



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.02.76 (P. 212107)

Pierwszeństwo: 07.03.75 Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1982

Int. Cl.²
C07D 205/08

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polski Urząd Patentowy

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Shionogi & Co., Ltd., Osaka (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych merkaptioazetydynowych

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych merkaptioazetydynowych o wzorze 1, w którym A i B oznaczają atom wodoru lub razem z atomem azotu, do którego są przyłączone tworzą grupę ftalimidową, fenyloacetamidową lub fenoksy-acetamidową, X oznacza grupę hydroksylową, III rz.-butoksyłową, benzyloksylową, benzhydrioksyłową, p-nitrobenzyloksylową, p-metoksybenzyloksylową, 2,2,2-trójkloroetoksyłową lub alkalicznometaloksyłową, Y oznacza grupę hydroksylową, dwupodstawioną grupę aminową o 2—20 atomach węgla obejmującą grupę piperidynową lub morfolinową, Hal oznacza atom chlorowca.

Wytwarzanie związku merkaptio o wzorze 1, przeprowadza się przez wyeliminowanie tiałowego podstawnika R" będącego grupą karbonyloacylową za pomocą działania kwasem Lewisa na związek o wzorze 2 według schematu 4.

Związki o wzorze 2 są nowe.

We wzorach występujących na tym schemacie A, B, X, Y i Hal mają wyżej podane znaczenie, a R" oznacza grupę węglowodorową o 1—20 atomach węgla ewentualnie podstawioną obojętną grupą np. atomem chlorowca, grupą nitrową, aralkilową, alkoksylową lub alkilową o 1—5 atomach węgla lub karbalkoksyłową.

Grupą karbonyloacylową może być grupa karbobenzoksyłowa, III rz.-butoksykarbonyłowa, cyklopropylometoksykarbonyłowa, 2,2,2-trójkloroeto-

2 ksykarbonyłowa, metanosulfonyloetoksykarbonyłowa, izobornylkarbonyłowa. Jako kwas Lewisa stosuje się trójhalegenek boru, trójhalegenek glinu, trójhalegenek tytanu, sól tytanową kwasu czteroalkanowego i podobne kwasy Lewisa. Reakcja przebiega łagodnie z wysoką wydajnością, korzystnie w rozpuszczalniku chlorowcowęglowodorowym lub nitrowęglowodorowym.

Hal oznacza atom chlorowca, taki jak atom chloru, bromu jodu lub fluoru, najkorzystniej chloru lub bromu.

Podstawnik tiolowy R i schemat 2 i 3 może być łatwy do wydzielenia bez ujemnego wpływu na inne części cząsteczki przed lub podczas reakcji cywilizacji. Podstawnikiem tym może być grupa acylowa, np. III rz.-butoksykarbonyłowa, karbobenzoksyłowa, cyklopropylometoksykarbonyłowa, cyklopropyloetoksykarbonyłowa, 2,2,2-trójkloroetoksykarbonyłowa, 2-metanosulfonyloetoksykarbonyłowa, 1-alkoksy lub acyloksyalkilowa o 2—10 atomach węgla, np. metoksymetylowa, etoksymetylowa, acetoksymetylowa, 1-benzoioksyetylowa, mono- lub dwucykliczną aromatyczną grupę tio, np. tiadiazolilolio, tiazolilolio, benzotiazolilolio, fenylo-
25 lio, o-nitrofenylolio, naftylolio i podobne.

Związki w ogólnym wzorze 1 są cennymi związkami wyjściowymi dla wytwarzania związków cefemowych o wzorze 5 według reakcji przedstawionych na schematach 1—3.

30 We wzorach występujących w tych schematach

A, B, Hal i Y mają wyżej podane znaczenie, R oznacza atom wodoru, podstawnik tiolowy, a linia przerywana wskazuje, że jeżeli R i B oznaczają atomy wodoru a A oznacza grupę acylową pochodzącą z kwasu karboksylowego wówczas podstawniki te mogą być połączone z utworzeniem bicyklicznego pierścienia acetydynotiazolinowego.

Jeżeli Y oznacza grupę OH związki te mogą być w postaci keto.

Znanych jest wiele sposobów syntezy pierścieni 3-cefemowych lecz żaden nie przedstawia wytwarzania cefalosporyn przez syntezę pierścieni za wyjątkiem cefaleksyny. Z zastosowaniem sposobu według wynalazku można prowadzić łagodną cyklizację z utworzeniem związków 3-hydroksy3-cefemowych przez pochodne 4-merkaptotiazetyny.

W przypadku cyklizacji związków o wzorze 4 lub 1, w otrzymanych ze związku o wzorze 3 w których Y ma znaczenie inne niż grupa hydroksylowa lub podstawiona grupa aminowa otrzymuje się nieodpowiednie wyniki. Jednakże jeżeli Y oznacza grupę, która aktywuje enolizę z utworzeniem powóju wiązania w odniesieniu do położenia egzo, cyklizację przeprowadza się łatwo z otrzymaniem związku 3-hydroksy-3-cefemowego o wzorze 5.

Związek 3-hydroksy-3-cefemowy o wzorze 5 stosuje się do syntezy pożytecznych związków cefemowych np. niedawno wynalezionego kwasu 3-metoksy-7-(α -fenyloglicynamido)-cefemo-3-karboksylowego-4, kwasu 3-chloro-7-(α -fenyloglicynamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 i kwasu 3-bromo-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4.

Substraty dla reakcji cyklizacji, to jest związki o wzorze 1, takie jak podstawiony w położeniu — 4 kwas tio-3-(amino lub podstawiono amino-(2-keto- α -(1-etylideno)-azetydynooctowy-1 lub jego pochodne przy grupie karboksylowej wytwarza się z 1-tlenku penicylinowego przez reakcję estrów fosfitowych, bezwodnika octowego itd. z uzyskaniem kwasu α -izopropenyloazetydynooctowego-1 lub jego pochodnych, które poddaje się działaniu ozonu z otrzymaniem substratu, w którym α — podstawnik jest grupą 1-hydroksyetylidenu lub 1-acetylową, a który poddaje się działaniu reagenta acylującego, reagenta aminującego, reagenta wprowadzającego reaktywny atom azotu itp. z otrzymaniem odpowiadającego substratu.

Ponadto, substraty wytwarza się również z pochodnej azetydynonu-2 i reaktywnej pochodnej kwasu acetoctowego.

Cyklizację według schematu 3 przeprowadza się przez poddanie związku o wzorze 1 działaniu i/kwasu, ii/zasady lub iii/rozpuszczalnika ewentualnie w obecności katalizatora.

W pewnych przypadkach cyklizacja ma miejsce pod działaniem rozpuszczalnika, np. rozpuszczalnika o wyższej polarności z amidami łącznie, takimi sześciometylofosforotrójamid, dwumetyloformamid, formamid itd. oraz alkoholu i wody.

Korzystnie reakcję przeprowadza się w rozpuszczalniku podczas ogrzewania lub chłodzenia albo w temperaturze pokojowej. Ewentualnie mieszaninę reakcyjną miesza się w atmosferze gazu obojętnego.

Korzystnymi rozpuszczalnikami są rozpuszczalniki polarne. Ogólnie reakcja postępuje szybko w temperaturze pokojowej, przy czym wytwarza się związki cefamowe i cefamowe z wysoką wydajnością.

Odblokowanie, tj. usuwanie grup ochronnych może być przeprowadzane w jednym naczyniu bez wydzielania produktów przejściowych i ewentualnie bez wydzielania każdego rozpuszczalnika reakcji. W związku z powyższym, w praktyce reakcję przeprowadza się w jednym etapie (patrz przykłady VIII (2) i (3)).

Następujące przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

Przykłady I—VI dotyczą wytwarzania substratów.

Przykład I. Do roztworu 100 mg estru metyloвого kwasu α -[4-merkaptotiazetyny-2-ketazetydyno-1]- α -(1-hydroksyetylideno)-octowego w 3 ml czterowodorofuranu dodaje się 100 mg chloromrówczanu benzylu i mieszaninę chłodzi się do temperatury -65°C . Do roztworu dodaje się 60 mg trójetyloaminy i miesza się w ciągu 1 godziny. Po ogrzaniu do temperatury pokojowej, mieszaninę odparowuje się. Po oczyszczeniu pozostałości na żelu krzemionkowym otrzymuje się 160 mg estru metyloвого kwasu α -[4-benzylotiazetyny-2-ketazetydyno-1]- α -(1-benzylotiazetyny-2-ketazetydyno-1)- α -(1-benzylotiazetyny-2-ketazetydyno-1)-octowego. Wydajność 94%. Produkt końcowy zawiera izomery w położeniu α .

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1790, 1780, 1730 cm^{-1} . NMR δ_{CDCl_3} 8,00—7,50m4H, 7,40s5H, 7,30s5H, 6,27d(5Hz)1H, 5,90d(5Hz)1H, 5,27s2H, 5,17s2H, 3,70s3H, 2,47s3H.

Przykład II. Do roztworu 50 mg estru metyloвого kwasu α -(4-merkaptotiazetyny-2-ketazetydyno-1)- α -(1-hydroksyetylideno)-octowego w 2 ml czterowodorofuranu dodaje się 50 mg estru cyklopropylometyloвого kwasu chloromrówkowego i chłodzi do temperatury -65°C . Następnie dodaje się 30 mg trójetyloaminy w 0,5 ml czterowodorofuranu. Po mieszanii w ciągu godziny, mieszaninę ogrzewa się powoli do temperatury pokojowej, odparowuje pod obniżonym ciśnieniem i oczyszcza chromatograficznie na żelu krzemionkowym z użyciem benzenu zawierającego 5% eteru. Otrzymuje się 61 mg estru metyloвого kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-ftalimido-2-ketazetydyno-1]- α -(1-cyklopropylometoksykarbonyloksyetylideno)-octowego z wydajnością 79%. Produkt ten jest mieszaniną izomerów geometrycznych podstawnika w położeniu α (około 3:2).

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1790, 1780, 1730 cm^{-1} . NMR: w δ_{CDCl_3} 8,00—7,60m4H, 6,18d(5Hz)3/5, 6,10d(5Hz)2/5H, 5,85d(5Hz)3/5H, 5,78d(5Hz)2/5H, 4,30—3,80m4H, 3,87s6/5H, 3,82s9/5H, 2,53s6/5H, 2,47s9/5H, 1,60—0,90m2H, 0,90—0,10m8H.

Przykład III. Do roztworu estru 2,2,2-trójkloroetyloвого kwasu α -[4-(2-benzotiazolilo)dwutio-3-fenoksycetamido-2-ketazetydyno-1]- α -(1-hydroksyetylideno)octowego w czterowodorofuranie dodaje się chlorek kwasowy oraz trójetyloaminę i mieszaninę poddaje się reakcji w ciągu 1—3 godz. i poddaje obróbce znanymi sposobami z otrzymaniem:

1) estru 2,2,2-trójchloroetylowego kwasu α -[4-(2-benzotiazolilo)dwutio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -(1-metanosulfonyloksyetylideno)octowego.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3440, 1795, 1753, 1698, 1640, 1602 cm^{-1}

NMR: w δ_{CDCl_3} 2,70s3H, 3,38s3H, 4,6m4H, 5,25d(5Hz)1H, 5,78d(5Hz)1H, 6,8—8,0m10H;

2) estru 2,2,2-trójchloroetylowego kwasu α -[4-(2-benzotiazolilo)dwutio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -(1-tolueno-p-sulfonyloksyetylideno)-octowego,

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3420, 1780, 1770, 1685 cm^{-1} .

NMR: w δ_{CDCl_3} 2,28s3H, 2,50s3H, 4,55s2H, 4,63ABq(12Hz)2H, 5,08dd(7;5Hz)1H, 5,78d(5Hz)1H, 6,65-8,22m14H;

3) estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-/2-benzotiazolilo]dwutio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1/- α /1-cyklopropylometoksykarboksyetylideno/octowego.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3420, 1780, 1685, 1640 cm^{-1} , NMR: w δ_{CDCl_3} 0,05-1,52m5H, 2,47s3H, 3,95 + 4,02d(2H), 4,50 + 4,58s2H, 4,80-5,40m4H, 6,67-8,13m14H.

4) estru 2,2,2-trójchloroetylowego kwasu α -[4-/2-benzotiazolilo]dwutio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α /1-cyklopropylometoksykarboksyetylideno/octowego,

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3450, 1790, 1690, 1650 cm^{-1}

NMR: w δ_{CDCl_3} 0,13-1,55m5H, 2,52s3H, 4,10d(7Hz)/2H, 4,53ABq 12Hz/2H, 4,62s2H, 5,11dd(7; 5Hz)/1H, 5,75d(5Hz)/1H, 6,72-8,07m10H.

Przykład IV. Do roztworu 904 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -(1-hydroksyetylideno)octowego w mieszaninie 9,5 ml czterowodorofuranu i sześciometylofosforotrójamidu (20;1) dodaje się 0,26 ml chlorku metanosulfonylu i 0,37 ml trójetiloaminy. Po 2 godz. mieszaninę wlewa się do wody z lodem i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy i odparowuje, otrzymując 1,12 g estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -(1-metanosulfonyloksyetylideno) octowego w postaci piany koloru żółtego.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3426, 1785, 1722-1704br, 1640, 1601, 1160, 1175, 986 cm^{-1} .

NMR: w δ_{CDCl_3} 0,32-1,25m5H, 2,57s3H, 2,72s3H, 3,99d(7Hz)2H, 4,55s2H, 5,33-5,99m4H, 6,82-7,62m7H, 8,21d(8,5Hz)2H.

Prowadząc acylowanie w sposób analogiczny otrzymuje się:

1) ester p-nitrobenzylowy kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -(metoksykarbonyloksyetylideno)octowego,

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1780, 1731, 1643, 1601 cm^{-1} .

NMR: w δ_{CDCl_3} 0,1-1,33m5H, 2,34s3/2H, 2,50s3/2H, 3,74s3/2H, 3,83s3/2H, 3,97d/7Hz/2H, 4,52s2H, 5,26s2H, 5,53-6,00m2H, 6,79-8,24m9H.

3) ester 2,2,2-trójchloroetylowy kwasu α -[4-/o-nitrofenylo]dwutio-3-fenoksyacetamido-2-ketaze-

tydynylo-1]- α -1-cyklopropylometoksykarbonyloksyetylideno/octowego.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3430, 1781, 1750sh, 1685, 1640 cm^{-1}

NMR: w δ_{CDCl_3} 0,2—1,4m5H, 2,50s3H, 4,13d(8Hz)2H, 4,53ABq(12Hz)2H, 4,56s2H, 5,15dd(5,8Hz)1H, 5,43d(5Hz)1H, 6,8—8,4m10H.

Przykład V. Do roztworu 695 mg soli srebrowej estru 2,2,2-trójchloroetylowego kwasu α -[4-merkpto-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α /1-hydroksyetylideno octowego w 8 ml sześciometylofosforotrójamidu dodaje się mieszaninę 480 mg estru cyklopropylometylowego kwasu chloromrówkowego oraz 180 mg trójetiloaminy i mieszaninę miesza się w ciągu 1 godz.

Następnie mieszaninę wlewa się do wody z lodem i ekstrahuje benzenem. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się przez chromatografowanie na żelu krzemionkowym, otrzymując 650 mg estru 2,2,2-trójchloroetylowego kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -1-cyklopropylometoksykarbonyloksyetylideno/octowego z wydajnością 64,4%.

Produkt ten jest mieszaniną (około 4:3) izomerów geometrycznych podstawionych w położeniu α .

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3440, 1785, 1720 cm^{-1} .

NMR: w δ_{CDCl_3} 0,1—1,3m10H, 2,4s3H, 4,0m3H, 4,60s2H, 4,83s2H, 5,2—6,1m2H, 6,8—7,5m6H.

Przykład VI. Do roztworu 1,12 g estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -1-metanosulfonyloksyetylideno/octowego w 11 ml benzenu dodaje się 0,26 ml morfoliny podczas chłodzenia i mieszaninę utrzymuje się w ciągu nocy w temperaturze 10°C.

Mieszaninę reakcyjną przemywa się wodą, suszy i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Oczyszczanie otrzymanej pozostałości (1g) chromatograficznie na żelu krzemionkowym (10g) z zastosowaniem mieszaniny benzen:octan etylu (1:2) daje 602 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -1-morfolinoetylideno/octowego w postaci piany.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3430, 1774, 1694br, 1604, 1150 cm^{-1} .

NMR: w δ_{CDCl_3} 0,22m5H, 2,27 + 2,40s3H, 3,43m-4H, 3,77m4H, 4,02d(6,4Hz)2H, 4,57s2H, 5,05—5,27m-3H, 5,89d(5,4Hz)1H, 4,12—7,65m7H, 8,23d(8,4Hz)2H.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego powyżej z odpowiednich metanosulfonianów wytwarza się:

1) ester 2,2,2-trójchloroetylowy kwasu α -[4-/benzotiazolilo]dwutio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -1-piperydinoetylideno/octowy.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3440, 1773, 1690, 1600 cm^{-1} .

NMR: w δ_{CDCl_3} 1,68brs6H, 2,4brs3H, 3,36brs4H, 4,63m4H, 5,0—5,7m2H, 6,8—8,0m10H.

2) ester p-nitrobenzylowy kwasu α -[4-/2-benzotiazolilo]dwutio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α /1-piperydinoetylideno/octowego.

NMR: w δ_{CDCl_3} 1,63brs6H, 2,33brs3H, 3,3brs4H, 4,53s2H, 5,0—5,5m4H, 6,8—8,2m14H.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego powyżej z odpowiednich chlorków wytwarza się:

1) ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -1-piperydinoetylideno-
 IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3440, 1780, 1710, 1695 cm^{-1} .
 NMR: w δ_{CDCl_3} 0,2—1,3m5H, 1,67brs6H, 2,40 lub 2,27s3H, 3,35brs4H, 3,98d(7Hz)1H, 4,57s2H, 4,73s2H, 5,13—6,07m2H, dla tych izomerów.

2) ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu α -[4-benzotiazolilo/dwutio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -1-piperydinoetylideno/octowego wymieniony powyżej.

Następujące przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

Przykład VII. (1) o roztworu 500 mg estru metylowego kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-ftalimido-4-ketazetydynylo-1]- α -2-bromo-1-cyklopropylometoksykarbonyloksyetylideno-/octowego w 20 ml chlorku metylenu dodaje się jednorazowo 510 mg chlorku glinu i mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej. Po 1 godzinie, mieszaninę wlewa się do 20 ml oziębionego 3% kwasu solnego i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Otrzymuje się 252 mg estru metylowego kwasu α -[4-merkaptio-3-ftalimido-2-ketazetydynylo-1]- α -2-bromo-1-hydroksyetylideno-/octowego z wydajnością 72,5%.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1790, 1783, 1728, 1670, 1620 cm^{-1} .
 NMR: w δ_{CDCl_3} 1,80d(11Hz)1H, 3,87s3H, 4,22 + 4,56AB2(10Hz)2H, 5,38dd/11; 5Hz/1Hz, 5,70d(5Hz)1H, 7,76m4H, 12,3s1H.

2) Ester metylowy kwasu α -[4-merkaptio-3-ftalimido-2-ketazetydynylo-1]- α -2-bromo-1-hydroksyetylideno/octowego/a/ poddaje się obróbce w niżej podanych warunkach otrzymując ester metylowy kwasu 3-hydroksy-7-ftalimidocefemo-3-karboksylowego-4(b) o temperaturze topnienia 223—226°C.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1797, 1779, 1728, 1667, 1616 cm^{-1} .

NMR: w δ_{CDCl_3} 3,26 + 50ABq(14/2H), 5,60s3H, 5,63 + 6,15ABq(4)2H, 7,16m4H.

(i) Do roztworu 80 mg estru (a) w 8 ml benzenu dodaje się 20 mg N,N-dwumetyloaniliny i mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu. Po 30 minutach, mieszaninę reakcyjną chłodzi się, zakwasza 5% kwasem solnym i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt przemywa się wodą suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość (71 mg) miesza się z 1 ml octanu etylu, przy czym otrzymuje się 25 mg estru (b) o temperaturze topnienia 223—226°C z wydajnością 38,9%.

(ii) Roztwór 150 mg estru (a) w 1 ml sześciometylofosforotrójamidu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną miesza się z 6 ml wody lodowej i 0,5 ml eteru dla wydzielenia 50 mg kryształów estru (b), które zbiera się przez sączenie. Wydajność 40,8%.

(iii) Roztwór 200 mg estru (a) wprowadza się na płytki PLC pokryte żelazem krzemionkowym F-254 wytwarzanym przez E. Merck'a AG i rozwija mieszaninę benzenu i octanu (2:1). Pasma głównego

produktu ekstrahuje się octanem etylu zawierającym 3% metanolu. Ekstrakt odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, uwalnia z nierozpuszczalnej substancji i odparowuje otrzymując 62 mg estru (b) z wydajnością 37,9%.

Otrzymany powyższym sposobem ester metylowy kwasu 3-keto-7-ftalimidocefamokarboksylowego-4 (b) rozpuszcza się w dioksanie, miesza z roztworem dwuazometanu w eterze i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując ester metylowy kwasu 3-metoksy-7-ftalimidocefemo-3-karboksylowego-4 z blisko ilościową wydajnością. Rekrystalizacja z mieszaniny acetonu i eteru daje czyste kryształy o temperaturze topnienia 225—227°C.

Przykład VIII 1) Do roztworu 573 mg estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-piperydino-1/etylideno]octowego w 30 ml metanolu dodaje się 7 ml 10% kwasu solnego i miesza w temperaturze pokojowej lub w temperaturze 40—45°C. Po 30 minutach mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody lodowej i ekstrahuje benzenem. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy i odparowuje, uzyskując 434 mg estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -2-bromo-1-hydroksyetylideno/octowego z wydajnością 83,5%.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3450, 1790, 1720, 1720, (sh), 1700 cm^{-1} .

NMR: w δ_{CDCl_3} 0,1—1,4m7H, 3,98d(7Hz)2H, 4,27d(5Hz)2H, 4,57s2H, 4,82d(3Hz)2H, 5,27d(6;8Hz)1H, 5,93d(5Hz)1H, 6,8—7,5m6H, 11,67brs1H.

2) Do roztworu 330 mg estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -2-bromo-1-hydroksyetylideno/octowego w 6 ml chlorku metylenu dodaje się 330 mg chlorku glinu w temperaturze pokojowej i mieszaninę miesza się w ciągu 60 minut. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do oziębionego lodem rozcieńczonego kwasu solnego i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt przemywa się rozcieńczonym kwasem solnym i wodą, suszy i odparowuje. Otrzymuje się 300 mg estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-ketocefamokarboksylowego-4 w postaci piany.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3420, 1780, 1685 cm^{-1} .

NMR: w δ_{CDCl_3} 3,37s2H, 4,53s2H, 4,85s2H, 5,07d(4)1H, 5,20—5,73m2H, 6,8—7,7m6H.

Przykład IX. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VIII (1) ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu α -[4-karbobenzoksytio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-piperydino-1/etylideno]octowego hydrolizuje się w metanолоwym roztworze kwasu chlorowodorowego z otrzymaniem estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu α -[4-karbobenzoksytio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -2-bromo-1-hydroksyetylideno/octowego i produkt ten poddaje się cyklizacji chlorkiem glinu w chlorku metylenu z otrzymaniem estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-ketacefemokarboksylowego-4

identycznego jak produkt otrzymany w przykładzie VIII (2).

Przykład X. 1) Do roztworu 300 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-/morfolinyl-4-/etylideno/octowego w mieszaninie 22 ml metanolu oraz 3,5 ml chlorku metylenu i mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu po dodaniu 4 ml 10% kwasu solnego. Po 2 godzinach mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody lodowej i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy i odparowuje, otrzymując 252 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-keto- α -[2-bromo-1-hydroksyetylideno/azetydyno/octowego w postaci piany z wydajnością 92,8%.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3426, 1781, 1710, 1690, 1601 cm^{-1} .

NMR: w δ_{CDCl_3} 0,23—1,33m5H, 3,84—4,36m4H, 4,55s2H, 5,10—5,32m3H, 5,88d(5Hz)1H, 6,83—8,33m9H, 12,0s1H.

2) Do roztworu 218 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-hydroksyetylideno/octowego w 2,1 ml wolnego od metanolu chlorku metylenu dodaje się podczas chłodzenia lodem 220 mg chlorku glinu i mieszaninę miesza się w atmosferze argonu. Po 35 minutach, mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody lodowej zawierającej 4 ml 4N roztworu kwasu solnego, miesza w ciągu 10 minut i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy i odparowuje z otrzymaniem 150 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-merkaptio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-hydroksyetylideno/octowego w postaci piany barwy żółtej z wydajnością 94,6%.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3400, 1780, 1692, 1610, 1603 cm^{-1} .

NMR: w δ_{CDCl_3} 2,25d(10Hz)1H, 4,25d(2Hz)2H, 4,58s2H, 5,20—5,37m4H, 6,84—8,24m9H, 12,1s1H.

3) Do roztworu 106 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-merkaptio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-hydroksy-etylideno/octowego w 5 ml benzenu, dodaje się 500 mg żelu krzemionkowego F-254 produkowanego przez firmę E. Merck A.G. i mieszaninę wstrząsa się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godz. Nierozpuszczalną substancję oddziela się przez sączenie i przemywa kilka razy chloroformem. Przesącz i popłuczki łączy się i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 60 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 3-hydroksy-7-fenoksyacetamidocefemo-3-karboksylowego-4 o temperaturze topnienia 95,5—99,5° z wydajnością 66,3%.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3400, 1785, 1685, 1605

NMR: w δ_{CDCl_3} 2,03s2H, 4,60s2H, 5,07 + 5,37ABq (4)2H, 5,37d(4)1H, 5,68dd(9;4)1H, 6,83—8,32m9H.

4) Roztwór 70 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-merkaptio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-hydroksyetylideno/octowego otrzymanego według przykładu X (2) w mieszaninie 2 ml chlorku metylenu i 2 ml metanolu miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Mie-

szaninę reakcyjną wlewa się do wody lodowej i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje, otrzymując 42 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 3-hydroksy-7-fenoksyacetamidocefemo-3-karboksylowego-4 z wydajnością 70%. Produkt ten jest identyczny z produktem otrzymanym według przykładu X (3).

5) Roztwór 70 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-merkaptio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-hydroksyetylideno/octowego otrzymanego według przykładu X (2) w mieszaninie 2 ml chlorku metylenu, 2 ml metanolu i 0,3 ml 10% kwasu solnego miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody lodowej i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje, otrzymując 44,5 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 3-keto-7-fenoksyacetamidocefamokarboksylowego-4 z wydajnością 74%. Produkt ten jest identyczny z produktem otrzymanym według przykładu X (3).

Przykład XI. 1) Roztwór 469 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-karbobenzoksytio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-/morfolinyl-4-/etylideno/octowego w mieszaninie 4 ml chlorku metylenu, 4 ml metanolu i 0,8 ml 10% kwasu solnego miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą lodową i ekstrahuje chlorkiem metylenu.

Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje z otrzymaniem 426 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-karbobenzoksytio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-hydroksyetylideno/octowego z wydajnością ilościową.

IR: w $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3408, 1788, 1725, 1696, 1615, 1602 cm^{-1} .

NMR: w δ_{CDCl_3} 4,27d(3Hz)2H, 4,48s2H, 5,16s2H, 5,22s2H, 5,29m1H, 5,86d(5Hz)1H, 6,74—8,20m9H.

2) Do roztworu 480 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-karbobenzoksytio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-hydroksyetylideno/octowego w 5 ml chlorku metylenu zawierającego 20% nitrometanu dodaje się roztwór 270 mg chlorku glinu w 4 ml chlorku metylenu zawierającego 20% nitrometanu i mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do rozcieńczonego roztworu kwasu solnego i ekstrahuje chlorkiem metylenu.

Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje, otrzymując 376 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-merkaptio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-hydroksyetylideno/octowego z wydajnością 99,5%.

Przykład XII. Do roztworu 151 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu α -[4-cyklopropylometoksykarbonylotio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynylo-1]- α -[2-bromo-1-/1-morfolinyl-4-/etylideno/octowego w 1,5 ml chlorku metylenu dodaje się 142 mg chlorku glinu i mieszaninę miesza się, podczas chłodzenia lodem, w ciągu 50 min. Mieszaninę rozcieńcza się wodą lodową (2ml), miesza w ciągu

5 minut i miesza po dodaniu 3 ml 10% roztworu kwasu solnego z 15 ml mieszaniny metanolu oraz chlorku metylenu (5:1) w temperaturze pokojowej w ciągu 80 minut. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą lodową i ekstrahuje chloroformem.

Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje, otrzymując 63 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 3-hydroksy-7-fenoksyacetamidocefemo-3-karboksylowego-4 z wydajnością 63%. Produkt ten jest identyczny z produktem otrzymanym według przykładu X (3) wytwarzanego przez hydrolizę grupy 4-morfolinowej zastąpionej odpowiadającą grupą hydroksylową.

Przykład XIII. Do roztworu 100 mg estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu α -[4-benzotiazolo-2-dwutio-3-fenoksyacetamido-2-ketazetydynilo-1]- α -2-bromo-1-hydroksyetylideno]-octowego w 10 ml etanolu dodaje się 5 mg borowodoru sodu w temperaturze 0° i mieszaninę miesza się w ciągu 15 minut. Mieszaninę reakcyjną zobojętnia się kroplami lodowatego kwasu octowego oraz wody i ekstrahuje octanem etylu.

Ekstrakt przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 4 ml N,N-dwumetyloformamidu zmieszanego z 30 mg trójfenylofosfiny, miesza w ciągu 1,5 godz. w temperaturze pokojowej i rozcieńcza octanem etylu. Roztwór przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Otrzymany ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-ketacefemokarboksylowego-4 rozpuszcza się w 4 ml chlorku metylenu, miesza z roztworem dwuazometanu w eterze i miesza w ciągu 25 minut w temperaturze pokojowej.

Roztwór odparowuje się z otrzymaniem pozostałości, która po oczyszczaniu chromatografią cienko-

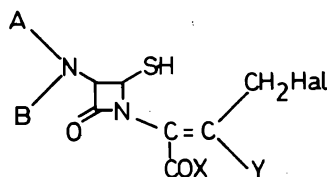
warstwową daje ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metoksycefemo-3-karboksylowego-4. Widmo IR oraz wartości R_f chromatogramu cienkowarstwowego wykazują, że produkt ten jest identyczny z autentyczną próbą wytworzoną inną syntezą.

Zestrzeczenia patentowe

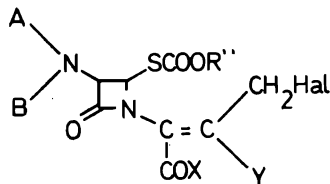
1. Sposób wytwarzania pochodnych nowych merkaptazetydynowych o wzorze 1, w którym A i B oznaczają atom wodoru lub razem z atomem azotu, do którego są przyłączone tworzą grupę ftalimidową, fenyloacetamidową lub fenoksyacetamidową, X oznacza grupę hydroksylową lub III-rz.-butoksyłową, benzyloksylową, benzhydryloksylową, p-nitrobenzyloksylową, p-metoksybenzyloksylową, 2,2,2-trójkloroetoksyłową lub alkalicznometaloksyłową, Y oznacza grupę hydroksylową, lub dwupodstawioną grupę aminową o 2—20 atomach węgla obejmującą grupę piperydynową lub morfolinową, Hal oznacza atom chlorowca, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym A, B, X, Y oraz Hal mają wyżej podane znaczenie, a R^{''} oznacza grupę węglowodorową o 1—20 atomach węgla ewentualnie podstawioną obojętną grupą, taką jak atom chlorowca, grupa alkilowa o 1—5 atomach węgla, nitrowa, aralkilowa, karboalkoksylowa lub alkoksylowa o 1—5 atomach węgla, poddaje się działaniu kwasu Lewisa.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas Lewisa stosuje się trójhalegenek boru, trójhalegenek glinu lub trójhalegenek tytanu.

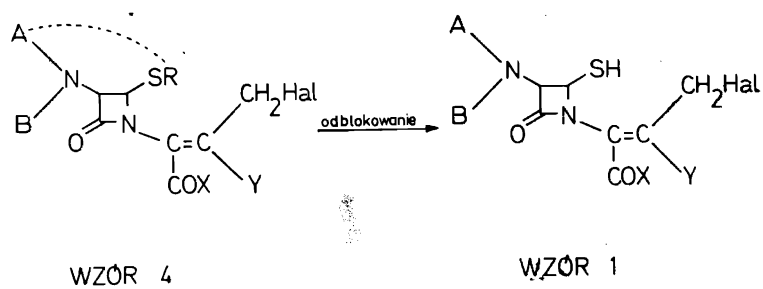
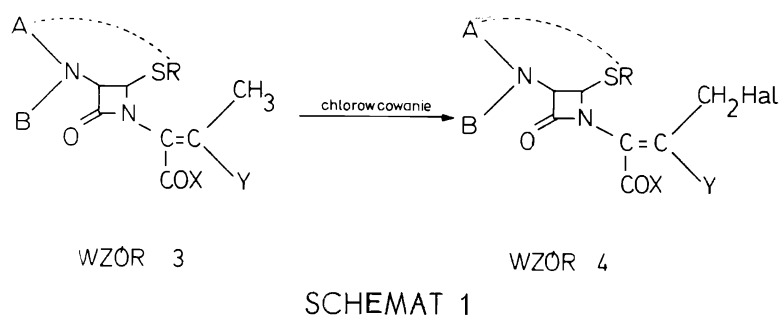
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję przeprowadza się w rozpuszczalniku chlorowcowęglowodorowym lub nitrowęglowodorowym.

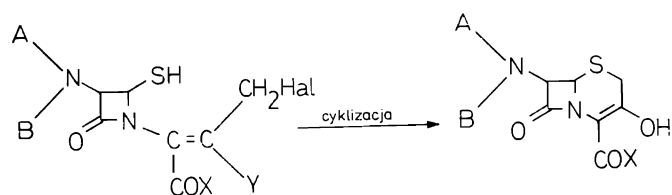


WZOR 1



WZOR 2

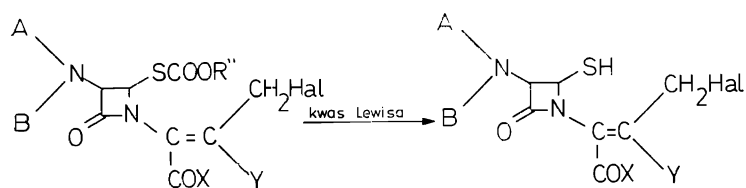




WZOR 1

WZOR 5

SCHEMAT 3



WZOR 2

WZOR 1

SCHEMAT 4