



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

242018
(11) (81)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 499/12
C 07 D 501/06

(22) Přihlášeno 02 07 84
(21) {PV 5132-84}

(40) Zveřejněno 22 03 85

(45) Vydáno 15 09 87

{75}

Autor vynálezu

NOVÁK LUDVÍK PhMr. RNDr. CSc.; MANDEL MARTIN ing., PRAHA

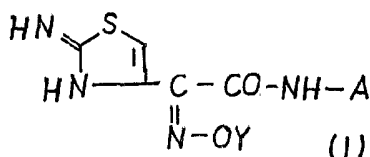
{54} Způsob výroby beta-laktamových antibiotik

1

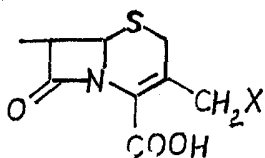
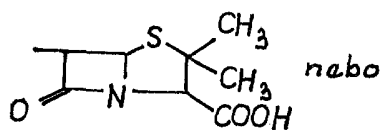
2

Řešení se týká nového výhodného způsobu výroby beta-laktamových antibiotik obecného vzorce I, a to acylací výchozích jádrových sloučenin obecného vzorce III, například kyseliny 6-aminopenicilanové, 7-aminodesacetoxycefalosporanové nebo 7-aminocefalosporanové syn-formou hydrochloridu 2-alkoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetylchloridu obecného vzorce IV. Ve srovnání se způsoby dosavadními je řešený způsob nejméně o dva stupně kratší, poněvadž odpadá zavádění a odstraňování skupiny chránící aminoskupinu v poloze 2 výchozího thiazolového derivátu obecného vzorce IV.

Vynález se týká způsobu výroby beta-laktamových antibiotik obecného vzorce I



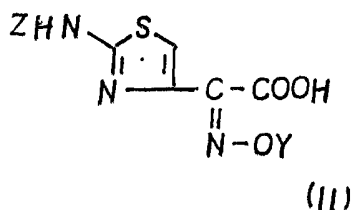
ve kterém Y značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, A zbytek



kde X je atom vodíku nebo acetoxyskupina, nebo jejich tautomerních forem.

Tato tzv. aminothiazolová beta-laktamová polosyntetická antibiotika představují velmi zajímavou skupinu, ve které bylo nalezeno a do praxe zavedeno několik sloučenin se širokým spektrem účinnosti, řazených vesměs do vyšších generací. Navíc byl aminothiazolový zbytek zaveden s úspěchem i do postranního řetězce monolaktamových antibiotik typu azthreonamu.

Doposud se beta-laktamová antibiotika obecného vzorce I připravují tak, že aminokyselina obecného vzorce



ve kterém Y značí totéž, co ve vzorci I a Z chránicí skupinu, převádí v reaktivní karboxylový derivát, kterým se potom acyluje sloučenina obecného vzorce III



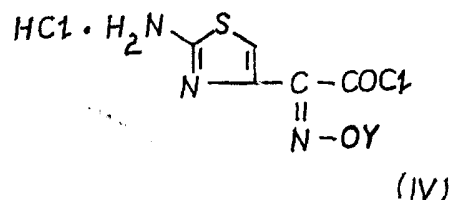
(III),

ve kterém A značí totéž co ve vzorci I.

Jak z uvedeného schématu vyplývá, je nutné nejprve chránit aminoskupinu v poloze 2 aminokyseliny obecného vzorce II. K

tomuto účelu byla použita například skupina benzylová, formylová, terc.butyloxykarbonylová nebo chloracetylová. Takto získaná antibiotika obsahují tedy chránicí skupinu, kterou je nutno na konci syntézy opět odstranit. Tím se schémata všech syntéz aminothiazolových antibiotik prodlužují nejméně o dva nepříjemné a ztrátové reakční stupně. Jako příklad takového komplikovaného postupu lze uvést přípravu kyseliny 6-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]penicilanové (DOS 2 826 482).

Uvedené nedostatky a nevýhody odstraňuje způsob výroby beta-laktamových antibiotik obecného vzorce I podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém Y značí totéž co ve vzorci I, uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

ve kterém A značí totéž co ve vzorci I.

Sloučenina obecného vzorce IV představuje při syntéze beta-laktamových antibiotik novou velice výhodnou výchozí látku; je to syn-forma hydrochloridu 2-metoxymino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetylchloridu [čs. autorské osvědčení č. 238 950], již lze přímo acylovat například kyselinu 6-aminopenicilanovou (6-APK), 7-aminodesacetoxycfalosporanovou (7-ADCK), 7-aminocfalosporanovou a jejich deriváty, a to přímo za vzniku žádaných antibiotik, aniž by bylo zapotřebí zavádět a odstraňovat chránicí skupiny.

Výhodný způsob acylace podle vynálezu spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce III nejprve v netečném rozpouštědle například methylenchloridu, převede v příslušný silylderivát, ten se v přítomnosti činidla vázajícího chlorovodík, kterým může být vedle obvyklých činidel typu dimehtylanilinu i látka typu močoviny, acetamidu apod. [vzniklá v reakční směsi během silylace látek obecného vzorce H₂NA].

Získané antibiotikum se po skončení reakci izoluje běžným způsobem. V některých případech je izolace navíc usnadněna tím, že z reakčního prostředí krystaluje velice čistý hydrochlorid disilylderivátu antibiotika, který se snadno izoluje a rozloží na žádané antibiotikum.

Následující příklady provedení způsob podle vynálezu blíže ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

Kyselina 6-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-penicilanová a její sodná sůl.

K suspenzi 10,0 g kyseliny 6-aminopenicilanové ve 100 ml methylenchloridu se přidá 8,0 g hexamethyldisilazanu a 4 kapky konc. kyseliny sírové. Reakční směs se zahřívá po dobu 6 hodin k varu pod zpětným chladičem, opatřeným chlorkalciovým uzávěrem. Vzniklý kalný roztok se přefiltruje přes křemelinu. K filtrátu se přidá 6,0 g dimethylanilinu a ochladí se na -30°C . Přidá se 12,5 g syn-formy hydrochloridu 2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-acetylchloridu a reakční směs se bez chlazení míchá 20 minut. Nejprve vznikne čirý roztok, ze kterého začne krystalovat hydrochlorid disilylderivátu konečného produktu. Míchá se ještě 30 minut, ochladí se ledovou vodou, zředí se 50 ml bezvodého benzenu, vyloučené krystaly se odsají a promyjí bezvodým etherem. Takto získaný disilylderivát se suspenduje v 80 ml vody, pH se upraví na 3, vyloučené krystaly se odsají, promyjí 2 $\times$ 100 ml vody, 15 ml ethanolu a 100 ml etheru. Vysuší se ve vakuu při 40°C . Získá se 16,6 g titulní kyseliny s t. t. 193°C (rozklad), která po překrystalování taje při 212°C (rozklad). Hodnoty spektra NMR souhlasí s údaji v literatuře (DOS 28 26 482).

Příprava sodné soli:

3,0 g předchozí nekrystalované kyseliny se rozpustí v 15 ml isopropylalkoholu a přidá se 1,3 g 41,4% roztoku alfa-ethylkapronátu sodného v butanolu, který byl zředěn 15 ml isopropylalkoholu. Vyloučí se žádaná sodná sůl, která se po 1 hodině stání odsaje, promyje 50 ml isopropylalkoholu a 30 ml etheru. Po vysušení se získá 2,7 g krystalické sodné soli. Tuto sůl lze ještě přechistit rozvařením v malém množství isopropylalkoholu.

Příklad 2

Kyselina 3-methyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-cef-3-em-4-karboxylová a její sodná sůl.

K suspenzi 10,0 g kyseliny 7-aminodesacetoxycefalosporanové ve 180 ml bezvodého methylenchloridu se přidá 8,5 g hexamethyldisilazanu, 4 kapky konc. kyseliny sírové a reakční směs se zahřívá 8 hodin k varu pod zpětným chladičem s chlorkalcio-

vým uzávěrem. Vzniklý kalný roztok se přefiltruje přes křemelinu, k filtrátu se přidá 5,9 g dimethylanilinu a ochladí se na -30°C stupňů Celsia. Za míchání se přidá 12,5 g předchozího hydrochloridu chloridu a reakční směs se bez chlazení míchá 15 minut. Vyloučí se krystalický hydrochlorid disilylderivátu. Po dalších 30 min míchání se vyloučené krystaly odsají, promyjí 50 ml methylenchloridu a etherem, vysuší ve vakuu při 40°C . Výtěžek 18,5 g. Suspenze 6,0 g tohoto produktu ve 100 ml vody se upraví na hodnotu pH 3,5, vyloučený produkt se odsaje, promyje 100 ml vody a suší 24 hodin ve vakuu při teplotě okolo 40°C . Získá se 3,7 g titulní kyseliny. Hodnoty IČ a NMR spektra souhlasí s údaji v literatuře.

Příprava sodné soli

3,1 g předchozí kyseliny se rozmíchá ve 30 ml acetonu, za míchání se rozpustí přídavkem 5 ml dimethylformamidu, získaný roztok se odbarví aktivním uhlím, vysuší síranem hořečnatým, odsaje se přes vrstvu křemelinu, která se promyje malým množstvím acetonu. K filtrátu se za míchání přidají 3,2 g 41,4% roztoku alfa-ethylkapronátu sodného v butanolu, zředěného 20 ml acetonu. Po 10 minutách míchání se vyloučená látka odsaje, promyje 2 $\times$ 10 ml acetonu a vysuší ve vakuu. Výtěžek 3,0 g sodné soli o obsahu 97 %. Hodnoty IČ a NMR spektra souhlasí s údaji v literatuře.

Toto antibiotikum bylo připraveno již dříve, ovšem s nutností zavádět a odstraňovat chránící skupiny.

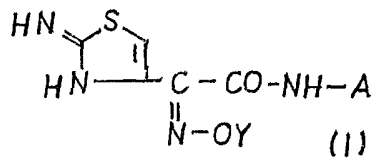
Příklad 3

Kyselina 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-cef-3-em-4-karboxylová

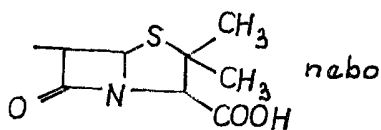
K suspenzi 2,56 g kyseliny 7-aminocetalo-
sporanové ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 5,4 ml N,O-bis-trimethylsilylacetamidu, po 5 minut míchání vznikne čirý roztok, který se ochladí na -20°C . Potom se přidá 2,8 g předchozího hydrochloridu chloridu, chlazení se přeruší, vzniklý roztok se po 15 minutách opět ochladí na -10°C a přidají se 2 ml methanolu. K vyloučené pevné látce se přidá 30 ml vody, hodnota pH se upraví roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného na 6,5 a vzniklý roztok se zlyofilizuje. Získá se surová sodná sůl téměř v kvantitativním měřítku. Část byla rozpuštěna v malém množství vody, pH upraveno na 3. Vyloučená pevná kyselina při srovnání s autentickým preparátem poskytuje odpovídající hodnoty jak NMR spektra, tak při chromatografii na tenké vrstvě ve třech soustavách.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

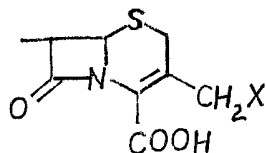
1. Způsob výroby beta-laktamových antibiotik obecného vzorce I



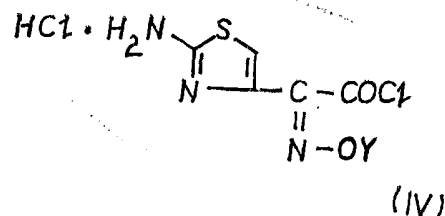
ve kterém Y značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, A zbytek



nebo



kde X je atom vodíku nebo acetoxyskupina, nebo jejich tautomerních forem, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém Y značí totéž co ve vzorci I, uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

ve kterém A značí totéž co ve vzorci I.