

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 86945

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 23.03.74 (P. 169781)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.75

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1978

MKP C07d 99/24

**Int. Cl.² C07D 501/10//
A61K 31/545**

CLYTELNIA

Urząd Patentowy
Państwa Polskiej Ludowej

Twórcy wynalazku: Jerzy Mikołajczyk, Bartłomiej Grabowski, Maciej Domaradzki,
Jerzy Cieślak

Uprawniony z patentu : Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania kwasów 7-acyloamidodezacetoksycefalosporanowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasów 7-acyloamidodezacetoksycefalosporanowych, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik taki, jaki występuje w naturalnych i półsyntetycznych penicylinach i cefalosporynach, taki jak benzyłowy, fenoksymetyłowy, tiofeno-2-metyłowy, 2-etoksynaftylowy, fenyłowy, heksyłowy, 2,5-dwumetoksyfenyłowy, α -aminobenzyłowy, α -amino-p-hydroksybenzyłowy, α -aminoheksadienylometyłowy, α -karboksybenzyłowy i inne, na drodze przemiany 1-tlenków penicylin, zwanych dalej sulfotlenkami, o wzorze ogólnym 2, w którym R ma powyżej podane znaczenie, przy czym jeśli R oznacza rodnik, w którym występuje grupa aminowa, hydroksylowa, lub karboksylowa grupy te są podstawione odpowiednimi grupami ochronnymi, w związku cefalosporynowe.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą znajdować zastosowanie jako środki przeciwbakteryjne w zwalczaniu zakażeń wywoływanych u ludzi i zwierząt przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne oraz są cennymi półproduktami co wytwarzania półsyntetycznych cefalosporyn.

Przekształcenie układu penicylin w układ cefalosporyn jest przedmiotem wielu publikacji i zgłoszeń patentowych. We wszystkich jednak niemal pracach, na przykład w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych nr nr 3 275 626 i 3 507 861 lub brytyjskich opisach patentowych nr nr 1 204 394 i 1 204 972 podkreślana jest konieczność ochrony grupy karboksylowej w pozycji 3 wyjściowego sulfotlenku penicyliny. Ma to na celu przeciwdziałanie dekarboksylacji, która obniża w sposób zasadniczy wydajność procesu.

Konieczność ochrony grupy karboksylowej w wyjściowych sulfotlenkach penicylin komplikuje oczywiście proces i tym samym obniża wydajność końcową, na skutek wprowadzania dwóch dodatkowych operacji, estryfikacji sulfotlenków penicylin oraz następnie odszczepianie ochronnej grupy estrowej w otrzymywanych w wyniku transformacji estrach kwasów 7-acyloamidodezacetoksycefalosporanowych.

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest nowy, wydajny sposób przekształcania penicylin w cefalosporyny, polegający na ogrzewaniu sulfotlenków penicylin w obojętnych rozpuszczalnikach organicznych, w obecności związków aromatycznych zawierających podstawniki obniżające gęstość elektronową w pierścieniu, w którym

tym samym zostaje wyraźnie zaznaczony ładunek dodatni. Stwierdzono bowiem, że czynnikiem katalizującym reakcję przemiany pięciocząłowego pierścienia tiazolidynowego w sześciocząłowy pierścień dwuhydrotiazyny, może być nie tylko, jak to dotychczas przyjmowano, proton pochodzący z kwasu nieorganicznego lub organicznego albo kwasu protonowego, ale również związek o charakterze kationu organicznego.

Znanych jest wiele związków o wyraźnie zaznaczonym ładunku dodatnim, które mogą znaleźć zastosowanie w sposobie według wynalazku. Należą do nich przede wszystkim związki aromatyczne, zawierające podstawniki obniżające gęstość elektronową w pierścieniu, przy czym podstawniki te mogą być takie same lub różne.

Pierwszą grupę tego rodzaju związków reprezentują związki aromatyczne zawierające jako podstawniki atomy chlorowca, na przykład chloru lub bromu. Należą do nich między innymi sześćfluorobenzen, czterochlorobenzeny, tróchlorobenzeny, trójbromobenzeny i podobne.

Drugim typem podstawnika może być grupa nitrowa. Do związków zawierających grupę nitrową, które mogą być stosowane w sposobie według wynalazku należą na przykład 1-fluoro-2,4-dwunitrobenzen, 1-chloro-2,4-dwunitrobenzen-1-bromo-2,4-dwunitrobenzen i podobne.

Trzecim wreszcie typem podstawnika jest grupa o wzorze $-CX_3$, w którym X oznacza atom chlorowca, na przykład chloru, fluoru, bromu. Z tej grupy można wymienić takie związki jak trójfluorometylobenzen, 1-trójfluorometylo-3-nitrobenzen, 1-trójfluorometylo-3-chlorobenzen, 1-tróchlorometylo-3-nitrobenzen i podobne.

Również inne związki aromatyczne, na przykład podstawione w pierścieniu grupą o wzorze $-SO_3R$, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla, mogą być stosowane w sposobie według wynalazku.

Reakcję transformacji prowadzi się ogrzewając sulfotlenek odpowiedniej penicyliny w postaci wolnego kwasu, w niereagującym z substratami i produktami reakcji, rozpuszczalniku organicznym lub w mieszaninie wybranych rozpuszczalników. Do korzystnych rozpuszczalników należą estry kwasów alifatycznych, takie jak octan n-propylu, octan n-butyłu, octan izobutyłu, octan II-rz.-butylu i podobne; ketony, takie jak keton metylowoizobutyłowy, metylowo-n-propylowy, etylowo-n-butyłowy i inne; etery i dwueter, np. dioksan, eter dwu-n-butyłowy, 1,2-dwumetoksyetan itp.; węglowodory aromatyczne, takie jak toluen lub ksyleny oraz trzeczorzędowe amidy, takie jak dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, N-alkilopiperydon, N-alkilopiraldon i podobne, albo też odpowiednie mieszaniny wymienionych wyżej rozpuszczalników.

Procesy transformacji prowadzi się w temperaturze od około 80°C do około 170°C , korzystnie w temperaturze wrzenia wybranego rozpuszczalnika, szczególnie zaś w zakresie temperatur $100-140^\circ\text{C}$.

Czas potrzebny do całkowitej przemiany penicyliny w cefalosporynę zależy od rodzaju użytego sulfotlenku penicyliny, rodzaju zastosowanego rozpuszczalnika oraz typu katalizatora. Na ogół proces zachodzi w ciągu 45-120 minut, najczęściej w ciągu 1 godziny. Dla poszczególnych katalizatorów, rozpuszczalników i wyjściowych sulfotlenków penicylin czas prowadzenia procesu określa się na podstawie chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym. Reakcję uznaje się za zakończoną, gdy na chromatogramie obserwuje się całkowity lub prawie całkowity zanik substratu.

Proces transformacji prowadzi się w warunkach bezwodnych, stosując dobrze wysuszone reagenty i rozpuszczalniki. Wodę wydzielającą się podczas reakcji usuwa się stosując którąkolwiek ze znanych metod, na przykład oddestylowywanie azeotropowe lub suszenie za pomocą obojętnych w warunkach reakcji środków suszących takich jak na przykład sita molekularne.

Ilość stosowanego w charakterze katalizatora związku aromatycznego może się zmieniać w dosyć szerokich granicach i jest ustalana każdorazowo doświadczalnie w zależności od rodzaju użytego związku, typu sulfotlenku penicyliny i warunków prowadzenia procesu. Na ogół katalizator stosuje się w ilości od 0,1 do 1,0 mola na 1 mol sulfotlenku penicyliny, korzystnie od 0,3 do 0,8 mola.

Jeśli procesowi powiększenia pierścienia poddaje się sulfotlenek penicyliny posiadającej w łańcuchu bocznym reaktywny podstawnik taki jak grupa aminowa lub karboksylowa, to znaczy R we wzorach 1 i 2 oznacza na przykład rodnik α -aminobenzylowy, α -karboksybenzylowy i podobne, podstawnik ten ochrania się znany sposób.

Związki o wzorze ogólnym 1, uzyskane sposobem według wynalazku, można po oczyszczeniu stosować bezpośrednio jako substancje czynne do sporządzania kompozycji farmaceutycznych. Można je również przeprowadzać w inne związki cefalosporynowe na drodze wymiany grupy acylowej łańcucha bocznego na inną jak również poprzez wymianę atomu wodoru w grupie metylowej w pozycji 3 na inne podstawniki, stosując znane i opisane sposoby.

Zawartość kwasu 7-acyloamidodezacetoksycefalosporanowego w produktach transformacji oznaczano przystosowując do tego celu metodę oznaczania penicylin i cefalosporyn, opisaną przez J.F.Alicino w Anal.-Chem. 33, 648/1961. Przebieg reakcji transformacji i jednorodność otrzymywanych produktów kontrolowano

metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, stosując do rozwijania układ składający się z n-butanolu, etanolu, acetonu i wody (4 : 1 : 4 : 1).

Podane poniżej przykłady służą jedynie do ilustracji wynalazku i nie obejmują wszystkich możliwych substancji wyjściowych i wszystkich katalizatorów, co jednak nie ogranicza zakresu stosowania sposobu.

Przykład I. 7,5 g (4 milimola) sulfotlenku penicyliny fenoksymetylowej, 0,3 g (1 milimol) 1-chloro-2,4-dwunitrobenzenu, 15 ml dwumetyloacetamidu oraz 150 ml izobutyłu ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze około 140°C, w kolbie trójszyjnej o pojemności 250 ml zaopatrzonej w termometr, nasadkę azeotropową i chłodnicę zwrotną, w ciągu 60 minut. Przebieg reakcji kontroluje się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej, przemywa trzykrotnie 75 ml wody a następnie ekstrahuje trzykrotnie 50 ml 1 n kwaśnego węgla sodowego. Połączone ekstrakty węglanowe przemywa się 5-krotnie 50 ml octanu etylu i 50 ml eteru etylowego. Resztki rozpuszczalników organicznych usuwa się odparowując pod zmniejszonym ciśnieniem lub przepuszczając przez roztwór strumień powietrza albo azotu.

Ekstrakt węglanowy rozcieńcza się 2 objętościami wody a następnie, po ochłodzeniu do temperatury około 5°C, zakwasza do pH 2,5-3,0 za pomocą 2n kwasu siarkowego, podczas energicznego mieszania. Zawiesinę wytrąconego osadu miesza się w ciągu 15 minut, sączy i osad przemywa na sączku wodą, aż do uzyskania odczynu obojętnego. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, nad pięciotlenkiem fosforu, otrzymuje się 4,65 g surowego produktu zawierającego 78,7% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 52,2%.

Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego odpowiadają strukturze pożądanego produktu.

Do celów analitycznych próbkę surowego kwasu przeprowadza się w sól dwubenzylloaminową stosując następujące postępowanie: 3,4 g produktu transformacji rozpuszcza się w 10 ml metanolu i dodaje 1,9 ml dwubenzylloaminy i pozostawia w temperaturze około -10°C do krystalizacji. Otrzymuje się 2,1 g soli dwubenzylloaminowej kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego o temperaturze topnienia 136-138°C i widmie w podczerwieni odpowiadającym pożądaną strukturze.

Przykład II. Powtarza się postępowanie z przykładu I, stosując 4,5 g (12 milimoli) sulfotlenku penicyliny V, 1,2 g (6 milimoli) 1-chloro-2,4-dwunitrobenzenu, 90 ml octanu izobutyłu i 9 ml dwumetyloacetamidu. Otrzymuje się 2,3 g produktu zawierającego 83,4% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 53,2%.

Przykład III. Powtarza się postępowanie z przykładu I stosując do reakcji 1,5 g (4 milimola) sulfotlenku penicyliny V, 0,2 g (1 milimol) 1-chloro-2,4-dwunitrobenzenu 30 ml anizolu oraz 3 ml dwumetyloacetamidu. Otrzymuje się 0,8 g produktu zawierającego 79,3% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność transformacji 52,9%.

Przykład IV. Powtarza się postępowanie z przykładu III stosując w miejsce anizolu 30 ml toluenu i prowadząc proces w temperaturze 125°C. Otrzymuje się 0,9 g produktu zawierającego 81,2% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 60,9%.

Przykład V. Powtarza się postępowanie z przykładu I stosując 4,5 g (12 milimoli) sulfotlenku penicyliny V, 0,6 g (3 milimola) 1-chloro-2,4-dwunitrobenzenu, 90 ml octanu izobutyłu oraz 9 ml dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 1,8 g produktu zawierającego 76,1% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu transformacji wynosi 38,1%.

Przykład VI. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, poddaje się transformacji 4,5 g (12 milimoli) sulfotlenku penicyliny V wobec 1,1 g (6 milimoli) 1-fluoro-2,4-dwunitrobenzenu w 90 ml octanu izobutyłu i 9 ml dwumetyloacetamidu. Otrzymuje się 3,1 g produktu zawierającego 86,1% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 74,1%.

Przykład VII. Stosując postępowanie opisane w przykładzie I i poddając transformacji 4,5 g (12 milimoli) sulfotlenku penicyliny V w obecności 0,6 g (około 3 milimole) sześćfluorobenzenu w 90 ml octanu izobutyłu i 9 ml dwumetyloacetamidu, otrzymuje się 2,0 g produktu zawierającego 88,1% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 48,9%.

Przykład VIII. Powtarza się postępowanie z przykładu VII stosując 1,1 g (6 milimoli) sześćfluorobenzenu. Otrzymuje się 2,2 g produktu zawierającego 76,1% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 46,5%.

Przykład IX. Postępując w sposób opisany w przykładzie I poddaje się procesowi transformacji 4,5 g (12 milimoli) sulfotlenku penicyliny V w obecności 0,95 g (3 milimoli) 1,3,5-trójbromobenzenu, w 90 ml octanu izobutyłu i 9 ml dwumetyloacetamidu. Otrzymuje się 1,8 g produktu zawierającego 82,6% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 41,3%.

Przykład X. Powtarza się postępowanie opisane w przykładzie IX ale stosuje 1,5 g (4 milimole) sulfotlenku penicyliny V, 0,3 g (1 milimol) 1,3,5-trójbromobenzenu, 30 ml octanu izobutyłu i 3 ml dwumetylotormamidu. Otrzymuje się 0,6 g produktu zawierającego 86,7% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 43,3%.

Przykład XI. Stosując postępowanie opisane w przykładzie I ale używając do reakcji 4,5 g (12 milimoli) sulfotlenku penicyliny V, 0,6 g (3 milimole) 1-trójkfluorometylo-3-nitrobenzenu, 90 ml octanu izobutyłu oraz 9 ml dwumetyloacetamidu, otrzymuje się 2,7 g produktu zawierającego 91,3% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 68,4%.

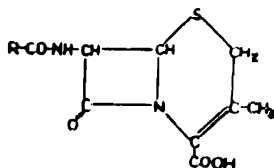
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasów 7-acetyloamidodezacetoksycefalosporanowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik występujący w penicylinach i cefalosporynach naturalnych i półsyntetycznych, taki jak benzyłowy, fenoksymetyłowy, tiofeno-2-metyłowy, 2-etoksynaftylowy, fenyłowy, heksylowy, 2,5-dwumetoksyfenylowy, α -aminobenzylowy, α -amino-p-hydroksybenzylowy, α -aminoheksadienylometyłowy, α -karboksybenzylowy i inne, z n a m i e n n y t y m, że 1-tlenek kwasu 6-acyloamidopenicylanowego o wzorze ogólnym 2, w którym R ma znaczenie podane powyżej, przy czym jeśli R oznacza rodnik w którym występuje grupa aminowa, hydroksylowa lub karboksylowa, grupy te są podstawione odpowiednimi grupami ochronnymi, ogrzewa się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym w obecności katalizatorów, którymi są pochodne benzenu zawierające podstawniki obniżające gęstość elektronową w pierścieniu, takie jak atomy chlorowca, grupy nitrowe, grupy o wzorze ogólnym $-CX_3$, w którym X oznacza atom chlorowca, przy czym wszystkie podstawniki X mogą być takie same lub różne, albo grupy o wzorze ogólnym $-SO_3 R$, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla, po czym otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej.

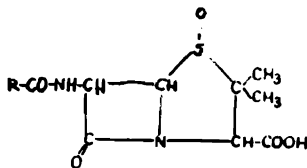
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że pochodne benzenu zawierające podstawniki obniżające gęstość elektronową w pierścieniu stosuje się w ilości od 0,1 do 1,0 mola, korzystnie od 0,3 do 0,8 mola na 1 mol 1-tlenku kwasu 6-acyloamidopenicylanowego o wzorze ogólnym 2.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako obojętne rozpuszczalniki organiczne stosuje się estry kwasów alifatycznych, takie jak octan n-propyłu, octan n-butyłu, octan izobutyłu, octan II-rz.-butyłu, ketony, takie jak keton metylowoetyłowy, metylowoizobutyłowy, metylowo-n-propylowy, etylowo-n-butyłowy, etery, takie jak dioksan, eter dwu-n-butyłowy, 1,2-dwumetoksyetan, anizol, węglowodory aromatyczne, takie jak toluen lub ksyleny, trzeciorzędowe amidy, takie jak dwumetyloacetamid, dwumetyloformamid, N-alkilopiperidon, N-alkilopirrolidon, albo mieszaniny wymienionych wyżej rozpuszczalników.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że proces prowadzi się w temperaturze 80–170°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.



Wzór 1



Wzór 2