



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.09.73 (P. 188409)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.10.77

Opis patentowy opublikowano: 29.09.1979

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
P. O. J. (Warszawa)

Int. Cl.²

C07D 501/10

//A61K 31/545

Twórcy wynalazku: Wojciech Gruszecki, Barbara Stefańska, Iwona
Barska, Edward Borowski

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania estrów cefalosporyn z α, α' -dwydroksyeterami

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania estrów cefalosporyn z α, α' — dwydroksyeterami o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza fenylo- lub fenoksyacetyl. Związki te mają charakter antybiotyków półsyntetycznych.

Znanych jest wiele estrów cefalosporyn, zwłaszcza estrów o strukturze acetalu, które wytwarzane są w celu ochrony grupy karboksylowej w reakcji transformacji penicylin do cefalosporyn, czyli reakcji sigmatopowego powiększania pierścienia tiazolidynowego w penicylinach. Ten sposób otrzymywania estrów cefalosporyn półsyntetycznych posiada dwójaki aspekt, a mianowicie umożliwia otrzymywanie cefalosporyn półsyntetycznych przez transformację penicylin oraz uzyskanie antybiotyku aktywnego w postaci estru, gdyż większość estrów o charakterze acetalowym wykazuje czynność antybiotyczną *in vivo*.

Przeprowadzenie reakcji transformacji z dobrą wydajnością zależy w dużym stopniu od charakteru i własności grupy estrowej, która została zastosowana do ochrony grupy karboksylowej w tej reakcji. Ponieważ przebiega ona w podwyższonej temperaturze i w obecności katalizatorów o charakterze kwasów Lewis'a, wiele estrów sulfotlenków penicylin, czyli substratów tej reakcji ulega częściowemu rozkładowi, powodując obniżenie wydajności oraz utrudnienie izolacji produktów. Z uwagi na to, otrzymuje się pewne estry cefalosporyn na innej drodze, np. poprzez transformację

2

estrów 2,2,2-trójkloroetylowych penicylin, uznanych za jedno z najlepszych do tego celu, hydrolytyczne uwolnienie grupy karboksylowej otrzymanej cefalosporyny i ponownej jej estryfikacji w celu otrzymaniażądanego estru. Droga ta jest długa, mało wydajna i posiada istotną wadę, polegającą na częściowej izomeryzacji cefalosporyny podczas jej estryfikacji. Otrzymuje się zatem mieszaninę izomerów cefalosporyn, posiadających podwójne wiązanie w pozycji 3, które są aktywne biologicznie oraz w pozycji 2, nieaktywne biologicznie.

Sposób otrzymywania estrów cefalosporyn z α, α' -dwydroksyeterami o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza fenylo- lub fenoksyacetyl według wynalazku polega na tym, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R ma znaczenie jak wyżej, poddaje się reakcji transformacji w podwyższonej temperaturze i w obecności katalizatorów o charakterze kwasów Lewis'a, korzystnie monofosforanu pirydyny, a powstały krystaliczny produkt wydziela się ze środowiska reakcji znanymi sposobami.

Zaletą proponowanego sposobu jest jego prostota, dobra wydajność oraz możliwość otrzymania estrów z tanich substratów. Dużym ułatwieniem procesu jest tendencja tego typu estrów do krystalizacji, co jest raczej wyjątkowe w związkach typu antybiotyków β -laktamowych.

Ponadto, istotnym czynnikiem sprzyjającym jest krótki czas reakcji transformacji, co zapewne ma również wpływ na mały procent produktów ubocznych w tej reakcji oraz przynależność tych estrów do grupy estrów aktywnych, wykazujących w pełni aktywność antybiotyczną *in vitro* i *in vivo*.

Sposób otrzymywania estrów według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. Do roztworu 3,7 g (5 mmoli) dwuestru α,α' -dwydroksyeteru metylowego kwasu 6-feniloacetamidopenicylanowego w 30 ml chloroformu chłodzonego wodą z lodem wkrapla się roztwór 1,4 g (10 mmoli) kwasu nadbenzoesowego w chloroformie i miesza w temperaturze 0°C w ciągu 30 minut. Następnie roztwór przemywa się dwukrotnie, kolejno 5% roztworem kwaśnego węgla sodu, wodą, osusza i odparowuje do sucha. Otrzymuje się 3,5 g — 90% wydajności — sulfotlenku dwuestru α,α' -dwydroksyeteru metylowego kwasu 6-feniloacetamidopenicylanowego.

IR: 5,61, 5,68 i 5,94 (odpowiednio dla grup karbonylowych β -laktamu, estrowego i amidowego).

Przykład II. 3,68 g (5 mmoli) sulfotlenku dwuestru α,α' -dwydroksyeteru metylowego kwasu 6-feniloacetamidopenicylanowego rozpuszcza się w 20 ml suchego dioksanu, dodaje 0,015 ml równomolowej mieszaniny kwasu fosforowego i pirydyny oraz ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 10 godzin do zaniku substratu. Następnie dioksan odparowuje się pod próżnią, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny wodnoetanolowej. Otrzymuje się 3,2 g — 80% wydajności — odpowiedniego estru kwasu 7-feniloacetamido-3-metylo-3-cefem-4-karboksylowego.

IR: 5,60, 5,76 i 5,90 (odpowiednio dla grup karbonylowych — β -laktamu, estrowego i amidowego).

Przykład III. Do roztworu 3,8 g (5 mmoli) dwuestru α,α' -dwydroksyeteru metylowego kwasu 6-fenoksyacetamidopenicylanowego w 30 ml chloroformu chłodzonego wodą z lodem wkrapla

się roztwór 1,4 g (10 mmoli) kwasu nadbenzoesowego w chloroformie i miesza w temperaturze około 0°C w ciągu 30 minut. Następnie przemywa się dwukrotnie kolejno 5% roztworem kwaśnego węgla sodu, osusza i odparowuje pod próżnią. Otrzymuje się 3,6 g — 90% wydajności — sulfotlenku dwuestru α,α' -dwydroksyeteru metylowego kwasu 6-fenoksyacetamidopenicylanowego o temperaturze topnienia 94—95°C.

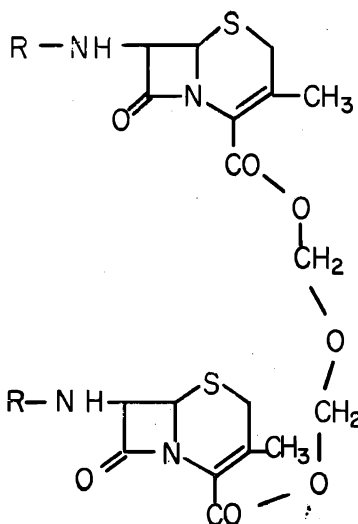
IR: 5,58, 5,68 i 5,92 (odpowiednio dla grup karbonylowych β -laktamu, estrowego i amidowego).

Przykład IV. 3,85 g (5 mmoli) sulfotlenku dwuestru α,α' -dwydroksyeteru metylowego kwasu 6-fenoksyacetamidopenicylanowego rozpuszcza się w 20 ml suchego dioksanu, dodaje 0,015 ml równomolowej mieszaniny kwasu fosforowego i pirydyny i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 8 godzin do zaniku substratu. Następnie odparowuje się dioksan pod próżnią, a pozostałość chromatografuje na kolumnie z żelom krzemionkowym w układzie benzen-octan 1:1. Otrzymuje się 3,0 g — 79% wydajności — dwuestru α,α' -dwydroksyeteru metylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo-3-cefem-4-karboksylowego.

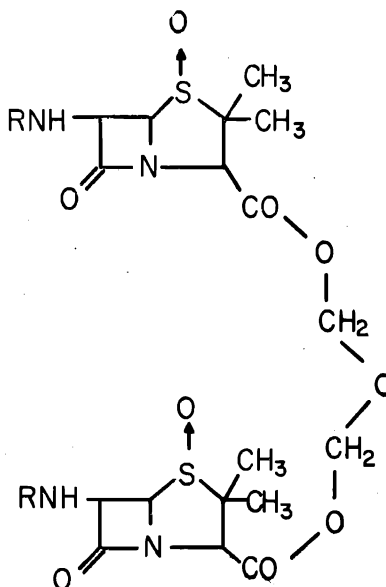
IR: 5,63; 5,75 i 5,92 (odpowiednio dla grup karbonylowych β -laktamu, estrowego i amidowego).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania estrów cefalosporyn z α,α' -dwydroksyeterami o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza fenilo- lub fenoksyacetyl, znamienny tym, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R ma podane wyżej znaczenie, poddaje się reakcji transformacji w podwyższonej temperaturze i w obecności katalizatorów o charakterze kwasów Lewis'a, korzystnie monofosforanu pirydyny, a powstały krystaliczny produkt wydziela się ze środowiska reakcji znanymi sposobami.



W z ó r 1



W z ó r 2