

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195683
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 05 07 74
(21) (PV 4978-77)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 101/06

(40) Zveřejněno 31 03 79

(45) Vydáno 15 03 83

(72)
Autor vynálezu

TANAKA KUNIHICO, NAKAI YOSHIHARU,
KISHIMOTO TEIJI, TAKAI KEIJI, KAMIYA TAKASHI,
SAITO YOSHIHISA a TERAJI TSUTOMU, OSAKA (Japonsko)

(73)
Majitel patentu

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., OSAKA (Japonsko)

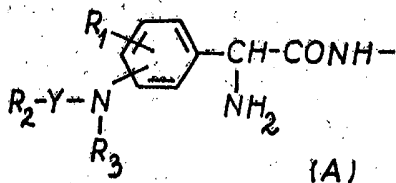
(54) Způsob výroby nových derivátů fenylglycinu

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových aminokyselin. Týká se zejména aminokyselin, které se hodí pro zavádění postranních řetězců do polohy 7 cefalosporinových antibiotik a způsobu jejich přípravy.

Až dosud byl vyroben velký počet cefalosporinových sloučenin. Jen několika málo z těchto sloučenin se však prakticky používá a neustále trvá potřeba nalézt nová, prakticky využitelná cefalosporinová antibiotika.

Po rozsáhlém studiu se nyní zjistilo, že cefalosporinové sloučeniny, které obsahují v poloze 7 acylaminoskupinu obecného vzorce A



kde

R₁ představuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

195683

2

R₂ představuje nižší C₁—C₆ alkylskupinu (například methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, pentylskupinu),

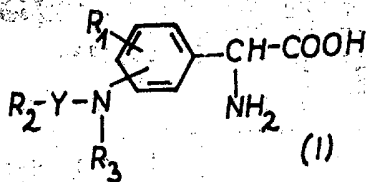
R₃ představuje vodík nebo C₁—C₆ alkanosulfoskupinu (například methansulfonyl-, ethansulfonylskupinu) a

Y představuje skupinu vzorce —SO₂—, nebo —NHSO₂—, přičemž R₃ představuje vodík, když Y znamená skupinu vzorce

—NHSO₂—,

vykazují silný antimikrobiální účinek proti široké paletě mikroorganismů, včetně gram-pozitivních a gramnegativních bakterií. Obzvláště pozoruhodné je, že v případě některých druhů patogenních mikroorganismů je jejich antimikrobiální účinnost vyšší než účinnost cefalexinu, který je jedním z dobře známých cefalosporinových antibiotik. Pozoruhodné je rovněž to, že když se orálně podají savcům, udržuje se jejich antibiotický účinek po dlouhou dobu na vysoké úrovni. Z toho důvodu jsou užitečné jako dlouhodobě působící antibiotika, která lze orálně podávat.

Aminokyseliny obecného vzorce 1, kterých se používá pro zavádění acylaminoskupiny obecného vzorce A do polohy 7 cefalosporinového jádra, lze znázornit obecným vzorcem I



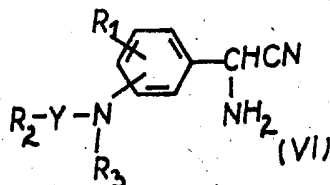
kde

R₁, R₂, R₃ a Y mají shora uvedený význam. Když symbol R₃ představuje nižší alkan-sulfonylskupinu, má význam skupiny vzorce R₂-Y-.

Předmětem vynálezu je způsob výroby aminokyselin obecného vzorce I a jejich derivátů.

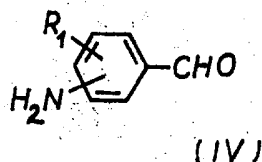
Pojmu „derivát“ se zde používá v širším slova smyslu. Pod „deriváty“ se zahrnují jakékoli modifikované formy aminokyselin obecného vzorce I, kterých se používá pro zvýšení reaktivity karboxylové skupiny (tzv. reaktivní deriváty), nebo kterých se používá k ochraně karboxylové skupiny a/nebo α-aminoskupiny těchto látek před vlivy některé reakce (tzv. chráněné deriváty). Jako příklady derivátů s obměněnou karboxylovou skupinou je možno uvést soli, estery, halogenidy, amidy, anhydridy atd. Jako příklady derivátů s obměněnou α-aminoskupinou lze uvést soli, acylaminosloučeniny, Schiffovy báze atd.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů fenylglycinu obecného vzorce I a jejich derivátů s obměněnou karboxyskupinou, například soli, vyznačený tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce VI



kde

R₁, R₂, R₃ a X mají shora uvedený význam. Sloučeniny obecného vzorce VI se mohou získat tak, že se nechá sloučenina obecného vzorce IV



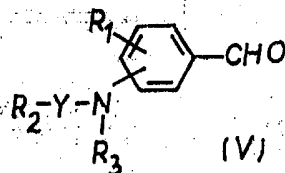
kde

R₁ má shora uvedený význam, reagovat s acylačním činidlem obecného vzorce III



kde

Z představuje halogen a R₂ a Y mají shora uvedený význam, pak se výsledný produkt obecného vzorce V



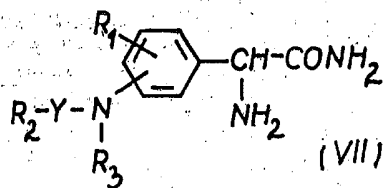
kde

R₁, R₂, R₃ a Y mají shora uvedený význam, nechá reagovat s kyanovodíkem v přítomnosti amoniaku za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce IV a acylačním činidlem obecného vzorce III se může jednoduše provádět tak, že se na sloučeninu obecného vzorce IV působí acylačním činidlem obecného vzorce III v inertním rozpouštědle (například vodě, dioxanu, tetrahydrofuranu, etheru), je-li to potřebné, popřípadě v přítomnosti zásady (např. pyridinu, triethylaminu, dimethylanilinu). Výchozí látka obecného vzorce IV je v některých případech dostupná obchodně v polymerní formě. Na reakci se jí může použít přímo v polymerní formě stejným způsobem, jako se používá monomerní látky.

Reakce sloučeniny obecného vzorce V s kyanovodíkem v přítomnosti amoniaku je tzv. Streckerova syntéza aminokyselin a může se provádět o sobě známým způsobem. Může se provádět například tak, že se na sloučeninu obecného vzorce V působí kyanidem alkalického kovu (například kyanidem sodným, kyanidem draselným) a halogenidem amonným (například chloridem amonným, bromidem amonným) ve vodném amoniaku.

Hydrolyza sloučeniny obecného vzorce VI podle vynálezu se může rovněž provádět o sobě známým způsobem, například tak, že se na sloučeninu obecného vzorce VI působí kyselinou (například kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou dusičnou a kyselinou sírovou) ve vodném prostředí. Když se reakce provádí za relativně ostrých podmínek, například za použití vyšší koncentrace kyselin a/nebo při vyšší teplotě, kyanoskupina se v jednom stupni hydrolyzuje na karboxyskupinu. Když se naproti tomu pracuje za poměrně mírných podmínek, například za použití nižší koncentrace kyseliny a/nebo při nižší teplotě, kyanoskupina se hydrolyzuje pouze na karbamoylskupinu, přičemž se jako hlavní produkt získá sloučenina obecného vzorce VII



kde

R_1 , R_2 , R_3 a Y mají shora uvedený význam.

V posledně jmenovaném případě se může karbamoylskupina snadno hydrolyzovat na karboxylovou skupinu postupem za ostřejších podmínek, jak bylo uvedeno shora. Hydrolyza se tedy může provádět ve dvou stupních.

Aminokyselina obecného vzorce I může být přítomna ve formě D-isomeru nebo L-isomeru nebo v racemické formě. Když se získá v racemické formě, může se racemát v libovolném stupni výroby štěpit. Tak například při výrobě aminokyseliny obecného vzorce I třístupňovým postupem, který zahrnuje acylaci sloučeniny obecného vzorce IV, reakci sloučeniny obecného vzorce V s kyanovodíkem a hydrolyzou sloučeniny obecného vzorce VI se získá konečný produkt obvykle ve formě racemické směsi. Štěpení racemátu se může provádět před hydrolyzou (tj. na sloučenině obecného vzorce VI) nebo až po hydrolyze, (tj. na sloučenině obecného vzorce I). Obvykle se však štěpení racemátu provádí po Ctreckerově syntéze před hydrolyzou, protože se dosáhne lepších výsledků.

Následující příklady slouží pro bližší ilustraci vynálezu, rozsah vynálezu však v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

(1)

3-Aminobenzaldehyd (v polymerní formě, obsah vody 3 % hmot., 5,16 g) a voda (3,3 ml) se přidají k tetrahydrofuranu (80 ml) a výsledná směs se ochladí na 5 až 10 °C. Přidá se pyridin (8,9 g) a pak se přikapává methansulfonylchlorid (11,45 g) při stejné teplotě po dobu patnácti minut. V míchání směsi se pokračuje tři a půl hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku, přidá se k ní 5% kyselina chlorovodíková (120 ml), ethylacetát (60 ml) a chlorid sodný. Sraženina se odfiltruje a překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 3-mesylaminobenzaldehyd (1,8 g) v krystalické formě o teplotě tání 142 až 144 °C. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje vodným nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z ethylacetátu a získá se stejný produkt jako

shora (4,36 g). Stejný produkt se získá též z ethylacetátového matečného louhu (0,83 gramů). Celkový výtěžek 6,99 g.

IC

(nujol) ν cm^{-1} :

3120, 1670, 1600, 1580, 1320, 1242, 1160, 1143, 997, 970, 890, 788, 753, 670.

NMR

(DMSO- d_6) δ ppm:

3,03 (3H, s),
7,4–7,8 (4H, m),
9,95 (1H, s),
10,07 (1H, široký s).

(2)

Ke směsi kyanidu sodného (2,18 g), chloridu amonného (2,19 g) a 28% vodného amoniaku (17 ml), ochlazené na 10 °C, se přidává 3-mesylaminobenzaldehyd (3,98 g) při 10 až 15 °C po dobu čtyř hodin za míchání. Přebytek amoniaku se odstraní při 15 °C za sníženého tlaku z reakční směsi, pH zbytku se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou upraví na pH 7 a zbytek se extrahuje pětkrát ethylacetátem (vždy 30 ml). Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (30 ml), vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se DL- α -amino- α -(3-mesylaminofenyl)acetonitril (4,19 g) ve formě oleje.

IC

(film) ν cm^{-1} :

3270, 1608, 1595, 1477, 1400, 1327, 1148, 972, 890, 795, 768, 697.

NMR

(DMSO- d_6) δ ppm:

3,00 (3H, s),
5,01 (1H, s),
7,0–7,7 (4H, m).

(3)

K DL- α -amino- α -(3-mesylaminofenyl)acetonitrilu (2,10 g) se přidá ledová kyselina octová (7 ml) a ke směsi se přidá kyselina L-(+)-vinná (1,56 g) ve formě jemného prášku. K výslednému roztoku se za míchání po částech přidá ethylacetát (4,7 ml) a v míchání při teplotě místnosti se pokračuje přes noc. Vysrážené krystaly se odfiltrují, promyjí po sobě směsí ethylacetátu a kyseliny octové a ethylacetátem a vysuší se. Získá se D- α -amino- α -(3-mesylaminofenyl)ace-

tonitril-L-(+)-tartrát (obsahující jednu molekulu kyseliny octové) (3,25 g), teplota tání 97 až 98 °C.

IČ

(nujol) ν cm⁻¹:

3220, 2670, 1735, 1692, 1593, 1542, 1520, 1422, 1405, 1310, 1262, 1237, 1220, 1165, 1133, 1070, 978, 903, 800, 782, 663, 602.

NMR

(D₂O-DCI) δ ppm:

3,12 (3H, s),
3,20 (3H, s),
4,78 (2H, s),
5,87 (1H, s),
7,3–7,7 (4H, m).

$[\alpha]_D = +31^\circ$ (1 N kyselina chlorovodíková, c=1).

(4)

Roztok D- α -amino- α -(3-mesyaminofenyl)-acetoni-tril-L-(+)-tertrátu (obsahující jednu molekulu kyseliny octové) 434 mg) ve 23,2 procentní kyselině chlorovodíkové (1,9 ml) se čtyři hodiny vaří pod zpětným chladičem. Kyselina chlorovodíková se odstraní za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá methanol (asi 5 ml). pH výsledného roztoku se methanolickým amoniakem nastaví na 6 a roztok se nechá stát přes noc v ledničce. Vysrážené krystaly se odfiltrují. Oddělené krystaly (132 mg) se rozpustí za horka ve vodě (0,5 ml), k roztoku se přidá methanol (2 ml) a výsledná směs se nechá stát přes noc v lednici. Vysrážené krystaly se odfiltrují a promyjí methanolem. Získá se D- α -(3-mesyaminofenyl)glycin (54,3 mg). Teplota tání 193 až 194 °C. (rozklad).

IČ

(nujol) ν cm⁻¹:

3230, 2720, 2550, 1610, 1508, 1400, 1330, 1310, 1260, 1145, 985, 783, 695, 662.

NMR

(D₂O-HCl) δ ppm:

2,20 (3H, s),
6,38 (1H, s),
7,3–7,7 (4H, m).

$[\alpha]_D = -100^\circ$ (1 N kyselina chlorovodíková, c=1).

(5)

K roztoku kyanidu sodného (čistota 90 %, 1,08 g) a chloridu amonného (čistota 98,5

procent, 1,18 g) v 30% vodném amoniaku (17 ml) se přidá při 15 °C m-mesyaminobenzaldehyd (1,99 g) a výsledná směs se čtyři a půl hodiny míchá při stejné teplotě. Přebytek amoniaku se oddestiluje při 35 °C za sníženého tlaku a pH výsledného roztoku se 10% kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 7. Směs se extrahuje čtyřikrát ethylacetátem (vždy 15 ml). Extrakt se promyje vodným nasyceným roztokem chloridu sodného a zkoncentruje za sníženého tlaku na asi 10 ml. Koncentrovaný roztok se extrahuje čtyřikrát 10% kyselinou chlorovodíkovou (vždy 5 ml). Extrakt se promyje ethylacetátem (5 ml), smísí s 35% kyselinou chlorovodíkovou (8,6 ml) a tři hodiny se vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se přečistí aktivním uhlím, zkoncentruje za sníženého tlaku, aby se odstranila kyselina chlorovodíková, smísí se s ethanolom (5 ml) a pak se za sníženého tlaku zkoncentruje do sucha. Zbytek se rozpustí v methanolu (20 ml) za zahřívání a pH roztoku se methanolickým amoniakem nastaví na 5. Vysrážené krystaly se nechají stát přes noc v lednici, pak se odfiltrují, promyjí methanolem a vysuší prosáváním. Výsledné krystaly (1,93 g) se za zahřívání rozpustí ve vodě (4 ml), k roztoku se přidá ethanol (8 ml) a výsledná směs se nechá stát přes noc v lednici. Vysrážené krystaly se odfiltrují a vysuší. Získá se D- α -(3-mesyaminofenyl)glycin (0,98 g).

IČ

(nujol) ν cm⁻¹:

3260, 1695, 1605, 1590, 1477, 1400, 1330, 1250, 1150, 973, 890, 790, 760.

NMR

(D₂O+DCI) δ ppm:

3,18 (3H, s),
5,38 (1H, s),
7,2–7,6 (4H, m).

Příklad 2

(1)

D- α -Amino- α -(3-mesyaminofenyl)acetoni-tril-L-(+)-tartrát (obsahující jednu molekulu kyseliny octové) (435 mg) se rozpustí v koncentrované kyselině chlorovodíkové (1,5 ml) a výsledný roztok se vaří pod zpětným chladičem. Z reakční směsi se oddestiluje kyselina chlorovodíková za sníženého tlaku. Zbytek se nanese na sloupec ionexové pryskyřice („Amberlite IR-120B“ typu H⁺, výrobek Rohm and Haas Co.) (10 ml). Sloupec se promývá vodou, až jsou promývací louhy neutrální. Pak se nechá kolonou protéci 7% vodný amoniak. Eluát se zachy-

cuje a pak se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se nechá vykristalovat z methanolu. Získá se D- α -(3-mesylaminofenyl)-glycín (220 mg) ve formě krystalů. Teplota tání 207 °C (rozklad).

$[\alpha]_D = -100^\circ$ (1 N kyselina chlorovodíková, $c=1$).

(2)

Do suspenze takto připraveného D- α -(3-mesylaminofenyl)glycínu (3,0 g) v bezvodém methanolu (60 ml), ochlazené ledovou vodou, se uvádí až do nasycení suchý chlorovodík. Výsledná směs se nechá čtyřicet hodin stát při 4 až 5 °C. Po oddestilování methanolu za sníženého tlaku se sraženina odfiltruje, vysuší za sníženého tlaku, promyje acetonem a opět vysuší. Získá se D- α -(3-mesylaminofenyl)glycínmethylesterhydrochlorid (obsahující 1/2 molekuly acetonu) (3,8 g).

NMR

(CD₃OD-D₂O) ν ppm:

2,16 (3H, s),
3,05 (3H, s),
3,81 (3H, s),
5,23 (1H, s),
7,16–7,5 (4H, m).

Příklad 3

Roztok D- α -amino- α -(3-mesylaminofenyl)-acetonitril-L-(+)-tartrátu (obsahujícího jednu molekulu kyseliny octové) (1,3 g) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (10 ml) se nechá jednu a půl hodiny stát při teplotě

tě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a pak se za vakua vysuší. Získaná žlutá viskózní pevná látka se promyje acetonem (10 ml) a oddělí. Získá se D- α -(3-mesylaminofenyl)glycínamidhydrochlorid (580 mg) ve formě nazelenalé bílého prášku. Teplota tání 236 až 240 °C.

IČ

(nujol) ν cm⁻¹:

3450–3350, 3240, 3180, 1695, 1605, 1590, 1150.

Příklad 4

K methanolickému roztoku nasycenému chlorovodíkem (10 ml) se přidá voda (1 kapka) a D- α -amino- α -(3-mesylaminofenyl)-acetonitril-L-(=)-tartrát (obsahující jednu molekulu kyseliny octové) (435 mg) a výsledná směs se jednu hodinu vaří pod zpětným chladičem.

Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku, přidá se voda (20 ml) a výsledný roztok se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Neutralizovaný roztok se pak extrahuje chloroformem. Chloroformový extrakt se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se D- α -(3-mesylaminofenyl)glycínmethylester (230 mg), teplota tání 101 až 153 °C.

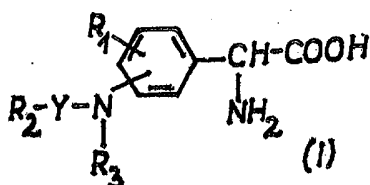
IČ

(nujol) ν cm⁻¹:

3370, 3300, 1740, 1605, 1590.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů fenylglycínu obecného vzorce I



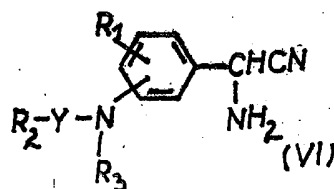
kde

R₁ představuje vodík nebo hydroxyskupinu,

R₂ představuje C₁–C₆ alkylskupinu,

R₃ představuje vodík nebo C₁–C₆ alkan-sulfonylskupinu a

Y představuje skupinu –SO₂– nebo –NH–SO₂–, přičemž R₃ představuje vodík, když Y znamená skupinu –NH–SO₂– a jejich derivátů s obměněnou karboxyskupinou, například soli, vyznačený tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce VI



kde

R₁, R₂, R₃ a Y mají shora uvedený význam.