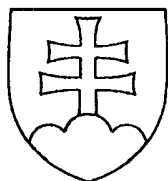


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 17.03.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9305853.5
(32) Dátum priority: 20.03.93
(33) Krajina priority: GB
(43) Dátum zverejnenia: 10.01.1996
(86) Číslo PCT: PCT/EP94/00839, 17.03.94

(21) Číslo dokumentu:

1159-95

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 477/08

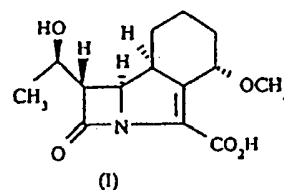
(71) Prihlasovateľ: Glaxo SpA, Verona, IT;

(72) Pôvodca vynálezu: Tughan Garfield Cecil, Stevenage, Hertfordshire, GB;

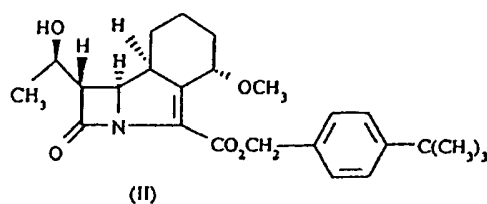
(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob výroby kondenzovaného karbapenémového derivátu a medziprodukt na jeho výrobu**

(57) Anotácia:

Spôsob výroby zlúčeniny vzorca I, s antibakteriálnym účinkom, hydrogenolýzou karbapenémového derivátu vzorca II. Výsledná karboxylová kyselina sa izoluje prípadne vo forme svojej soli. Soli, ktoré nie sú prijateľné z fyziologického hľadiska, je možné použiť ako medziprodukty na výrobu fyziologicky prijateľných solí.



(I)



(II)

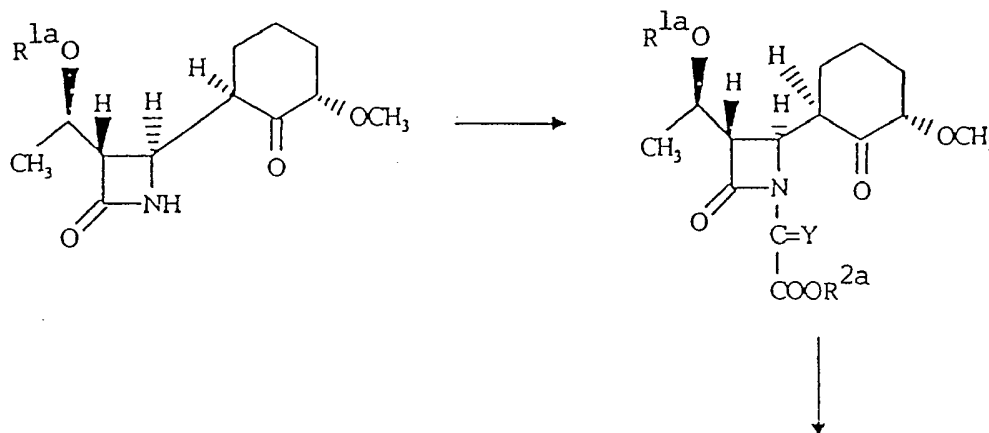
Spôsob výroby kondenzovaného karbapenémového derivátu a medziprodukt na jeho výrobu

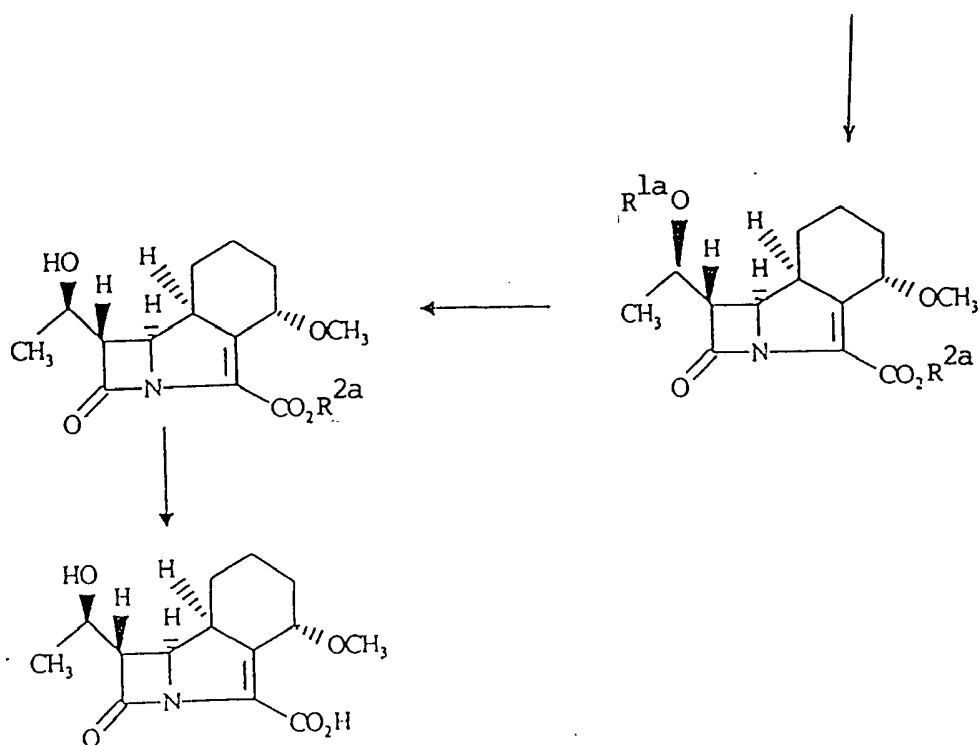
Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu výroby kondenzovaného karbapenémového derivátu s antibakteriálnymi vlastnosťami a nového medziproduktu na použitie pri jeho výrobe.

Doterajší stav techniky

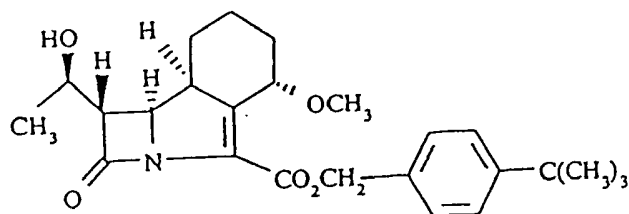
Vo zverejnenej európskej patentovej prihláške č. 0416953A2 sa opisuje nová skupina tricyklických antibakteriálnych látok a spôsoby ich výroby. Zvlášť výhodnou látkou zo skupiny opisovaných zlúčenín je kyselina (4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxy-10-(1-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7,2,0,0^{3.8}]-undec-2-en-karboxylová a jej fyziologicky prijateľné soli. Vo vyššie uvedenej prihláške sa tak tiež uvádza, že túto kyselinu je možné pripraviť podľa nasledujúcej schémy:





V uvedených vzorcoch znamená R^{1a} ochrannú skupinu na hydroxylovej skupine, zvlášť terc.butyldimetylsilyl, Y znamená atóm kyslíka alebo fosfínovú skupinu a R^{2a} znamená ochrannú skupinu na karboxylovej skupine vrátane arylmetylovej skupiny, napríklad benzylovej alebo alylovej skupiny. Uvedená prihláška obsahuje aj príklady syntézy uvedenej látky za použitia medziproduktov, v ktorých R^{1a} znamená terc.butylmetylsilyl, Y znamená atóm kyslíka a R^{2a} znamená alyl alebo R^{1a} znamená terc.butyldimetylsilyl, Y znamená PPh₃ a R^{2a} znamená benzyl.

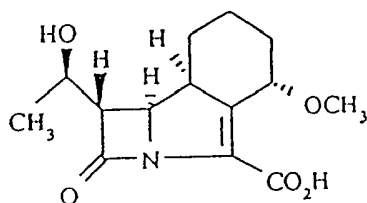
V týchto príkladoch sa rôzne medziprodukty získavajú ako oleje, čo nie je vo viacstupňovom postupe príliš žiaduce. Teraz bolo celkom neočakávane zistené, že vhodnosť postupu na vykonávanie vo veľkom meradle je možné podstatne zvýšiť v prípade, že sa ako ochranná skupina na karboxylovej skupine použije terc.butylbenzylová skupina. Konečný produkt vzorca



je potom tuhá látka, ktorá umožní pomerne jednoduché čistenie napríklad prekryštalizovaním v prípade, že je to potrebné pred konečným stupňom postupu.

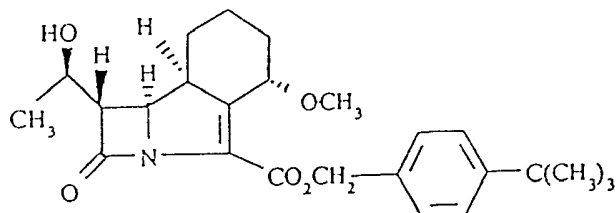
Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvorí spôsob výroby kondenzovaného karbapenémového derivátu vzorca I



(I)

alebo jeho soli, postup spočíva v tom, že sa podrobí hydrogenolyze zlúčenina vzorca II



(II)

a výsledná karboxylová kyselina sa prípadne premení na svoju soľ. Hydrogenolýza sa ľahko vykonáva za použitia vodíka

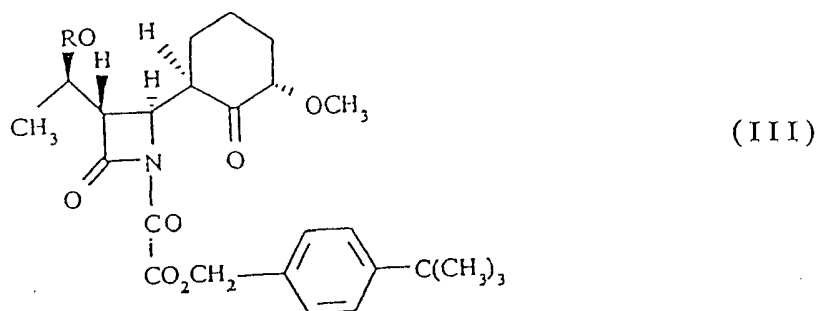
a katalyzátora na báze kovu, napríklad paládia v rozpúšťadle, ako alkanolu, napríklad etanolu alebo izopropanolu, v esterí, ako etylacetáte alebo ketóne, napríklad acetóne. Reakcia sa s výhodou vykonáva v prítomnosti bázy, vhodnou bázou na použitie v tejto reakcii sú napríklad organické bázy, ako trialkylamíny, napríklad trietylamin. Karboxylovú kyselinu vzorca I alebo jej soľ je možné ľahko premeniť na soľ, prijateľnú z fyziologického hľadiska bez izolácie produktu hydrogenolýzy. Napríklad sodnú soľ je možné získať tak, že sa k reakčnej zmesi pridá acetón a etylhexanoát sodný a potom sa pridá ešte rozpúšťadlo, v ktorom sa soľ nerozpúšťa, napríklad éter, ako diizopropyléter. Môže byť výhodné naočkovať zmes kryštálkami požadovanej sodnej soli.

Soli zlúčeniny vzorca I zahrňujú soli, prijateľné z fyziologického hľadiska aj ostatné soli.

Vhodnými soľami zlúčeniny vzorca I, prijateľnými z fyziologického hľadiska sú napríklad soli s alkalickými kovmi, ako soli sodné a draselné, soli s kovmi alkalických zemín, napríklad vápenaté, soli s aminokyselinami, ako lyzínom a arginínom a tiež s organickými bázami, ako je prokaín, fenylbenzylamin, etanolamin, dietanolamin a N-metylglukozamin. Soli zlúčeniny vzorca I, ktoré nie sú prijateľné z fyziologického hľadiska, je možné využiť ako medziprodukty na prípravu a/alebo izoláciu zlúčeniny vzorca I alebo jej soli, prijateľnej z fyziologického hľadiska.

Zlúčenina vzorca II je nová a taktiež tvorí súčasť podstaty vynálezu.

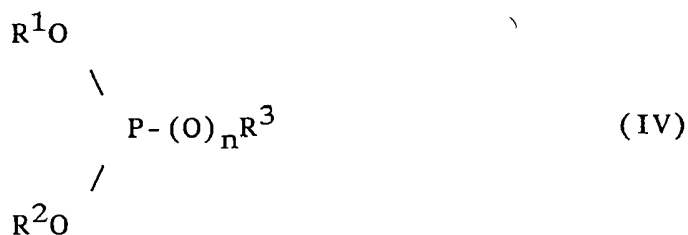
Zlúčeninu vzorca II je možné pripraviť cyklizáciou zlúčeniny všeobecného vzorca III



kde R znamená ochrannú skupinu na hydroxylovej skupine, s následným odstránením ochrannej skupiny vo význame R.

Vhodné ochranné skupiny na hydroxylovej skupine zahrňujú bežne používané ochranné skupiny na tejto skupine, ktoré je možné odštiepiť hydrolýzou v prítomnosti pufru alebo v nevodnom prostredí. Príkladom takýchto skupín môžu byť skupiny, odvodené od silylovaných uhľovodíkov, napríklad trialkylsilylovej skupiny s alkylovou časťou s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad terc.butyldimetylsilyl alebo trimetylsilyl.

Cyklizačná reakcia sa vykonáva tak, že na zlúčeninu všeobecného vzorca III sa pôsobí zlúčeninou fosforu všeobecného vzorca IV



kde

R^1 , R^2 a R^3 nezávisle znamenajú alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, benzyl alebo fenyl a

n znamená celé číslo 0 alebo 1,

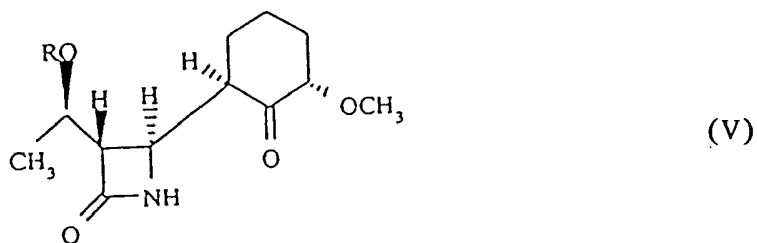
vo vhodnom rozpúšťadle pri teplote 50 až 200 °C. Vhodnými rozpúšťadlami sú napríklad uhľovodíky, ako n -oktán, nonán, toluén, xylén, etylbenzén, halogenované uhľovodíky, ako chlórbenzén, dichlórbenzén, dichlórmetán, trichlórmetán alebo 1,1,2-trichlóretán, ďalej étery, ako tetrahydrofurán alebo estery, ako etylacetát alebo butylacetát.

Výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca III na použitie pri cyklizácii sú tiež také látky, v ktorých R^1 , R^2 a R^3 sú alkylové zvyšky, ako etyl a $n = 1$ alebo R^1 a R^2 znamenajú etylové zvyšky, $n = 0$ a R^3 znamená metyl. Uvedené látky je možné pripraviť in situ známym spôsobom.

Ochranná skupina R na hydroxylovej skupine môže byť odstránená známymi postupmi, tak ako boli opísané napríklad

v *Protective Groups in Organic Chemistry*, str. 46 až 119, Ed. JFW McOmie, Plenum Press 1973. Napríklad v prípade, že R znamená terc.butyldimetylsilylovú skupinu, je možné túto skupinu odstrániť pôsobením tetrabutylamóniumfluoridu v kyseline octovej alebo reakciou s fluoridovými iónmi a vhodným katalyzátorom na prenos fáz, ako tetrabutylamóniumbromidom v prítomnosti kyseliny octovej. Zvlášť vhodným zdrojom fluoridových iónov je fluorid draselný alebo fluorid cézny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III je možné pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca V



kde R má význam, uvedený vo vzorci III, reakciou s p-terc.butylbenzyloxalylchloridom v prítomnosti vhodnej bázy, ako napríklad pyridínu, trietylamínu a/alebo uhličitanu draselného v rozpúšťadle, napríklad v uhľovodíku, ako napríklad v xyléne alebo cyklohexáne alebo v halogenovanom uhľovodíku, ako napríklad v chlórbenzéne alebo dichlórmetáne alebo je možné použiť zmesi týchto rozpúšťadiel.

V uvedených vzorcoch znamenajú väzby, označené plnými trojuholníkmi, že sa väzba nachádza nad rovinou papiera, zatiaľ čo väzby, označené prerušovaným trojuholníkom sú uložené pod rovinou papiera.

Praktické uskutočnenie spôsobu podľa vynálezu bude vysvetlené nasledujúcimi príkladmi, ktoré však nemajú slúžiť na obmedzenie rozsahu vynálezu. V postupoch na výrobu medziproduktov aj v príkladoch sú teplotné údaje uvedené v °C a všetky roztoky boli sušené bezvodým síranom sodným.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Medziprodukt 1

(3S,4R)-1-[4-(terc.butylbenzyloxy)oxalyl]-3-[(R)-1-(terc.-butyldimetylsilyloxy)etyl]-4-[(2'R,6'S)-6'-metoxy-1'-oxo-cyklohexyl]azetidin-2-on

K roztoku 42,4 ml trietylamínu, 2,32 g uhličitanu draselného a 42 g 4-[(3S,4R)-3-[(R)-1-(terc.butyldimetylsilyloxy)-etyl]-4-[(2'R,6'S)-6'-metoxy-1'-oxocyklohexyl]azetidin-2-onu v 400 ml cyklohexánu sa po kvapkách v priebehu 10 minút pri teplote miestnosti pod dusíkom pridá 64 g p-terc.butylbenzyloxalylchloridu. Po 10 minútach sa reakčná zmes premyje 3 x 400 ml vody a organická vrstva sa odparí na objem približne 125 ml. Tento roztok sa zriedi 1040 ml izopropanolu a zvyšný cyklohexán sa odstráni azeotrópnou destiláciou za súčasnej koncentrácie na objem približne 700 ml, potom sa v priebehu 10 minút pridá po kvapkách celkom 230 ml vody. Do zakalenej zmesi sa uložia očkovacie kryštáliky a zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti, potom sa v priebehu 30 minút po kvapkách pridá ešte 450 ml vody a získaná suspenzia sa ešte 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti. Tuhý podiel sa odfiltruje, premyje sa 200 ml zmesi vody a izopropanolu v pomere 4:1 a potom sa zmes vysuší vo vákuu pri teplote 40 °C, čím sa získa 57,3 g výsledného produktu vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 68 až 69 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): 7,36 (dd), 5,28 (dd), 4,35 - 4,25 (m), 3,76 (m), 3,52 (t), 3,33 (t), 3,22 (s), 2,2 (m), 2,1 - 2,0 (m), 1,68 (m), 1,46 (m), 1,31 (s), 1,19 (d), 0,78 (s), 0,04 (s), -0,05 (s) ppm.

Medziprodukt 2

4-terc.butylbenzyl-(4S,8S,9R,10S,12S)-4-metoxy-10-[1-(terc.-butyldimetylsilyloxy)etyl]-11-oxo-1-azatricyklo-[7.2.0.0^{3.8}]-

undec-2-en-2-karboxylát

Roztok 5,1 g medziproduktu 1, 17,8 ml trietylfosfitu a 0,1 g hydrochinónu v 330 ml etylbenzénu sa varí pod spätným chladičom pod dusíkom celkom 15 hodín, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a odparí sa na objem približne 178 ml. K získanému roztoku sa pridá 66 ml 5% peroxidu vodíka a zmes sa ešte 40 minút mieša. Organická vrstva sa premyje 51 ml 5% vodného roztoku siričitánu sodného, 51 ml vody a potom sa odparí na olej, ktorý sa rozpustí v 153 ml petroléteru. Získaný roztok sa premyje 3 x 153 ml vody a rozpúšťadlo sa odparí, čím sa získa číry olej, ktorý sa rozpustí v 26 ml zmesi izopropanolu a vody v pomere 4:1. Azeotropnou destiláciou roztoku sa získa surový výsledný produkt, ktorý sa rozpustí v 51 ml izopropanolu, potom sa v priebehu 10 minút po kvapkách pridá 26 ml vody. Zakalená zmes sa naočkuje, ešte 1 hodinu sa mieša pri teplote miestnosti a potom sa v priebehu 15 minút po kvapkách pridá ešte 35 ml vody. Zmes sa mieša 1,5 hodiny pri teplote miestnosti, potom sa vylúčená tuhá látka odfiltruje, premyje sa 10 ml zmesi vody a izopropanolu v pomere 4:1 a suší sa vo vákuu pri teplote 45 °C, čím sa získa 4,2 g produktu vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 71 až 72 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,38 (dd), 5,25 (dd), 4,96 (t), 4,2 (m), 4,13 (dd), 3,21 (s), 3,18 (dd), 3,2 - 3,12 (m), 2,05 (m), 1,9 - 1,7 (m), 1,7 - 1,5 (m), 1,5 - 1,35 (m), 1,32 (s), 1,23 (d), 0,86 (s), 0,8 (s).

Medziprodukt 3

4-terc.butylbenzyloxalylochlorid

K miešanému roztoku 100 ml oxalyldichloridu v 500 ml dietyléteru sa pri teplote -10 °C pod dusíkom po kvapkách pridá roztok 200 ml 4-terc.butylbenzylalkoholu v 1000 ml dietyléteru tak, aby teplota bola udržiavaná v rozmedzí -10 až -5 °C. Potom sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu, čím sa získa

289 g produktu vo forme číreho oleja s teplotou varu 120 až 122 °C pri tlaku 200 Pa.

Príklad 1

4-terc.butylbenzyl-(4S,8S,9R,10S,12S)-4-metoxy-10-[1-(hydroxy)etyl]-11-oxo-1-azatricyklo-[7.2.0.0^{3.8}]undec-2-en-2-karboxylát

Postup A

K roztoku 15,5 g medziproduktu 2 a 9,5 ml kyseliny octovej v 53 ml tetrahydrofuránu sa postupne pridá 40 g tetrabutylamóniumbromidu a 7,3 g fluoridu draselného (42 až 80 mesh). Reakčná zmes sa potom mieša 4 hodiny pod dusíkom pri teplote 50 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes zriedi 295 ml etylacetátu a premyje sa 217 ml 10% vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a 2 x 295 ml vody. Organická vrstva sa odparí na objem 40 ml a v priebehu 5 minút sa za energického miešania pomaly pridá k 295 ml n-hexánu. Vzniknutá biela suspenzia sa ešte 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti a potom ďalšiu hodinu v ľadovom kúpeli. Tuhý podiel sa odfiltruje a premyje sa zmesou n-hexánu a cyklohexánu v pomere 1:1, čím sa po sušení vo vákuu získa 9,6 g produktu ako bielej tuhej látky s teplotou topenia 112 až 113 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 7,4 (dd), 5,35 (d), 2,2 (d), 4,95 (t), 4,25 (m), 4,2 (dd), 3,3 - 3,25 (dd+m), 3,2 (s), 2,05 (m), 1,9 - 1,1 (m).

Postup B

2,77 g medziproduktu 2 sa rozpustí v 13,6 ml tetrahydrofuránu a pridajú sa 3 ml kyseliny octovej a 14,3 g hydrátu tetrabutylamóniumfluoridu v tuhej forme, potom sa zmes ešte 3 hodiny mieša pod dusíkom pri teplote 40 °C. Potom sa reakčná zmes zriedi 480 ml etylacetátu, premyje sa 480 ml nasý-

teného hydrogenuhličitanu sodného, 2 x 350 ml vody a 350 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší a rozpúšťadlo sa odparí na číru penu. Pridá sa 70 ml zmesi petroléteru a etylacetátu v pomere 10:1 a zmes sa mieša ešte 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. Vzniknutá tuhá látka sa odfiltruje a suší vo vákuu, čím sa získa 1,31 g požadovaného produktu.

Príklad 2

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxy-10-(1-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo-[7.2.0.0^{3.8}]undec-2-en-2-karboxylát sodný

0,42 g 10% paládia na aktívnom uhlí a 0,48 ml trietylaminu sa pridá k roztoku 1,22 g zlúčeniny z príkladu 1 v 10,6 ml n-propanolu v dusíkovej atmosfére. Zmes sa 30 minút hydrogenuje, potom sa katalyzátor odfiltruje, premyje sa 4,2 ml acetónu a k filtrátu sa pridá 0,615 g tuhého etylhexanoátu sodného. Potom sa k roztoku v priebehu 20 minút pridá 432 ml diizopropyléteru a zmes sa ešte 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Biela tuhá látka sa odfiltruje pod dusíkom, premyje sa 2,1 ml zmesi diizopropyléteru, n-propanolu a acetónu v pomere 10:2,5:1 a suší sa vo vákuu, čím sa získa 0,38 g produktu vo forme bielej tuhej látky.

Príklad 3

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxy-10-(1-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo-[7.2.0.0^{3.8}]undec-2-en-2-karboxylát sodný

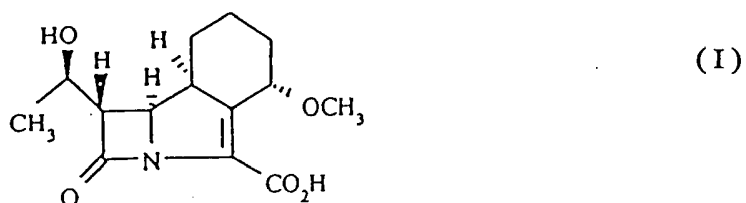
300 mg 10% paládia na aktívnom uhlí a 11 ml trietylaminu sa pridá k roztoku 3,2 g zlúčeniny z príkladu 1 v 21 ml n-propanolu v atmosfére dusíka. Zmes sa 45 minút hydrogenuje pri teplote miestnosti, potom sa katalyzátor odfiltruje, premyje sa 6 ml acetónu a k filtrátu sa pridá 1,34 g tuhého etylhexanoátu sodného. Potom sa k roztoku v priebehu 45 minút pridá 126 ml diizopropyléteru, zmes sa naočkuje a mieša

ešte 2 hodiny pri teplote miestnosti. Biela tuhá látka sa odfiltruje pod dusíkom, premyje sa 15 ml diizopropyléteru a suší sa vo vákuu, čím sa získa 1,78 g produktu ako biela tuhá látka.

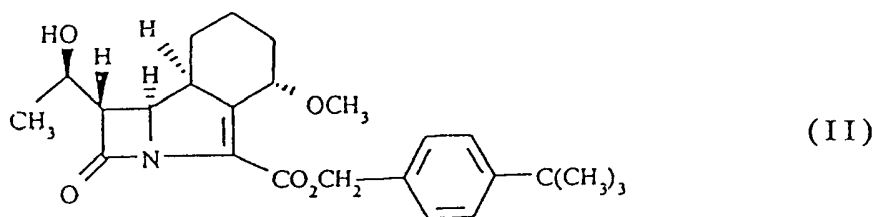
^1H -NMR (300 MHz, D_2O) ppm: 4,74 (1H, m), 4,08 (1H, m), 4,03 (1H, dd), 3,28 (1H, dd), 3,08 (3H, s), 2,99 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,6 - 1,3 (3H, m), 1,20 (1H, m), 1,11 (3H, d).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob výroby kondenzovaného karbapenémového derivátu vzorca I



alebo soli tejto zlúčeniny, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podrobí hydrogenolyze karbapenémový derivát vzorca II



a získaná karboxylová kyselina sa prípadne prevedie na svoju soľ.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa hydrogenolyza vykonáva pôsobením vodíka v prítomnosti katalyzátora na báze kovu.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa ako katalyzátor na báze kovu použije paládium.

4. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 3, v y z n a

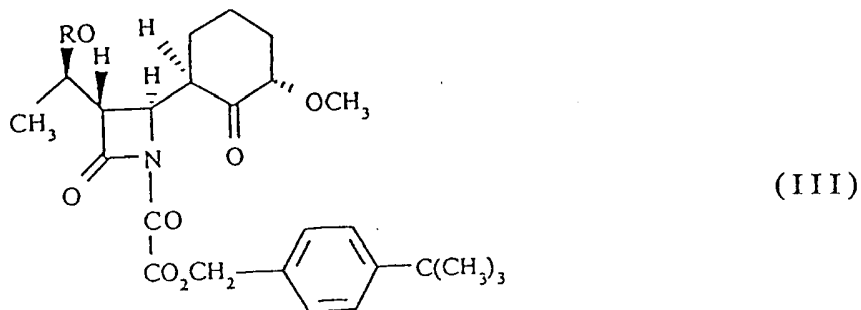
č u j ú c i s a t ý m, že sa hydrogenolýza vykonáva v prítomnosti bázy.

5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa ako báza použije terciárna organická báza.

6. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa ako báza použije trialkylamín.

7. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa karbapenémový derivát vzorca I izoluje vo forme fyziologicky prijateľnej soli.

8. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podrobí hydrogenolýze karbapenémový derivát vzorca II, pripravený cyklizáciou zlúčeniny všeobecného vzorca III

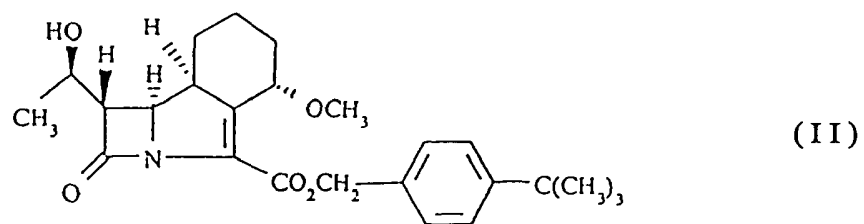


kde R znamená ochrannú skupinu na hydroxyskupine, s následným odstránením ochrannej skupiny vo význame R.

9. Kondenzovaný karbapenémový derivát vzorca I a jeho fyziologicky prijateľné soli, pripravené spôsobom podľa nároku 1.

10. (4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo-[7.2.0.0^{3.8}]undec-2-en-2-karboxylát sodný, získaný spôsobom podľa niektorého z nárokov 1 až 8.

11. Karbapenémový derivát vzorca II



ako medziprodukt na výrobu kondenzovaného karbapenémového derivátu vzorca I.