

URZĄD
PATENTOWY
PRLPatent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 05.IV.1967 (P 130 787)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowanc. 15.XII.1970

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d, 99/24

UKD

Właściciel patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnej
7- α -aminobenzyl-3-metylo-cefalosporyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnej 7- α -aminobenzyl-3-metylo-cefalosporyny o wzorze 1 oraz jej soli.

Według wynalazku kwas 7-aminocefalosporynowy lub jego sól poddaje się hydrogenolizie w obecności obojętnego rozpuszczalnika i metalu szlachetnego jako katalizatora, po czym otrzymany kwas 7-amino-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy acyluje się w znany sposób za pomocą czynnika acylującego zawierającego rodnik o wzorze 2.

Związek o wzorze 1 można następnie przeprowadzić w sole obojętne lub sole farmaceutycznie dopuszczalnego kwasu, albo też w sole z farmaceutycznie dopuszczalnym kationem. Odpowiednimi kationami są: sól, potas, amon lub podstawione grupy amoniowe na przykład prokaina, grupa trójmetyloamoniowa. Odpowiednimi kwasami są: kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, cytrynowy, trójchlorooctowy, tiocyjanowy i temu podobne. Związek o wzorze 1 i jego pochodne mogą występować w postaci optycznie czynnych związków, racematów lub mieszanin tychże.

Sposobem według wynalazku hydrogenolizę kwasu 7-aminocefalosporynowego prowadzi się za pomocą wodoru pod podwyższonym ciśnieniem w obecności platyny lub innego szlachetnego metalu jako katalizatora selektywnego uwodorniania. Korzystnie stosuje się pallad osadzony na siarczanie baru. Substancję wyjściową rozpuszcza się w wo-

2

dzie, etanolu, dwumetyloformamidzie, jednometylowym eterze glikolu etylenowego lub w innym obojętnym rozpuszczalniku lub też w ich mieszaninie z wodą, wprowadza się katalizator i mieszaninę poddaje uwodornieniu pod zwykłym lub podwyższonym ciśnieniem w pokojowej lub podwyższonej temperaturze na przykład około 20–100°C, aż do ustania absorpcji wodoru.

W tych warunkach następuje hydrogenoliza grupy acetoksylowej z wytworzeniem rodnika metylowego w położeniu 3. Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku słabo zasadowym (pH = 7,5–9), stosując nadmiar katalizatora.

W roztworach kwaśnych podwójne wiązanie Δ^3 ma tendencję do uwodornienia, podczas gdy w słabo zasadowych roztworach absorpcja wodoru ustaje po zakończeniu hydrogenolizy z tym, że podwójne wiązanie pozostaje niezredukowane.

W kwasie 7-amino-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowym otrzymanym w wyniku hydrogenolizy acyluje się następnie grupę aminową w położeniu 7 w znany sposób za pomocą N-chronionej hydroksyfenyloglicyny o aktywowanej grupie karboksylowej lub za pomocą chlorowodoru chlorku kwasowego N-chronionej hydroksyfenyloglicyny. Grupę karboksylową aktywuje się poprzez mieszaną bezwodnik, dwucykloheksylo-dwuimid, odczynnik Woodward'a i temu podobne.

Jako grupę ochronną dla N stosuje się grupę

karbo-III-rzęd.-butoksylową, karbo-III-rzęd.-butylomerkapto, karbobenzoksylową i temu podobne.

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku są chemicznie i metabolicznie bardziej trwałe niż analogiczne związki 3-acetoksymetylowe. Kwasy i sole wykazują w większym lub mniejszym stopniu zdolność niszczenia lub hamowania wzrostu wielu drobnoustrojów, do których należą gronkowce, paciorkowce i bakterie jelitowe.

Budowa związków otrzymywanych sposobem według wynalazku została sprawdzona drogą badania ich widm w podczerwieni, w ultrafiolecie oraz widm magnetycznego rezonansu jądrowego. Analizę prowadzi się korzystnie metodą Ford'a „Analytical Chemistry” 19, 1004 (1946), która polega na ilościowym określaniu połowy β -laktamu w cząsteczce przez reakcję z hydroksyloaminą. Ich moc antybiotyczną określa się wobec wzorcowych organizmów takich jak gronkowiec złocisty 209 P, metodami Higgensa i innych przez częściowe zmiany dyskowych płytek papierowych [„Antibiotics and Chemotherapy”, 3, 40—54 (1953). Loo i inni „Journal of Bacteriology”, 50, 701—709, (1945)].

Poniższy przykład objaśnia sposób według wynalazku.

Przykład. Nasycony roztwór wodny 7-aminocefalosporanianu sodu (1 mol = 276 g) rozcieńcza się wodą w stosunku 1:1, alkalizuje się nasyconym wodnym roztworem ortofosforanu dwusodowego i trójetyloaminą w stosunku molowym 1:1 i uwodornia w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem w obecności około 276 g katalizatora — 5% palladu osadzonego na siarczanie baru. Gdy absorpcja wodoru ustaje, mieszaninę zakwasza się kwasem siarkowym i przesącza w celu usunięcia katalizatora, stosując połączenie węgla aktywowanego, talku i ziemi okrzemkowej jako pomocniczy materiał filtracyjny. Do przesączu dodaje się wodny roztwór amoniaku, wytrącając kwas 7-amino-3-metylo-3-cefemo-4-karboksylowy, który odsącza się i przemawia wodnym roztworem acetonu.

Otrzymany kwas 7-amino-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy acyluje się następnie w następujący sposób: Do mieszaniny 1,0 g kwasu D-2-III-rzęd. butoksykarbonamido-2-(3-hydroksyfenilo)-octowego w 20 ml czterowodorofuranu, oziębionej do temperatury około -5°C dodaje się 0,38 g trójetyloaminy, a następnie 0,54 g chloromrówczanu izobutyłu. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 20

minut w celu wytworzenia się mieszanego bezwodnika.

Następnie sporządza się roztwór 1,0 g otrzymanego powyżej kwasu 7-amino-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowego w mieszaninie 10 ml wody i 10 ml czterowodorofuranu, którego wartość pH doprowadza się do 8, przez dodanie trójetyloaminy. Roztwór ten dodaje się do roztworu mieszanego bezwodnika poprzednio przygotowanego. Uzyskaną mieszaninę reakcyjną rozwarstwia się octanem etylu, a wartość pH mieszaniny ustala się na poziomie 2 za pomocą 6 n kwasu solnego.

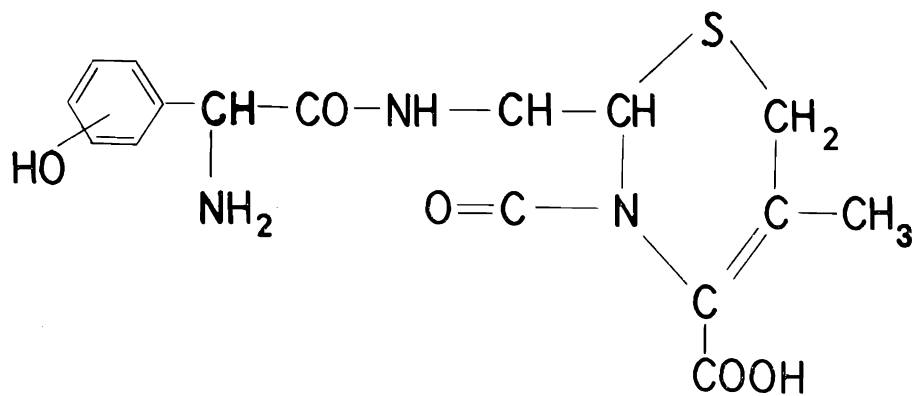
Warstwę octanu etylu oddziela się, suszy i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w eterze etylowym, po czym wytrąca się produkt przez dodanie nisko wrzącego ($60-70^{\circ}\text{C}$) rozpuszczalnika węglowodorowego. Otrzymuje się 1,24 g kwasu D-7 [2-III-rzęd, butoksykarbonamido-2-(3-hydroksyfenilo)-acetamido]-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowego. Budowę związku stwierdzono drogą analizy widmowej w ultrafiolecie [λ_{Max} 262 m μ ($\epsilon = 7700$)] i przez miareczkowanie (pozorny ciężar cząsteczkowy 473, obliczony 463 i wartość pK 12,6; 5,5). Następnie w znany sposób usuwa się grupę ochronną i otrzymuje 150 mg kwasu D-7-[2-(3-hydroksyfenilo)-2-aminoacetamido]-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowego, którego budowę stwierdzono drogą analizy widmowej w ultrafiolecie (λ_{Max} 264 ($\epsilon = 7100$) i drogą miareczkowania (pozorny ciężar cząsteczkowy 438, obliczony 363 i wartość pK 5,20; 7,25 i 12,65).

Zastrzeżenia patentowe

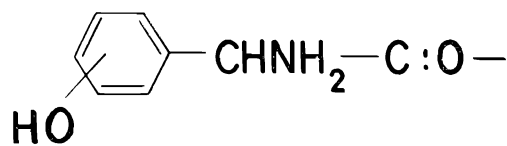
1. Sposób wytwarzania pochodnej 7- α -amino-benzylo-3-metylo-cefalosporyny o wzorze 1 i jej soli, **znamienny tym**, że kwas 7-aminocefalosporanowy lub jego sól poddaje się hydrogenolizie w obecności obojętnego rozpuszczalnika i metalu szlachetnego jako katalizatora, po czym otrzymany kwas 7-amino-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy acyluje się w znany sposób za pomocą czynnika acylującego zawierającego rodnik o wzorze 2.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się pallad osadzony na siarczanie baru.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że hydrogenolizę prowadzi się w podwyższonej temperaturze, korzystnie $20-100^{\circ}\text{C}$.



Wzór 1



Wzór 2