiloxi-karbonil-, 1-metil-ciklopentiloxi-karbonil-, ciklohexiloxi-karbonil-, 1-metil-ciklohexiloxi-karbonil-, 2-metil-ciklohexiloxi-karbonil-, 2-/4-toluil-szulfonil/-etoxi-karbonil-, 2-/metil-szulfonil/-etoxi-karbonil-, 2-/trifenil-foszfino/-etoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil /"Fmoc"/, 2-/trimetil-szilil/-etoxi-karbonil-, alliloxi-karbonil-, 1-/trimetil-szilil-metil/-prop-1-etoxi-karbonil-, 5-benzizoxalil-metoxi-karbonil-, 4-acetoxi-benziloxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, 2-etinil-2-propoxi-karbonil-, ciklopropil-metoxi-karbonil-,

4-/deciloxi/-benziloxi-karbonil-, izoborniloxi-karbonil-, 1-piperidiloxi-karbonil-csoport és hasonló csoportok; továbbá a benzoil-metil-szulfonil-csoport, a 2-/nitro/-fenil-szulfonil-csoport, a difenil-foszfinoxid-csoport és hasonló aminocsoportot védő csoportok. Az alkalmazott aminocsoportot védő csoportfajták nem kritikusak mindaddig, ameddig a leszármaztatott aminos csoport stabilis a molekula más helyzetein lévő ezt követő reakciókörülményekkel szemben és megfelelő ponton eltávolíthatók anélkül, hogy a molekula fennmaradt része elbomlana. Előnyös aminocsoportot védő csoportok a terc-butoxi-karbonil- és fenoxi-acetil-csoport és az 1 - 4 szénatomos alkil-aceto-acetátokból leszármaztatott enaminok. A cefalosporin, a penicillin és a peptid fajtáknál használt hasonló aminocsoportot védő csoportok szintén beletartoznak az említett megjelölésbe.

A védőcsoportok további példái a következő irodalmi helyeken vannak leírva: J. W. Barton, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 2, és T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, Chapter 7. A "védett aminocsoport" rokon megjelölés azt jelenti, hogy az aminocsoport helyettesítve van a fent felsorol aminocsoportot védő csoportok valamelyikével.

Az 1 - 4 szénatomos alkilcsoport megjelölés egyenes és elágazó láncú alkilcsoportokra vonatkozik, így a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, terc-butyl- és hasonló alkilcsoportokat foglal magában. Az 1 - 4 szénatomos helyettesített alkilcsoportok olyan 1 - 4 szénatomos alkilcsoportokat foglalnak magukban,

amelyek helyettesítőkként cianocsoportot, karboxicsoportot, halogénatomot, aminocsoportot, alkoxicsoportot, alkiltiocsoportot, trifluor-metil-csoportot vagy trifluor-metiltio-csoportot tartalmaznak. Cianocsoporttal helyettesített 1 - 4 szénatomos alkilcsoportok például a cianometil-, cianoetil- és 4-cianobutil-csoportok, valamint hasonlóak. Olyan 1 - 4 szénatomos alkilcsoportok, amelyek karboxicsoporttal vannak helyettesítve, a karboxi-metil-, 2-karboxi-etil-, 2-karboxi-propil-, 4-karboxi-butil- és hasonló csoportok. Olyan 1 - 4 szénatomos alkilcsoportok, amelyek halogénatommal vannak helyettesítve, a klór-metil-, bróm-metil-, 2-klór-etil-, 1-bróm-etil-, 4-klór-butil-, 4-fluor-butil-, 3-fluor-propil- és a fluor-metil-csoport, valamint hasonló csoportok. Aminocsoporttal helyettesített 1 - 4 szénatomos alkilcsoportok például a 2-amino-etil-, amino-metil-, 3-amino-propil- és a 4-amino-butil-csoportok. Olyan 1 - 4 szénatomos alkilcsoportok, amelyek 1 - 4 szénatomos alkoxicsoporttal vannak helyettesítve, a metoxi-metil-, 2-metoxi-etil-, 2-etoxi-etil-, etoxi-metil-, 3-propoxi-propil-, 3-etoxi-butil- és 4-terc-butiloxi-butil-csoportok, valamint hasonlóak. Olyan 1 - 4 szénatomos alkilcsoportok, amelyek 1 - 4 szénatomos alkiltiocsoporttal vannak helyettesítve, például a metiltio-metil-, 2-metiltio-etil-, 2-etiltio-propil-, 4-metiltio-butil- és 3-terc-butiltio-propil-csoportok és hasonlóak. Trifluor-metil-csoporttal helyettesített 1 - 4 szénatomos alkilcsoportok például a 2,2,2-trifluor-etil-, 3,3,3-trifluor-propil-, 4,4,4-trifluor-butil-csoport és hasonló csoportok. Trifluor-metiltio-csoporttal helyettesített 1 - 4 szénatomos alkilcsoportok például a trifluor-metiltio-metil-, 2-trifluor-metiltio-etil-, 2-trifluor-metiltio-

-propil- és 4-trifluor-metiltio-butil-csoport és hasonló csoportok, valamint más 1 - 4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített csoportok.

Az 1 - 6 szénatomos alkiltiocsoportok és az 1 - 6 szénatomos helyettesített alkiltiocsoportok olyan 1 - 6 szénatomos alkil- és helyettesített alkilcsoportokat jelölnek, amelyek kénatomhoz kapcsolódnak.

Az 1 - 4 szénatomos alkoxics csoport megjelölés metoxi-, n-propoxi-, etoxi- és hasonló csoportokra vonatkozik. Az 1 - 4 szénatomos helyettesített alkoxics csoport olyan 1 - 4 szénatomos alkoxics csoportokat foglal magában, amelyek helyettesítve vannak, például ciano-, karboxi-, amino- és alkiltiocsoporttal, valamint halogénatommal.

A 2 - 6 szénatomos alkenilcsoport megjelölés vinil-, 1-propenil-, metil-etenil- és hasonló csoportokra vonatkozik. Az 1 - 4 szénatomos helyettesített alkenilcsoport körébe tartoznak azok az 1 - 4 szénatomos alkenilcsoportok, amelyek helyettesítve vannak például halogénatommal, 1 - 4 szénatomos alkoxics csoporttal, hidroxics csoporttal, nitrocsoporttal vagy trihalogén-/1 - 4 szénatomos alkil/-csoporttal.

A helyettesített L olyan csoportot képvisel, amely a reakciókörülmények között lehasítható és lehetővé teszi, hogy a szabaddá vált amin a karbonilcsoporthoz kapcsolódjék. A lehasítható csoportok azok a csoportok, ahol L jelentése /b/ általános képletű csoport, amelyben R_5 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, vagy L jelentése Cl-, Br- vagy J-atom, továbbá valamely aktív észter, így p-nitro-fenil-csoport; valamint /c/ képletű

dioiklohexil-karbodiimid adduktum és N_3 .

Egy előnyös lehasítható csoport a /d/ képletnek megfelelő csoport.

A mellékelt A/ reakcióvázlat a találmány egy kiviteli módját szemlélteti. A PNB = para-nitro-benzil.

Ahogy az előzőekben említettük, a reakciót lényegében vízmentes körülmények között vitelezzük ki. Nyomokban jelenlévő vízmennyiség még elfogadható, azonban a reakciót lehetőleg száraz vízmentes közegben kívánatos kivitelezni.

A poláros, protonmentes szerves oldószer dielektromos állandójának legalább körülbelül húsznak kell lennie. Olyan poláros, protonmentes szerves oldószerek, amelyeknek a dielektromos állandója legalább körülbelül húsz, a dimetil-formamid /DMF/, a nitrometán, az acetonitril és a dimetil-szulfoxid /DMSO/, amelyek közül a DMSO és a DMF részesül előnyben.

A használható bázis olyan 5- vagy 6-tagú terciér ciklusos aminok közül kerül ki, amelyek oxigénatomot tartalmazhatnak, vagy dimetil-benzil-amin lehet. Előnyös ciklusos aminbázisok az N-metil-morfolin /NMM/ és az N-metil-piperidin /NMP/. A bázis előnyösen 1 - 1,3 mólegyenértéknyi mennyiségben van jelen, és a legkedvezőbb mennyiség körülbelül 1,13 mólegyenérték.

Az /I/ általános képletű vegyületek hidrokloridsója előnyös lehet, ahogy azt a 0266 896. számú közzétett európai találmányi bejelentésben is van írva.

A szabad amin /IIB/ képzése folyamán elegendő mennyiségű bázist adagolunk a hidrokloridsóhoz a vegyület semlegesítése és a

- 11 -

szabad amin kialakításához. Az előnyös módszer a szabad amin előállításához abban áll, hogy az /I/ általános képletű vegyület hidrokloridsóját semlegesítjük oly módon, hogy azt egy kevert DMF-elegyhez adjuk olyan mennyiségben, hogy a végső oldat körülbelül 0,5 móles legyen és 1 - 1,3 egyenértéknyi NMM-et tartalmazzon környezeti hőmérsékleten. A keverést kezdetben szobahőmérsékleten /20 C°-on/ körülbelül 10 - 20 percig végezzük és utána lehűtjük az elegyet körülbelül -43 C° és -49 C° közötti hőmérsékletre.

A /IIA/ általános képletű vegyes anhidridet úgy állítjuk elő, hogy körülbelül 1,2 egyenértéknyi fenil-glicin-Dane-sót, amely az /e/ képletnek felel meg, és Dane et al. által leírt módszer szerint állítható elő [Angew. Chem., Vol. 74. 873 /1962/_7, ahol Z valamint ellenion, így nátrium-, litium-, kálium- és ammóniumion, adagolunk olyan mennyiségben, hogy DMF-fel körülbelül 0,25 móles koncentrációt létesítsen, és az elegyet környezeti hőmérsékleten 20 - 60 percig keverjük. Ezután az elegyet -43 C° és -49 C° közötti hőmérsékletre hűtjük, majd 0,025 egyenértéknyi NMM-et és 0,05 egyenértéknyi metán-szulfonsavat adunk hozzá. Ezt követően 1,17 egyenértéknyi izobutil-kloroformátot adunk az elegyhez, majd az egészet 20 - 30 percig keverjük és így a /IIA/ képletnek megfelelő vegyes anhidridet kapjuk.

A lehűtött /IIB/ szabad aminelegyet ezután hozzáadjuk a vegyes anhidridhez 10 - 20 perc alatt és közben a belső hőmérsékletet a reakcióelegyben -40 C° alatt tartjuk. További mennyiségű bázist adhatunk az elegyhez és az egészet fokozatosan kö-

- 12 -

rülbelül $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra melegítjük 1 - 2 óra alatt.

A kétszeresen blokkolt /I/ ábra által szemléltetett cefalosporint megszabadítjuk a 7-es helyzetben és a 4-es helyzetben lévő védőcsoportoktól, például felszabadítjuk a védett amino- és a védett karboxicsoportokat. A védőcsoportok eltávolítási módja nem korlátozott és a 266 896. számú európai találmányi bejelentésben leírt módon végezhetjük a felszabadítást. Így például tömény HCl /10,5 egyenérték/ és víz 2:1 tf/tf arányú elegyét $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hozzáadjuk az acilező oldathoz /III/ 30 - 45 perc leforgása alatt, amelynek során a reakcióhőmérsékletet $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -nál alacsonyabban tartjuk. Ezután 3,5 egyenértéknyi cinkport adunk az elegyhez 50 - 70 perc alatt és közben a hőmérsékletet továbbra is $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt tartjuk. Ezt követően megközelítően 1,2 egyenértéknyi HCl-t adunk a reakcióelegyhez és az egészet szobahőmérsékletre melegítjük 45 - 60 perc leforgása alatt. Az elegyet 5 - 6 óra hosszat keverjük környezeti hőmérsékleten és 1,15 egyenértéknyi szemikarbazid-hidrokloridot adunk hozzá, majd az egészet 60 - 75 percig keverjük. Az elegy pH-ját 2,9 - 3,1 értékre állítjuk 28 %-os vízes ammónium-hidroxid-oldattal, DMF-fel mossuk és hyflo párnán átszűrjük. A szűrletet $26 - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra melegítjük és a pH-t 2,9 - 4,2 értékre állítjuk 28 %-os vízes ammónium-hidroxid-oldattal, majd oltókristályokat adunk hozzá és a pH-t folyamatosan 5,9 - 6,4-re növeljük néhány óra alatt környezeti hőmérsékleten. Az elegy hőmérsékletét $0 - 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra csökkentjük és 50 - 60 percig keverjük szűrés előtt, majd a szilárd anyagot DMF-fel mossuk.

Az eljárás jó eredményeket biztosít, így 90 % feletti hozamokkal kapunk /III/ képletű vegyületeket.

- 13 -

Megjegyezzük, hogy a felsorolt helyettesítők csak példaszerek és nem kizárólagosak, így a találmány keretein belül mások is lehetnek.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban kiviteli példákban is bemutatjuk, de a találmány oltalmi köre nem korlátozódik csupán a példákban leírtakra.

GYAKORLATI RÉSZ

1. előállításmód

/R/-alfa-[/3-metoxi-1-metil-3-oxo-1-propenil/-amino7-benzol-ecetsavanhidrid 2-metil-propil-hidrogén-karbonáttal

/f/ képlet

Egy 100 ml-es 3-nyakú gömblombikban 1,50 g fenil-glicin-nátrium-Dane-sót és 24,6 ml DMF-et elegyítünk egymással szobahőmérsékleten. Az elegyet 15 percig keverjük nitrogéngáz légkörben és utána körülbelül -44°C és -50°C közötti hőmérsékletre hűtjük CO_2 /aceton fürdőben. Ezután 0,012 ml /0,109 mmól/ N-metil-morfolint adunk az elegyhez befecskendezés útján, majd ugyanezzel befecskendezünk 0,016 ml /0,25 mmól/ metán-szulfonsavat injekciós tű segítségével. Ezt követően 0,72 g /0,68 ml, 5,27 mmól/ izobutil-kloroformátot adunk az elegyhez befecskendezéssel vegyes anhidrid képzése érdekében. Ekkor fehér színű szuszpenzió keletkezik, amelyet 25 percig keverünk -44°C és -50°C közötti hőmérsékleten nitrogéngáz légkörben, amely idő alatt a szilárd

anyag csaknem egész mennyisége oldódik.

1. példa

3-klór-7- $\{(\text{f}/3\text{-metoxi-1-metil-3-oxo-1-propenil/-amino7-fenil-acetil})\text{-amino}\}$ -8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-én-2-karbonsav-
-/4-nitro-fenil/-metilészter

/g/ képlet

2,15 g /5,27 mmól/ p-nitro-benzil-7 β -amino-3-klór-1-karba-
/1-detia/-3-cefem-4-karbonsav-hidrokloridsót feliszapolunk 10 ml
DMF-fel és 0,58 ml /5,27 mmól/ N-metil-morfolinnal szabad amin
képzése érdekében. A szabad amint tartalmazó elegyet ezután -45
 $^{\circ}\text{C}$ és -49 $^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletre hűtjük.

A szabad amint tartalmazó elegyet ezután keverés közben, nit-
rogéngáz légkörben, 10 perc leforgása alatt cseppenként hozzáad-
juk az 1. előállításmód szerint készített vegyes anhidrid-elegy-
hez. Ezután szén-dioxidot adunk a hűtőfürdőhöz és a cseppenkénti
hozzáadást alkalomszerűen megismételjük annak érdekében, hogy a
hőmérsékletet -44 $^{\circ}\text{C}$ alatt tartsuk. A hozzáadás befejezése után
az elegyet nitrogéngáz légkörben keverjük -44 $^{\circ}\text{C}$ és -50 $^{\circ}\text{C}$ kö-
zötti hőmérsékleten.

Az elegyet 1 óra elteltével -18 $^{\circ}\text{C}$ -ra engedjük felmelegedni
15 perc alatt és egy másik adag N-metil-morfolint adunk hozzá
0,064 ml mennyiségben. A keverést 15 percig folytatjuk -18 $^{\circ}\text{C}$ és
 -14 $^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten mielőtt 0 $^{\circ}\text{C}$ -ra engedjük felmelegedni

- 15 -

az elegyet 10 perc leforgása alatt. Az elegyet 0 C°-on tovább keverjük 20 percig.

2. előállításmód

/R/-alfa-[3-metoxi-1-metil-3-oxo-1-propenil/-amino7-benzol-
-ecetsavanhidrid 2-metoxi-propil-hidrogén-karbonáttal

/h/ képlet

Az előállítási körülmények megegyeznek az 1. előállításmódnál alkalmazott körülményekkel. A használt mennyiségek a következők:

fenil-glicin-Dane-só	1,79 g, 6,59 mmól
DMF	26,4 ml, /0,25 mól/
N-metil-morfolin	0,014 ml, 0,127 mmól
metán-szulfonsav	0,017 ml, 0,262 mmól
izobutil-kloroformát	0,83 ml, 6,40 mmól

2. példa

3-klór-7-{([3-metoxi-1-metil-3-oxo-1-propenil/-amino7-fenil-
-acetyl)-amino}-8-oxo-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-2-karbonsav-
-/4-nitro-fenil/-metilészter

/i/ képlet

Az előállítás körülményei megegyeznek az 1. példánál alkal-

- 16 -

mazott körülményekkel. A használt mennyiségek a következők:

hidrokloridsó	2,40 g, 5,494 mmól
DMF	7,5 ml, /0,72 mól/
N-metil-morfolin	
/első adag/	0,66 ml, 1,1 egyenérték
/második adag/	0,06 ml 0,1 egyenérték
A címszerinti termék hozama:	94,5 %.

3. példa

3-klór-7- $\{(\text{[3-metoxi-1-metil-3-oxo-1-propenil/-amino] -fenil-acetil})$ -amino $\}$ -8-oxo-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-én-2-karbonsav-
-/4-nitro-fenil/-metilészter

20,96 g /0,0773 mól, 1,2 egyenérték/ fenil-glicin-nátrium-Dane-sót beviszünk egy 1 literes lombikba és 309 ml DMF-et adunk hozzá. Az elegyet körülbelül 30 percig keverjük szobahőmérsékleten. Ezidő alatt 27,68 g /0,0644 mól/ 90,3 %-os tisztaságú p-nitro-benzil-7 β -amino-3-klór-1-karba/1-detia/-3-cefen-4-karbonsav-hidrokloridsót lassú ütemben keverés közben hozzáadunk 7,40 g /8,0 ml, 1,135 egyenérték/ 128 ml DMF-fel készített oldatához. A hidrokloridsó hozzáadásának a befejezése után az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 20 percig. Mindkét elegyet ezután -45 °C és -49 °C közötti hőmérsékletre hűtjük.

Ezután 0,18 ml /0,00164 mól, 0,02 egyenérték/ NMM-et és 0,21 ml /0,00322 mól, 0,05 egyenérték/ metán-szulfonsavat adunk befecskendezéssel a Dane-sókeverékhez. Ezt követően 10,38 g /0,0760 mól,

- 17 -

1,18 egyenérték/ izobutil-kloroformátot adunk a Dane-sókeverékhez körülbelül 1 perc leforgása alatt. A belső hőmérséklet -47°C -ról -43°C -ra emelkedik a hozzáadás befejezése után. A Dane-sókeveréket ezután 30 percig keverjük -43°C és -47°C közötti hőmérsékleten. Az elkészített hidroklorid-sókeveréket a Dane-sókeverékhez adjuk körülbelül 15 perc alatt. A reakcióelegyet ezután keverjük és a hőmérsékletet lassan -29°C -ra engedjük emelkedni. Ezt követően 0,71 ml NMM-et adunk az elegyhez fecskendő segítségével és a keverést 1 óráig tovább folytatjuk, amikor is a végső hőmérséklet -13°C -ra emelkedik. Ezután a fürdőt eltávolítjuk és az elegyet -5°C -ra melegítjük 15 perc alatt. Ily módon a címszerinti vegyületet kapjuk 91,6 %-os kitermeléssel.

4. példa

3-klór-7- $\{(\text{[3-metoxi-1-metil-3-oxo-1-propenil/-amino-7-fenil-acetil)-amino}\}$ -8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-én-2-karbonsav-
-/4-nitro-fenil/-metilészter

Egy 250 ml-es 3-nyakú lombikba beviszünk 142,5 ml DMF-et és 7,82 g NMM-et. Ehhez az elegyhez kis adagokban és 20 perc leforgása alatt, erőteljes keverés közben hozzáadunk 27,5 Bgm p-nitro-benzil-7 β -amino-3-klór-1-karba/1-detia/-3-cefem-4-karbonsav-hidrokloridsót. A reakcióelegyet körülbelül 20 - 25°C -on keverjük 10 és 20 perc közötti időtartamig, majd -44°C és -49°C közötti hőmérsékletre hűtjük.

Egy 1 literes 3-nyakú lombikba keverés közben beviszünk 375 ml DMF-et és 23 g fenil-glicin-nátrium-Dane-sót, majd az elegyet

- 18 -

20 - 30 C°-on keverjük 10 - 20 percig. Ezután az elegyet -44 C° és és -49 C° közötti hőmérsékletre hűtjük. A Dene-sókeverékhez - a -40 C° és -49 C° közötti hőmérséklet fenntartása mellett - hozzáadunk 0,18 g NMM-et és 0,341 g metán-szulfonsavat. Ezt követően gyorsan 11,4 g izobutil-kloroformátot adunk az elegyhez és a keverést -44 C° és -49 C° közötti hőmérsékleten 25 percig folytatjuk.

A 25 perces keverés után a semlegesített hidrokloridsó-oldatot 10 - 15 perc alatt hozzáadjuk a Dene-sókeverékhez és a reakcióelegyet 1 óra alatt -28 C° és -32 C° közötti hőmérsékletre melegítjük, majd hozzáadunk 0,718 g NMM-et. Ezt követően a reakcióelegyet 30 percig keverjük -5 C° és -10 C° közötti hőmérsékleten.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás /1/ általános képletű kétszeresen blokkolt 1-karba/1-detia/-3-cefem-4-karbonsav és származékaik előállítására, e képletben

R_1 jelentése /a/ általános képletű csoport, amelyben R_4 hidrogénatom vagy aminos csoportot védő csoport;

R_2 hidrogénatom, trihalogén-/1 - 4 szénatomos alkil/-csoport, 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, 1 - 4 szénatomos helyettesített alkilcsoport, 1 - 4 szénatomos alkoxycsoport, 1 - 4 szénatomos helyettesített alkoxycsoport, 1 - 6 szénatomos alkiltiocsoport, 1 - 6 szénatomos helyettesített alkiltiocsoport, metoxi-metil-csoport, karbamoil-oxi-metil-csoport, acetoxi-metil-csoport, 2 - 6 szénatomos alkenilcsoport, 2 - 6 szénatomos helyettesített alkenilcsoport vagy halogénatom; és

R_3 jelentése karboxycsoportot védő csoport, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy lényegében vízmentes körülmények között /2/ általános képletnek megfelelő vegyületeket legalább 20-as dielektromos állandójú poláros, szerves, protonmentes oldószerrel és egy 5- vagy 6-tagú, 0 - 1 oxigénatomot tartalmazó, tercier ciklusos aminbázissal vagy dimetil-benzil-aminnal együtt olyan hőmérsékleten és annyi ideig keverünk, amely elegendő ahhoz, hogy a /2/ általános képletnek megfelelő vegyület szabad aminját képezzük, majd elkülönítés nélkül a szabad amin valamely /3/ általános képletű acilező szerrel, amelyben L valamely lehasítható

csoport, lényegében vízmentes körülmények között olyan hőmérsékleten és annyi ideig acilezzük, amely elegendő az /1/ általános képletű vegyületek képzéséhez.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan /2/ általános képletű kiindulási vegyületeket alkalmazunk, amelyekben R_2 klóratom.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott bázis N-metil-morfolin.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan /3/ általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben L jelentése /j/ csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a keverést $-43\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-49\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérséklettartományban vitelezzük ki.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az /1/ általános képletű vegyületről a védőcsoportot a 4-es és 7-es helyzet egyikéből vagy mindegyikéből eltávolítjuk.

7. Eljárás /1/ általános képletű kétszeresen blokkolt 1-kerba/1-detia/-3-cefem-4-karbonsav és származékai előállítására, a képletben

R_1 jelentése /a/ általános képletű csoport, amelyben R_4 hidrogénatom vagy aminocsoportot védő csoport;

R_2 hidrogénatom, trihalogén-/1 - 4 szénatomos alkil/-csoport, 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, 1 - 4 szénatomos helyettesített alkilcsoport, 1 - 4 szénatomos alkoxycsoport, 1 - 4 szénatomos helyettesített alkoxycsoport, 1 - 6 szénatomos alkiltiocsoport, 1 - 6 szénatomos helyettesített alkiltiocsoport, metoxi-metil-csoport, karbamoil-oxi-metil-csoport, acetoxi-metil-csoport, 2 - 6 szénatomos alkenilcsoport, 2 - 6 szénatomos helyettesített alkenilcsoport vagy halogénatom; és

R_3 jelentése karboxycsoportot védő csoport, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamely /2/ általános képletű vegyületet a dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, nitrometán és az acetonitril vagy ezek valamely kombinációja által alkotott csoportból kikerülő poláros, protonmentes, szerves oldószerrel és valamely az N-metil-morfolin, az N-metil-piperidin és a dimetil-benzil-amin bázisok valamelyikével együtt, lényegében vízmentes körülmények között, olyan hőmérsékleten és annyi ideig keverünk, amely elegendő ahhoz, hogy a /2/ általános képletű vegyület szabad aminját képezzük, majd a szabad aminbázist elkülönítés nélkül lényegében vízmentes körülmények között valamely /3/ általános képletű vegyes anhidriddel, amelyben L jelentése egy /j/ képletű lehasítható csoport, reagáltatjuk olyan hőmérsékleten és annyi ideig, amely elegendő valamely /1/ képletű vegyület képzéséhez.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan /2/ általános képletű kiindulási vegyületet alkalmazunk,

- 22 -

amelyben R_2 klóratom.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott bázis N-metil-morfolin és 1 - 1,3 mólegyenértéknyi mennyiségben van jelen.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az N-metil-morfolin 1,13 mólegyenértéknyi mennyiségben van jelen.

11. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a keverést $-43\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-49\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.

12. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az /1/ általános képletű vegyületről a védőcsoportot a 4-es és 7-es helyzet egyikéből vagy mindegyikéből eltávolítjuk.

+ 4 lap rajz
1992. 12. 11.
Albini Anna

A meghatalmazott:

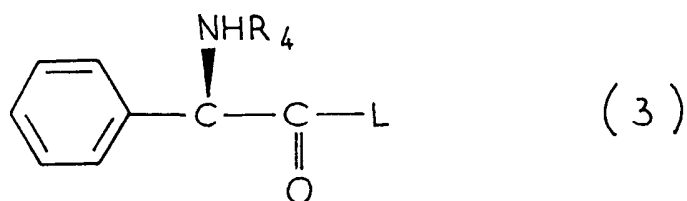
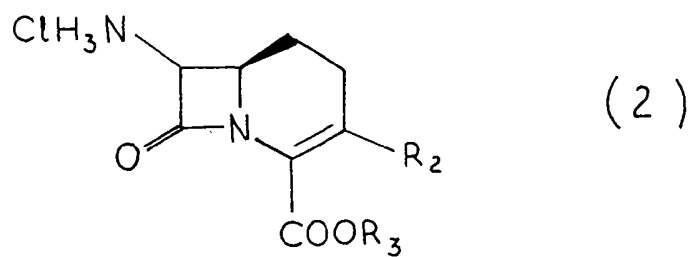
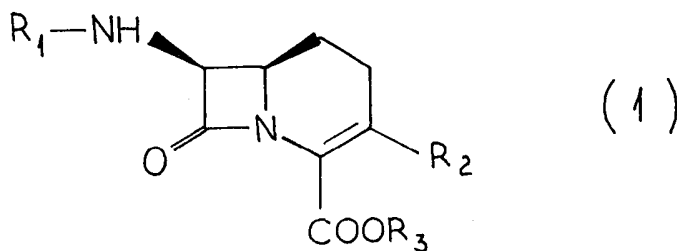
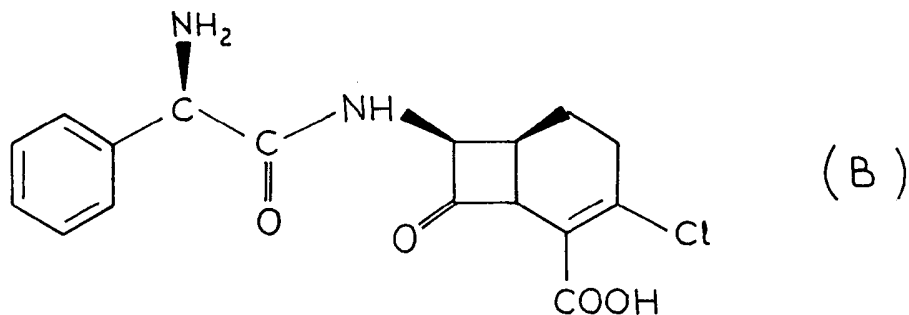
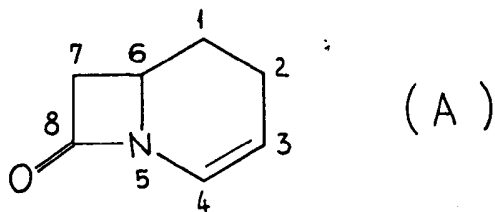
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & A. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmiroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

1504/92

20723 56006.16

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

61762 4/1



Dr. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. és a Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Fedezettség
H-1061 Budapest, Dózsa u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

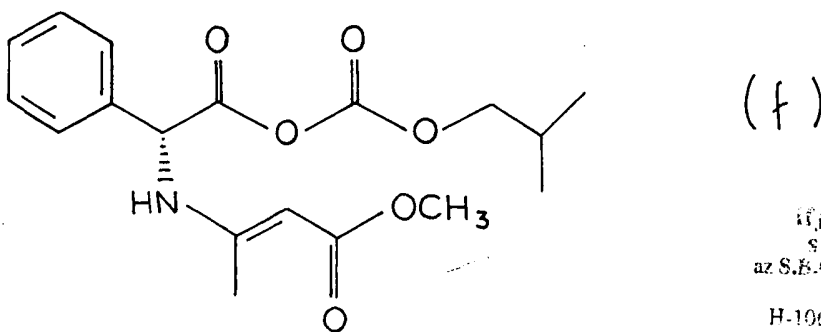
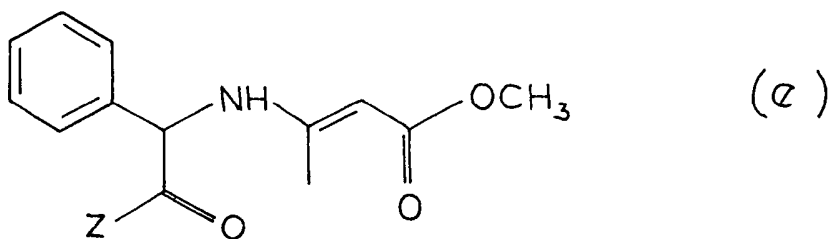
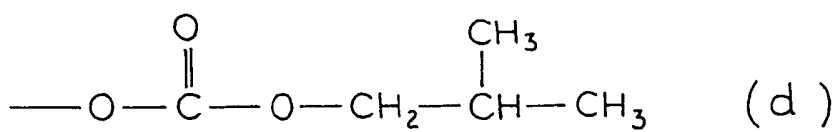
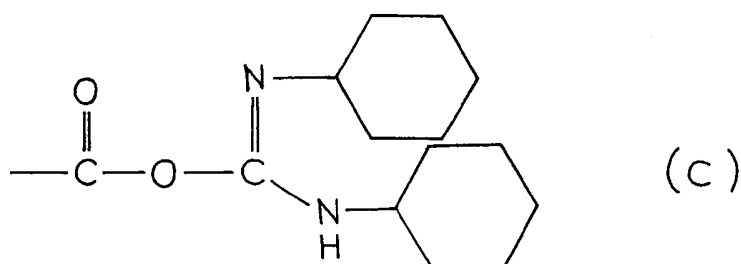
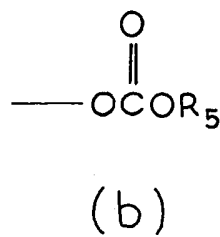
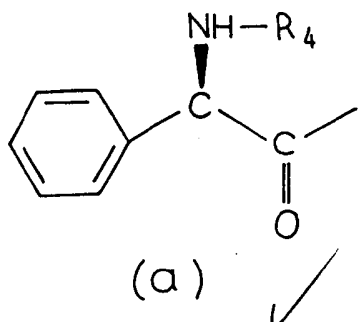
1504/92

761762

560864 E
20723

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4/2



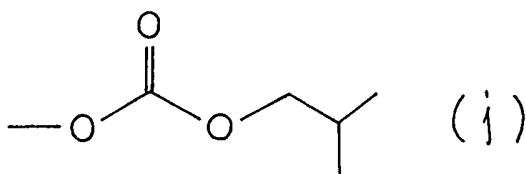
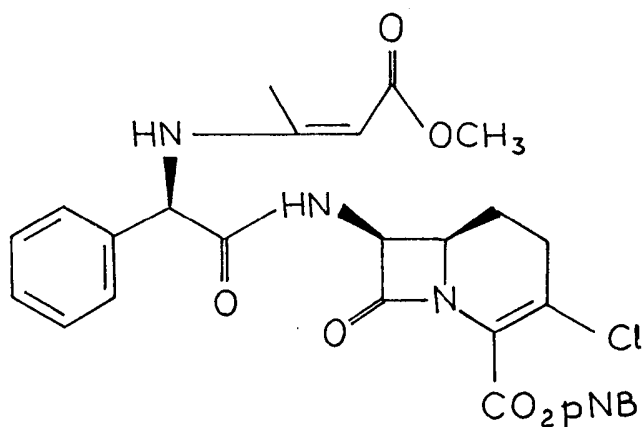
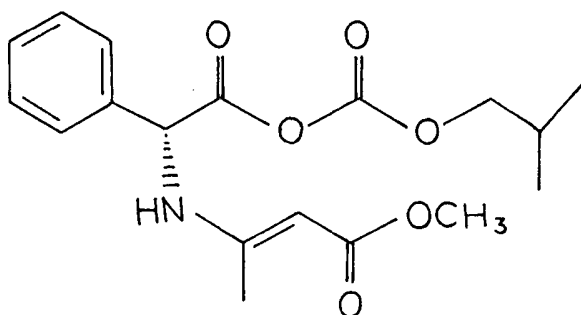
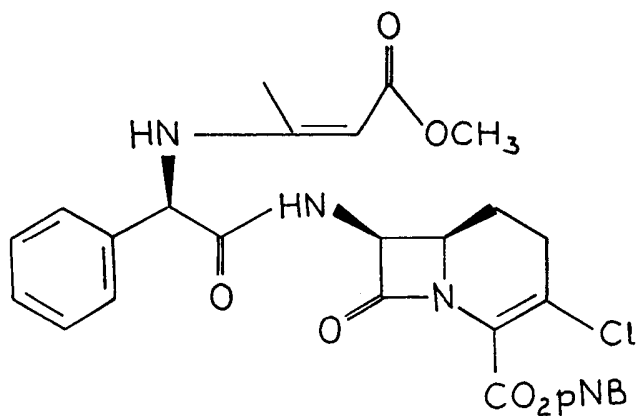
dr. Szentpéteri Ádám
 szabadalmi ügyvivő
 az S.B.A. & K. Budapesti Nemzetközi
 Szabadalmiroda tagja
 H-1063 Budapest, Dózsa u. 10.
 Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

1504/92

20723 56086/3E

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4/3



ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

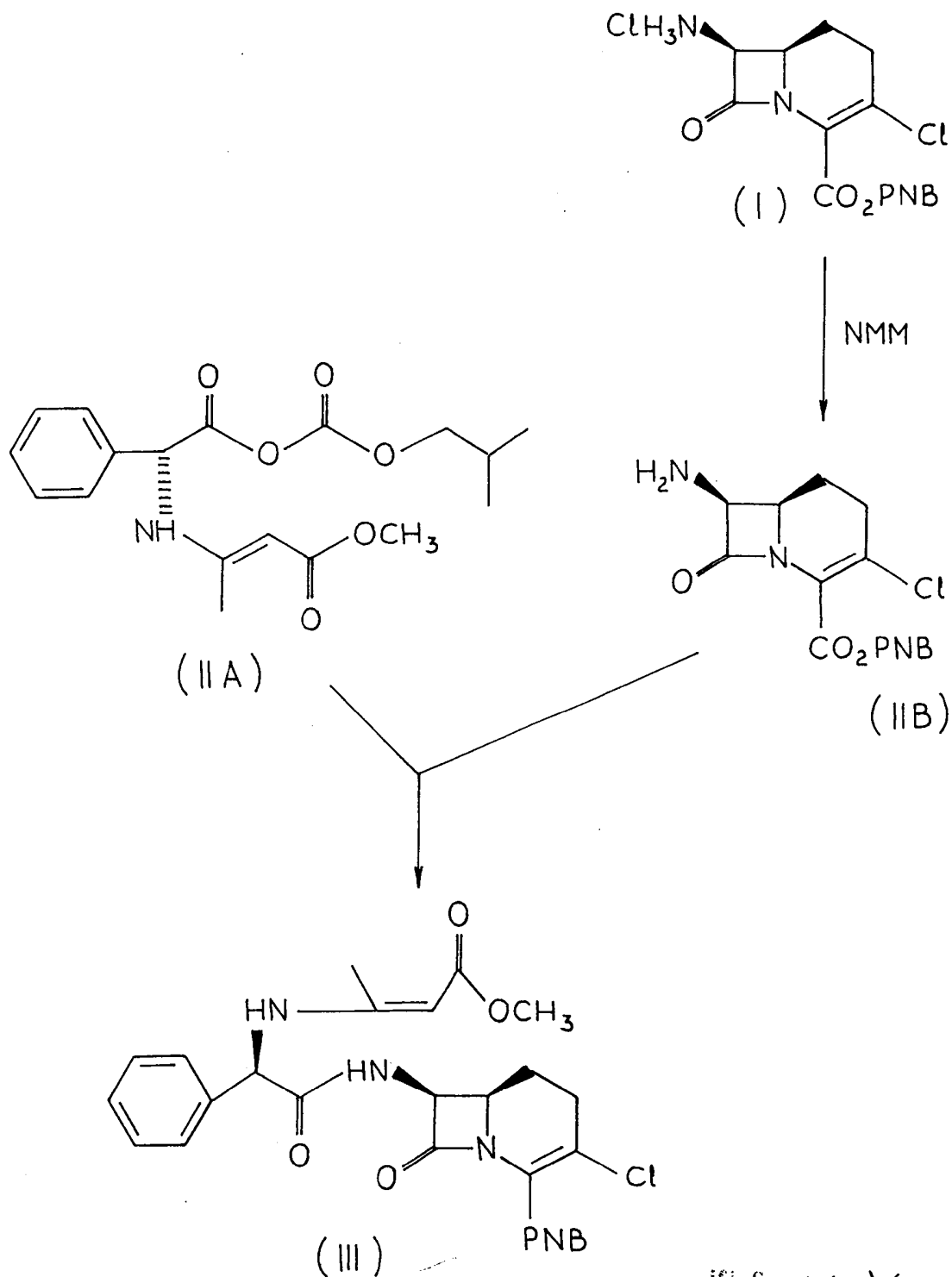
1504/92

20738 95026 /af

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4/4

A) reakcióvázlat



ifj. Szentpéteri Ádám
székhelyi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Színház Budapestja
H-1091 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664