

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90209

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 12.03.71 (P. 152 558)

Pierwszeństwo: 16.02.71 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1977

MKP

C07d 99/24

Int. Cl.²

C07D 501/60



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowego kwasu 7 β -/D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-/hydroksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksylowego-4 albo jego soli

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego kwasu 7 β -/D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-/hydroksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksylowego-4 o wzorze 1 albo jego soli.

Związki te mają właściwości antybiotyczne i są aktywne w stosunku do bakterii Gram-ujemnych i Gram dodatnich. Są one spokrewnione ze związkami szeregu cefalosporyn, ale w odróżnieniu od cefalosporyny C, która w pozycji 7 ma jedynie grupę D-5-amino-5-karboksywaleroamidową, mają w tej pozycji również grupę metoksylową.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się traktując dwueter kwasu 7 β -/D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-/karbamoiloksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksylowego-4, w którym grupa aminowa w pozycji 5 jest zabezpieczona, halogenkiem nitrozyłu, korzystnie chlorkiem nitrozyłu, w odpowiednim rozpuszczalniku np. w chlorku metylenu. Otrzymany dwueter kwasu 7 β -/D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-/hydroksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksylowego-4 poddaje się katalitycznemu uwodornieniu w celu odszczepienia grup estrowych, po czym w otrzymanym aminokwasie odszczepia się grupę zabezpieczającą grupę aminową w pozycji 5 i otrzymany kwas 7 β -/D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-/hydroksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksylowego-4 ewentualnie przeprowadza w sól. Przebieg tego procesu przedstawia schemat 1, przy czym we wzorach 2 i 3 występujących w tym schemacie R¹ i R² oznaczają atomy wodoru lub rodniki fenylowe, a grupa aminowa w pozycji 5 jest zabezpieczona przez wytworzenie grupy ftalimidowej ale do zabezpieczenia można też korzystnie stosować np. azydek III-rzęd. butoksyłu albo halogenki trójklorowcoetoksykarbonylu, np. chlorek trójkloroetoksykarbonylu.

Reakcję uwodorniania prowadzi się w sposób analogiczny do znanych, korzystnie stosując pallad jako katalizator. Odszczepianie grupy zabezpieczającej grupę aminową w pozycji 5 prowadzi się korzystnie za pomocą wodzianu hydrazyny, przy czym jeżeli prowadzi się reakcję w obecności zasady, wówczas otrzymuje się związek o wzorze 1 w postaci soli.

Stosowany zgodnie z wynalazkiem jako produkt wyjściowy dwueter kwasu 7 β -/D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-/karbamoiloksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksylowego-4, w którym grupa aminowa w pozycji 5 jest zabezpieczona, wytwarza się z kwasu 7 β -/D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-/karbamoiloksymetylo/-7-

metoksycefemo-3-karboksyowego-4 przez zabezpieczanie grupy aminowej w pozycji 5 i następnie estryfikację. Jako środek estryfikujący stosuje się korzystnie fenyldwuazometan lub dwufenyldwuazometan. Przebieg tego procesu przedstawia schemat 2. We wzorach występujących w tym schemacie R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie. W schemacie tym grupa aminowa w pozycji 5 jest zabezpieczona przez wytworzenie grupy ftalimidowej.

Kwas 7 β -D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-karbomoiloksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksyowego-4 wytwarza się na drodze fermentacji, w sposób podany w opisie patentowym nr 82 903.

Kwas wytworzony sposobem według wanalazku ewentualnie przeprowadza się w sole, korzystnie z metalami alkalicznymi, metalami ziem alkalicznych albo z pierwszo-, drugo-, lub trzeciorzędowymi aminami, takimi jak monoalkiloaminy, dwualkiloaminy albo trójkalkiloaminy, a także z niższymi alkanoloaminami, dwualkanoloaminami, alkilenodwuaminami, N,N-dwuaryloalkiloalkilenodwuaminami, aryloalkiloaminami, N,N-dwualkiloaminoalkanolami, niższymi kwasami amino-, poliamino- i guanidynoalkanowymi oraz z aminami heterocyklicznymi. Przykładami takich soli są sole sodowe, potasowe, wapniowe i sole z aminami takimi jak trójmetyloamina, trójetyloamina, piperydyna, morfolina, chinina, lizyna, protamina, arginina, prokaina, etanolamina, morfina, benzyloamina, etylenodwuamina, N,N-dwubenzyletylonodwuamina, dwuetanolamina, piperazyna, dwumetyloaminoetanol, 2-amino-2-metylopropanol-1, teofilina itp. Sole te można stosować jako środki farmakologiczne. Wytwarza się je znanymi sposobami, przy czym można też wytwarzać sole mieszane zawierające 2 różne kationy. Z soli można uwalniać kwas o wzorze 1 lub przeprowadzać je w sole zawierające inne kationy.

Przykład.

A. 0,5 g estru dwubenzylowego kwasu 7 β -D-5-ftaloiloamino-5-karboksywaleroamido/-3-karbomoiloksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksyowego-4 rozpuszcza się w 5 ml oczyszczonego dioksanu zawierającego 1,5 równoważnika pirydyny. Do otrzymanego roztworu dodaje się roztwór 1,3 równoważnika chlorku nitrozyłu w chlorku metylenu i miesza w lodowatej kąpeli w ciągu 1 godziny, otrzymując roztwór estru dwubenzylowego kwasu 7 β -D-5-ftaloiloamino-5-karboksywaleroamido/-3-hydroksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksyowego-4, który bezpośrednio stosuje się do dalszej fazy procesu.

B. Do roztworu estru otrzymanego w sposób opisany w ustępie A dodaje się 0,5 g 10% palladu na węglu i 0,5 ml lodowatego kwasu octowego i mieszając uwodornia mieszaninę w ciągu 2 godzin pod ciśnieniem 2,8 atm. Następnie odsąca się katalizator przez ziemię okrzemkową, z przesącza odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, rozpuszcza pozostałość w chlorku metylenu i ekstrahuje 5% roztworem wodorowęglanu sodowego. Wyciąg zakwasza się kwasem siarkowym do wartości pH 2 i ekstrahuje octanem etylu, suszy wyciąg i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując sól dwusodową kwasu 7 β -D-ftaloiloamino-5-karboksywaleroamido/-3-hydroksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksyowego-4.

C. Sól otrzymaną w sposób opisany w ustępie B rozpuszcza się w wodzie, dodaje 1 równoważnik wodzianu hydrazyny i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej, po czym estrahuje octanem etylu i liofilizuje, otrzymując sól dwusodową kwasu 7 β -D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-hydroksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksyowego-4.

Ester dwubenzylowy, stosowany w tym przykładzie jako produkt wyjściowy, wytwarza się w następujący sposób.

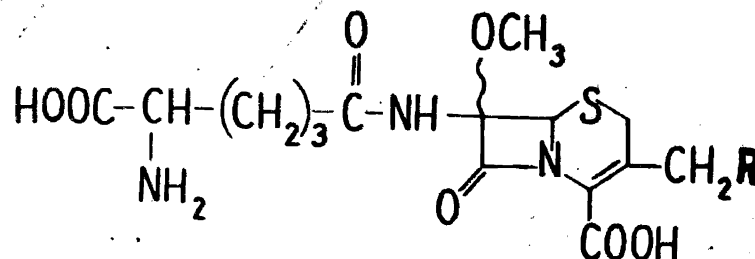
a) 2,005 g (4,27 milimola) kwasu 7 β -D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-karbomoiloksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksyowego-4 rozpuszcza się w 26 ml 10% roztworu wodnego K_2HPO_4 , przesącza i osad przemywa 2 ml 10% roztworu wodnego K_2HPO_4 . Do przesącza dodaje się 10 ml acetonu, przy czym roztwór o wartości pH 8,45 nieco mętnieje.

Wartość pH tego roztworu doprowadza się za pomocą 50% roztworu wodnego K_3PO_4 do 9,18 i w ciągu 5 minut dodaje roztwór 1,492 (6,69 milimola) N-etoksykarbonyloftalimidu w 5,0 ml acetonu, po czym w ciągu 1,5 godziny utrzymuje się wartość pH mieszaniny 9,1 dodając 50% roztwór wodny K_3PO_4 . Następnie odparowuje się aceton, zakwasza 2,5 n kwasem solnym do wartości pH 2–2,5 i ekstrahuje 4 porcjami po 25 ml octanu etylu. Połączone wyciągi o barwie żółtej płucze się 25 ml wody, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 2,356 g produktu o konsystencji piany i barwie żółtej. Badania widma magnetycznego rezonansu jądrowego i metodę elektroforezy wykazują, że produkt stanowi kwas 7 β -D-5-ftaloiloamino-5-karboksywaleroamido/-3-karbomoiloksymetylo/-7-metoksycefemo-2-karboksyowy-4.

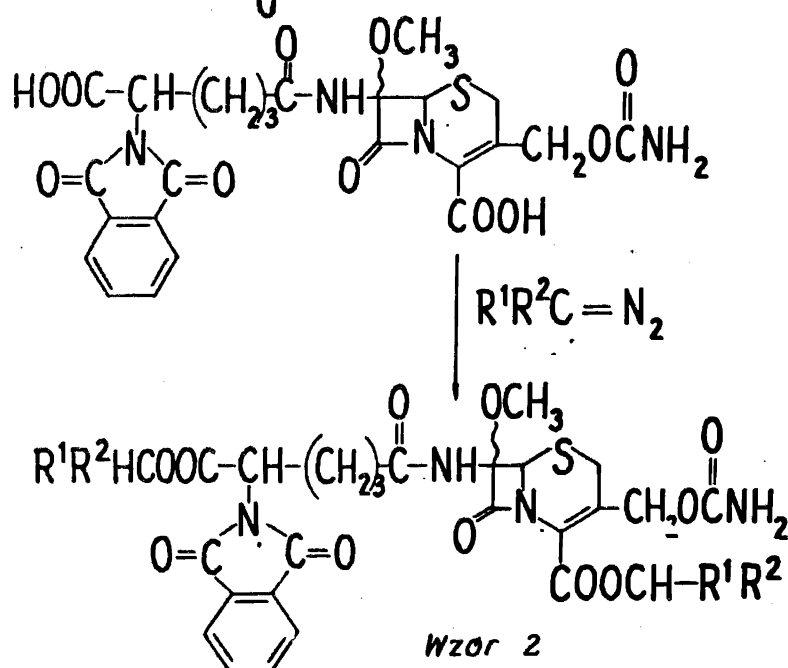
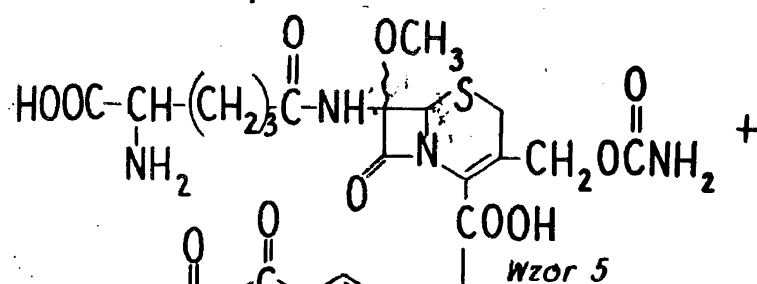
b) 0,653 g kwasu otrzymanego w sposób opisany w ustępie a) rozpuszcza się w metanolu i traktuje małym nadmiarem świeżo przygotowanego fenyldwuazometanu, po czym pozostawia na noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje, otrzymując 1,053 g estru dwubenzylowego kwasu 7 β -D-5-ftaloiloamino-5-karboksywaleroamido/-3-karbomoiloksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksyowego-4.

Zastrzeżenie patentowe

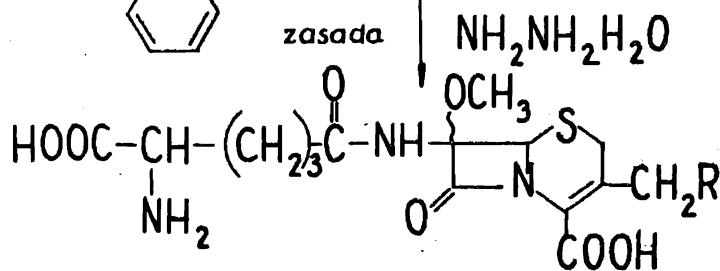
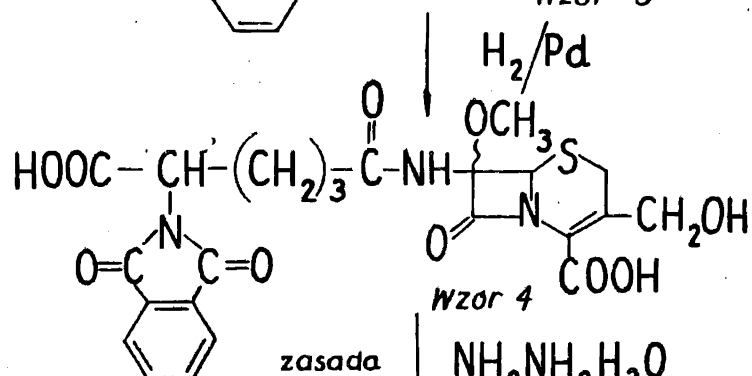
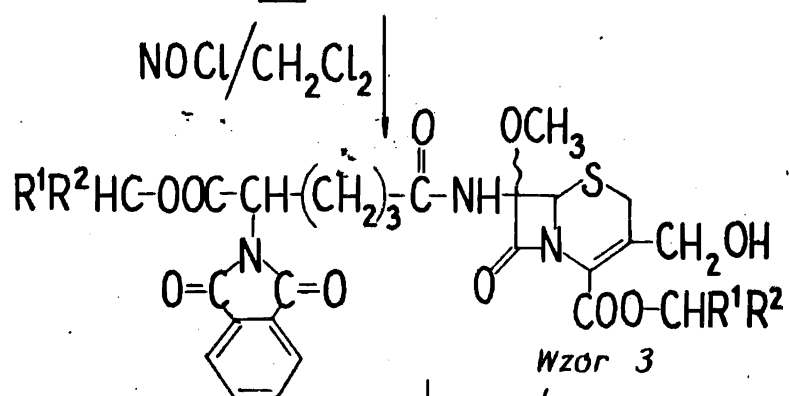
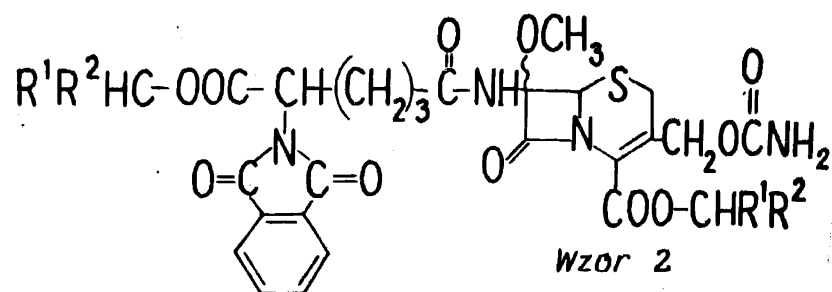
Sposób wytwarzania nowego kwasu 7 β -D-5-amino-5-karboksywaleroamido)-3-/hydroksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksyowego-4 o wzorze 1, albo soli tego kwasu, z n a m i e r n y t y m, że dwueter kwasu 7 β -D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-/karboamiloksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksyowego-4, w którym grupa 5-aminowa jest zabezpieczona, poddaje się reakcji z halogenkiem nitrozyłu, po czym otrzymany dwueter kwasu 7 β -D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-/hydroksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksyowego-4 poddaje się katalitycznemu uwodornieniu i reakcji odszczepiania grupy zabezpieczającej i ewentualnie przeprowadza otrzymany kwas 7 β -D-5-amino-5-karboksywaleroamido/-3-/hydroksymetylo/-7-metoksycefemo-3-karboksyowy-4, w sól tego kwasu.



Wzór 1



Wzór 2



Schemat 1