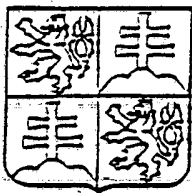


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01333-92

(13) A3

5(51) C 07 D 477/00

(22) 30.04.92

(32) 10.05.91

(31) 91/698427

(33) US

(40) 18.11.92

(71) ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, Indiana, US

(72) Berglund Richard Alan, Lafayette, Indiana, US

(54) Způsob přípravy dvakrát blokovaných 1-karba/1-
-dethia/-3-cefem-4-karboxylových kyselin

(57) Způsob přípravy
7-amino-4-karboxy-3-halogen-1-karbacefalosporinu
s chráněnou aminoskupinou i karboxyskupinou, při
kterém se mísí hydrochloridová sůl
karbacefalosporinu s polárním organickým
aprotickým rozpouštědlem, majícím dielektrickou
konstantu alespoň 20 a se zásadou ze souboru
zahrnujícího 5 nebo 6 členný terciární cyklický
amin s 0 až 1 atomem kyslíku a
dimethylbenzylamin, za vzniku volného aminu
karbacefalosporinu, načež se bez izolace nechává
volný amin reagovat s acylačním činidlem za
vzniku dvakrát blokovaného karbacefalosporinu.

1333-92

- 1 -

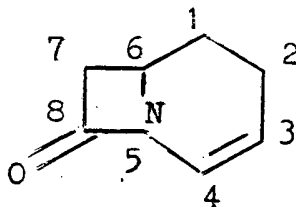
PRIL.	URAD PRO VYNALEZ A OBJEVY	30 IV 9	0236
-------	---------------------------------	---------	------

Způsob přípravy dvakrát blokovaných 1-karba/1-dethia/-3-cefem-4-karboxylových kyselin

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy meziproduktů pro β -laktamová antibiotika a především se týká způsobu přípravy dvakrát blokovaných 7-amino-1-karba/1-dethia/-3-cefam-4-karboxylové kyseliny.

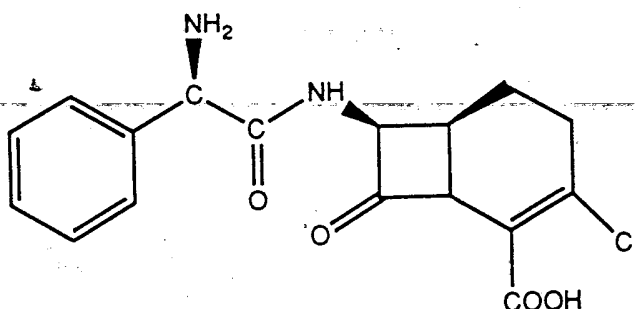
Kyseliny 1-karba/1-dethia/-3-cefam-4-karboxylové, nadále označované jakožto 1-karbacefalosporiny nebo karbacefy, mají 4,6-bicyklický jádrový systém následujícího vzorce



přičemž systém číslování odpovídá běžně používanému systému cefemové nomenklatury.

Dosavadní stav techniky

Hasjimoto a kol. v americkém patentovém spise číslo 4 335211 popisují třídu 1-karbacefalosporinů majících žádoucí antibiotecké charakteristiky při orálním podání. Těchto sloučenin se běžně používá pro ošetřování různých chorobných stavů, jako jsou infekce horního a spodního dýchacího traktu, způsobené patogenem H. influenza. Jedna taková sloučenina, 7-/R/-fenylglycinamido-3-chlor-1-azidbicyklo/4,2,0/okt-2-en-8-en-2-karboxylová kyselina, známá jakožto loracarbef, dále uvedeného vzorce, vykazuje účinnost proti širokému spektru bakterií při laboratorních zkouškách. Loracarbef se jeví jakožto poměrně stálá sloučenina, která vytváří vysokou koncentraci v krvi a má poměrně dlouhý poločas. Loracarbef má následující strukturní vzorec:

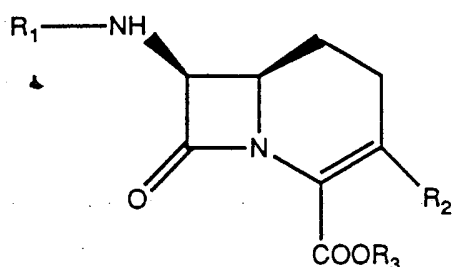


Až dosud se nepodařilo získat 1-karbacefalosporiny z přírodních zdrojů, například jakožto mikrobiální metabolity. Přes značné syntetické potíže při přípravě těchto sloučenin je intenzivní zájem na takových karbacefalosporinech pro jejich farmakologické vlastnosti. Proto se jeví jako vysoce žádoucí způsoby pro totální syntezu těchto slibných sloučenin a meziproductů pro tyto sloučeniny, zvláště se jeví žádoucí způsoby pro velkoproduční syntézu, které by vedly k vysokým výtěžkům a ke snížení výrobních nákladů.

Jedním z nejpozoruhodnějších řešení celkové syntézy 1-karbacefalosporinů je asymetrický postup, který popsal Evens a kol. v americkém patentovém spise číslo 4 665171. Způsob přípravy 1-karbacefalosporinových kyselin a jejich C-3 substituovaných methylových derivátů je široce popsán Christensonem a kol. v americkém patentovém spise číslo 4 226866. Hirata a kol. popisuje v britském patentovém spise číslo 2 041923 způsob přípravy 3-halogen a 3-H 1-karbacefalosporinů; a Hatataka a kol. v časopise Tetrahedron Letters, sv. 24, č. 44 str. 4037 až 4038 /1983, popisuje způsob přípravy 3-hydroxy-/-/-1-karbacefalosporinů.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I



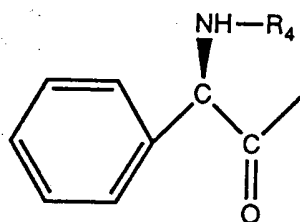
/I/

kde znamená

R_2 atom vodíku, trihalogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, substitutovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, substitutovanou alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substitutovanou alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, ~~methoxymethylovou skupinu~~, karmoyloxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu, elkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, substitutovanou elkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku v elkenylovém podílu nebo atom helogenu,

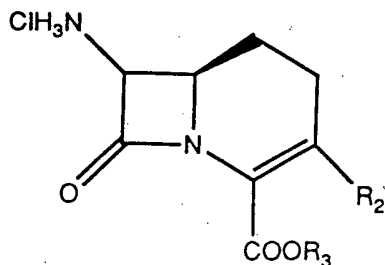
R_3 skupinu, chránící karboxyskupinu a

R_1 skupinu obecného vzorce



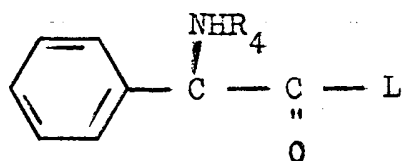
kde znamená

R_4 atom vodíku nebo skupinu chránící aminoskupinu, který je podle vynálezu založen na tom, že se za podmínek v podstatě bezvodých míchá sloučenina obecného vzorce II



/II/

s polárním organickým aprotickým rozpouštědlem majícím dielektrickou konstantu alespoň 20 a s 5 člennou nebo 6 člennou terciární cyklickou aminovou zásadou, obsahující 0 až 1 atom kyslíku nebo s dimethylbenzylaminem při teplotě a po dobu dostatečnou pro vytvoření volného aminu sloučeniny obecného vzorce II, načež se bez izolace volného aminu míchá volný amin s acylačním činidlem obecného vzorce



kde znamená L uvolňovanou skupinu a R_4 má shora uvedený význam, po dostatečnou dobu a při dostatečné teplotě pro vytvoření sloučenin obecného vzorce /I/.

Vynález a jeho přednosti blíže objasňuje následující popis. Jsou však přirozeně v rámci patentových nároků obměny a modifikace uvedeného popisu.

Výrazem "atom halogenu" se zde vždy míní atom bromu, chlo-ru, fluoru nebo jodu.

Výrazem "skupina chránící karboxyskupinu" se zde vždy míní esterové deriváty skupiny karboxylové kyseliny, používané ke blokování nebo chránění skupiny karboxylové kyseliny při reakcích na jiných funkčních skupinách sloučeniny. Jakožto příklady takových skupin, chránících skupiny karboxylové kyseliny, se uvádějí skupina allylová, 4-nitrobenzylová, 4-methoxybenzylová, 3,4-dimethoxybenzylová, 2,4-dimethoxybenzylová, 2,4,6-trimethoxybenzylová, 2,4,6-trimethylbenzylová, pentamethylbenzylová, 3,4-methylendioxybenzylová, benzhydrylová, 4,4'-dimethoxybenzhydrylová, 2,2',4,4'-tetramethoxybenzhydrylová, terc.-butylová, terc.-amylová, tritylová, 4-methoxytritylová, 4,4'-dimethoxytritylová, 4,4',4"-trimethoxytritylová, 2-fenylprop-2-ylová, trimethylsilylová, terc.-butyldimethylsilylová, fenacylová, 2,2,2-trichlorethylová, b-/tri-methylsilyl/ethylová, b-/di/n-butyl/methylsilyl/ethylová, p-toluensulfonylethylová, 4-nitrobenzylsulfonylethylová, allylová, cinnamylová, 1-/trimethylsilylmethyl/prop-1-en-3-ylová skupina. Druhy používaných skupin, chránících karboxyskupinu, nemají rozhodujícího významu,

pokud je modifikovaná skupina karboxylové kyseliny stálá za podmínek následující reakce nebo za podmínek následujících reakcí na jiných místech molekuly a pokud se může ve vhodném stupni odštěpit bez narušení zbylé molekuly. Obzvláště je důležité nepodrobovat molekulu s chráněnou karboxyskupinou působení silných nukleofilních zásad. Další vhodné chránicí skupiny jsou uvedeny v publikaci E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry" /Chránicí skupiny v organické chemii/, J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY 1073, kapitola 5 a T.W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" /Chránicí skupiny v organické syntéze/, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, kapitola 5. Výrazem "chráněná karboxyskupina" se zde vždy míní, že je karboxylová skupina substituována jednou ze shora uvedených chránicích skupin.

Výrazem "skupina chránicí aminoskupinu" se zde vždy míní substituenty běžně používané pro blokování nebo chránění aminoskupiny při reakci jiných funkčních skupin sloučeniny. Příklady takových skupin, chránicích aminoskupinu, zahrnují acylvinyllové aminy, například enaminy, odvozené od alkylacetoacetátů s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, skupinu formylovou, tritylovou, ftalimidoskupinu, skupinu trichloracetylovou, chloracetylovou, bromacetylovou, jodacetylovou, fenoxycetylovou a fenylacetylovou, blokující skupiny urethanového typu, například skupinu benzyloxykarbonylovou, allyloxykarbonylovou, 4-fenylbenzyloxykarbonylovou, 2-methylbenzyloxykarbonylovou, 4-methoxybenzyloxykarbonylovou, 4-fluorbenzyloxykarbonylovou, 4-chlorbenzyloxykarbonylovou, 3-chlorbenzyloxykarbonylovou, 2-chlorbenzyloxykarbonylovou, 2,4-dichlorbenzyloxykarbonylovou, 4-brombenzyloxykarbonylovou, 3-brombenzyloxykarbonylovou, 4-nitrobenzyloxykarbonylovou, 4-kyanbenzyloxykarbonylovou, 2-/4-xenyl/isopropoxykarbonylovou, 1,1-difenyleth-1-yloxykarbonylovou, 1,1-difenylprop-1-yloxykarbonylovou, 2-fenylprop-2-yloxykarbonylovou, 2-/p-toluyl/prop-2-yloxykarbonylovou, cyklopentyloxykarbonylovou, 1-methylcyklopentyloxykarbonylovou, cyklohexyloxykarbonylovou, 1-methylcyklohexyloxykarbonylovou, 2-methylcyklohexyloxykarbonylovou, 2-/4-toluylsulfonyl/ethoxykarbonylovou, 2-/methylsulfonyl/ethoxykarbonylovou, 2-/trifenylfosfino/ethoxykarbonylovou,

9-fluorenylmethoxykarbonylovou /"Fmoc"/, 2-/trimethylsilyl/-ethoxykarbonylovou, allyloxykarbonylovou, 1-/trimethylsilylmethyl/prop-1-enyloxykarbonylovou, 5-benzisoxallylmethoxykarbonylovou, 4-acetoxybenzyloxykarbonylovou, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylovou, 2-ethynyl-2-propoxykarbonylovou, cyklopropylmethoxykarbonylovou, 4-/decykloxy/benzyloxykarbonylovou, isobornyloxykarbonylovou, 1-piperidyloxykarbonylovou skupinu; dále takové příklady zahrnují benzoylmethylsulfonylovou skupinu, 2-/nitro/fenylsulfonylovou skupinu, difenylfosfinoxidovou skupinu a podobné skupiny chránící aminoskupinu. Typ používané skupiny, chránící aminoskupinu, nemá rozhodující význam pokud je derivatizovaná aminoskupina stálá za podmínek následující reakce nebo následujících reakcí na jiných místech molekuly a pokud se může odstranit ve vhodné chvíli bez rozrušení zbylé molekuly. Výhodnými skupinami, chránícími aminoskupinu jsou skupina terc.-butoxykarbonylová, fenoxycetylová a enaminy, odvozené od alkylacetoacetátových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu. Uvedený výraz zahrnuje podobně skupiny chránící aminoskupinu, používané v chemii cefalosporinu, penicillinu a peptidu. Další příklady skupin, zahrnutých pod shora uvedený výraz, jsou popsány v publikaci J.W. Barton "Protective Groups in Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, vyd., Plenum Press, New York, NY, 1973, kapitola 2 a T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, kapitola 7. Příbuzným výrazem "chráněná aminoskupina" se míní, že je aminoskupina substituována shora uvedenou skupinou, chránící aminoskupinu.

Výrazem "alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku" se vždy míní skupina alkylová s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, jako je například skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, terc.-butylová a podobné alkylové skupiny. Výrazem "substituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku" se míní alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mající substituenty ze souboru zahrnujícího například kyanoskupinu, karboxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, alkoxyskupinu, alkylthioskupinu, trifluormethylovou skupinu a trifluormethylthioskupinu. Například alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku

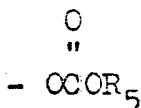
substituovaná kyanoskupinou se označuje jako kyanomethylová, kyanoethylová, 4-kyanobutylová skupina a podobně; alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná karboxyskupinou se označuje například jako skupina karboxymethylová, 2-karboxyethylová, 2-karboxypropylová a 4-karboxybutylová skupina; alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, substituovaná atomem halogenu, je například skupina chlormethylová, brommethylová, 2-chlorethylová, 1-bromethylová, 4-chlorbutylová, 4-fluorbutylová, 3-fluorpropylová a fluormethylová skupina; alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, substituovaná aminoskupinou, je například skupina 2-aminoethylová, aminomethylová, 3-aminopropylová a 4-aminobutylová skupina; alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, substituovaná alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je například skupina methoxymethylová, 2-methoxyethylová, 2-ethoxyethylová, ethoxymethylová, 3-propoxypropylová, 3-ethoxybutylová a 4-terc.-butyloxybutylová skupina; alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, substituovaná alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, je například skupina methylthiomethylová, 2-methylthioethylová, 2-ethylthiopropylová, 4-methylthiobutylová, 3-terc.-butylthiopropylová skupina; alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, substituovaná trifluormethylovou skupinou, je například skupina 2,2,2-trifluorethylová, 3,3,3-trifluorpropylová, 4,4,4-trifluorbutylová skupina; alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, substituovaná trifluormethylthioskupinou je například trifluormethylthiomethylová, 2-trifluormethylthioethylová, 2-trifluormethylthiopropylová, 4-trifluormethylthiobutylová skupina.

Výrazem "alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" a "substituovaná alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" se vždy míní alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a substituovaná alkylová skupina, které jsou vázány na atom síry.

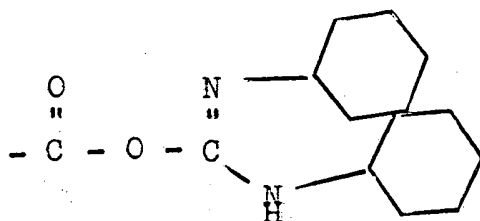
Výrazem "alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku" se zde vždy míní skupiny jako například methoxyskupina, ethoxyskupina a n-propoxyskupina. Výrazem "alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná" se vždy míní alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná například kyanoskupinou, karboxyskupinou, atomem halogenu, aminoskupinou a alkylthioskupinou.

Výrazem "alkenylová skupina s 2 až 6 atomy uhlíku" se zde vždy míní například skupina vinylová, 1-propenylová, methylethenylová. Výrazem "substituovaná alkenylová skupina s 2 až 6 atomy uhlíku" se vždy míní alkenylová skupina s 2 až 6 atomy uhlíku, substituovaná například atomem halogenu, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupinou, nitro skupinou nebo trihalogenalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

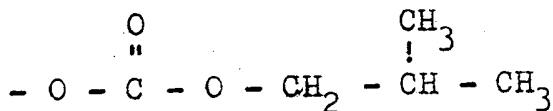
Substituentem L je skupina, která se za reakčních podmínek uvolňuje, přičemž se uvolňuje aminoskupina pro vázání na karboxylovou skupinu. Jakožto příklady uvolňované skupiny se uvádí skupina obecného vzorce



kde znamená R_5 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo může L znamenat atom chloru, bromu nebo jodu, aktivní ester, jako například dicyklohexylkarbodiimidovou skupinu obecného vzorce

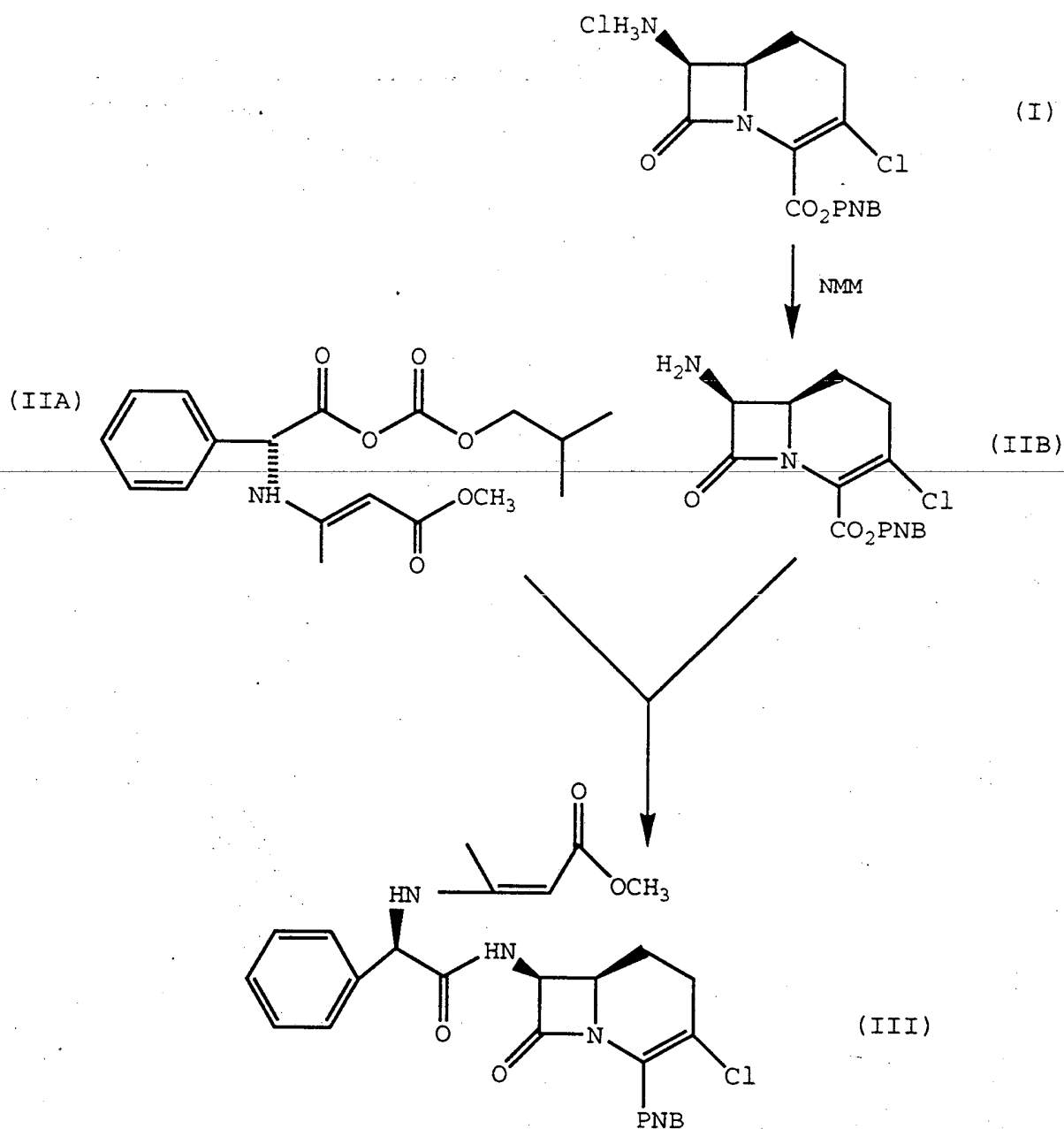


a N_3 . Výhodnou je uvolňovaná skupina vzorce



Jeden způsob provedení vynálezu je na následujícím schéma přičemž PNB znamená para-nitrobenzyllovou skupinu.

Schéma



Jak shora uvedeno, provádí se způsob v podstatě za bezvodých podmínek. Stopová množství vody jsou přípustná; je však žádoucí udržovat při reakci prostředí tak suché, jak je jen možné.

aprotické

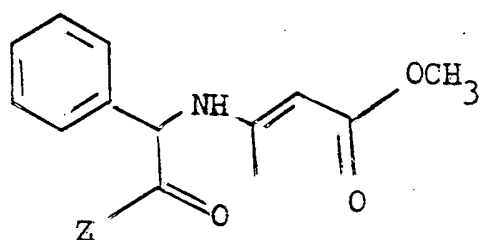
Polární organické rozpouštědlo má mít dielektrickou konstantu alespoň přibližně 20. Jakožto taková polární organická aprotická rozpouštědla s dielektrickou konstantou alespoň 20 se uvádějí dimethylformamid /DMF/, nitromethan, acetonitril a dimethylsulfoxid /DMSO/, přičemž výhodnými jsou dimethylsulfoxid a dimethylformamid.

Používaná zásada se má volit ze souboru zahrnujícího 5 členné nebo 6 členné terciární cyklické aminy, které mohou obsahovat atom kyslíku nebo dimethylbenzamin. Výhodnými terciárními cyklickými aminovými zásadami jsou N-methylmorfolin /NMM/ a N-methylpiperidin /NMP/. Zásada se s výhodou používá v množství 1 až 1,3 molární ekvivalenty a především v množství přibližně 1,13 molárních ekvivalentů.

Hydrochloridová sůl obecného vzorce I se může připravovat způsobem, popsaným v evropské zveřejněné přihlášce vynálezu číslo 0266896 /zveřejněno 11. 5. 1988/.

Pro vytvoření volného aminu /IIB/ se přidává dostatečné množství zásady do hydrochloridové soli k neutralizaci sloučeniny a k vytvoření volného aminu. Podle výhodného způsobu přípravy volného aminu se neutralizuje hydrochloridová sůl /I/ přidáním hydrochloridové soli do míchané směsi dimethylformamidu v takovém objemovém množství, aby byl konečný roztok přibližně 0,5M a do přibližně 1 až 1,3 ekvivalentů N-methylmorfolinu /NMM/ za teploty okolí. Zprvu se míchá při teplotě místnosti /20 °C/ po dobu přibližně 10 až 20 minut a pak se ochladí na přibližně -43 až -49 °C.

Směsný anhydrid obecného vzorce IIA se může připravovat přidáním přibližně 1,2 ekvivalentů Dane soli fenylglycinu vzorce



/která se může připravovat způsobem, který popsal Dane a kol. Angew Chem., sv. 74, str. 873 /1962/, přičemž Z znamená protiont, například sodík, lithium, dreslík a amonium, s objemem dimethylformamidu dostatečným k získání koncentrace přibližně 0,25M a mícháním směsi při teplotě okolí po dobu 20 až 60 minut. Směs se pak ochladí na teplotu -43 až -49 °C a přidá se N-methylmorfolin /0,025 ekvivalentů/ a methansulfonová kyselina /0,05 ekvivalentů/. Pak se přidá isobutylchlorformát /1,17 ekvivalentů/ a směs se míchá po dobu 20 až 30 minut; tak se získá směsný anhydrid obecného vzorce IIA.

Ochlazená směs volného aminu obecného vzorce IIB se pak přidá do míchaného anhydridu v průběhu 10 až 20 minut za udržování vnitřní teploty reakční směs pod -40 °C. Pak se směs pomalu nechá ohřát na teplotu -28 až -32 °C. Může se přidat přídavné množství zásady a směs se nechává dále ohřát až na -5 °C v průběhu jedné až dvou hodin.

Ze dvakrát blokovaného karbacefalosporinu obecného vzorce I se pak odstraní chránicí skupiny jak z polohy 7 tak z polohy 4, to znamená, že se chránicí skupina odstraní jak z chráněné aminoskupiny tak z chráněné karboxylové skupiny. Způsoby odstranění chránicích skupin nejsou nijak omezovány a jsou objasněny ve zveřejněné evropské přihlášce vynálezu číslo 266896. Například se přidá směs koncentrované kyseliny chlorovodíkové /10,5 ekvivalentů/ ve vodě /objemově 2 : 1/ při teplotě 0 až 5 °C do acylačního roztoku /III/ v průběhu 30 až 45 minut, přičemž se teplota udržuje pod 0°C. Pak se přidá práškovitý zinek /3,5 ekvivalentů/ v průběhu 50 až 70 minut za udržování teploty pod 0°C. Přidají se přibližně 1,2 ekvivalenty kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se ohřeje na teplotu okolí v průběhu 45 až 60 minut. Směs se pak míchá po dobu 5 až 6 hodin při teplotě místnosti a přidá se semikarbazidhydrochlorid /1,15 ekvivalentů/, nečež se po dobu 60 až 75 minut míchá. Hodnota pH se upraví na 2,9 až 3,1 28% vodným roztokem amoniaku a směs se zfil-

truje přes vrstvu hyflo, předem promytou dimethylformamidem. Filtrát se ohřeje na teplotu 26 až 30 °C a hodnota pH se pak upraví na 2,9 až 4,2 28% vodným roztokem amoniaku, vnese se očkující krystal a hodnota pH se kontinuálně upravuje na 5,9 až 6,4 v průběhu několika hodin při teplotě okolí. Teplota směsi se sníží na 0 až 10 °C a směs se míchá po dobu 50 až 60 minut. Pak se směs zfiltruje a pevná látka se promyje dimethylformamidem.

Při způsobu se dosahuje vysokých výtěžků sloučeniny obecného vzorce II, zpravidla nad 90 %.

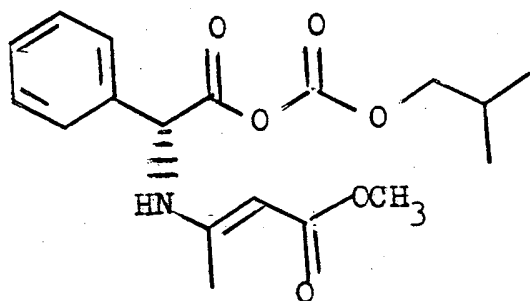
Výčet shora uváděných možných substituentů je toliko příkladný a nikoliv vyčerpávající a vynález zahrnuje tedy také jejich ekvivalenty.

Vynález blíže objasňují následující příklady praktického provedení, které však vynález nijak neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příprava 1

/R/- ~~2~~ - /3-methoxy-1-methyl-3-oxo-1-propenyl/amino/ benzenacetanhydrid s 2-methylpropylhydrogenkarbonátem

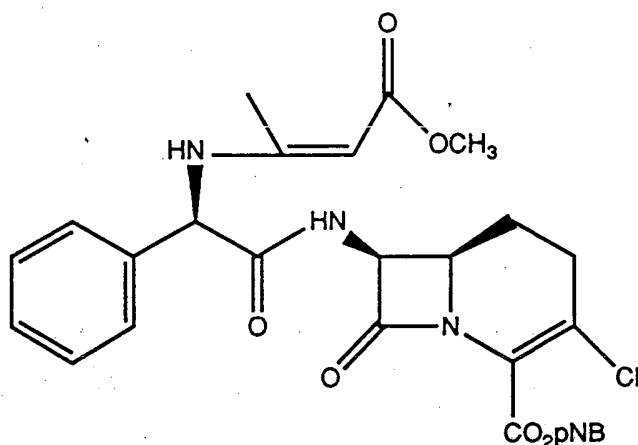


Do tříhrdlé baňky s kulatým dnem o obsahu 100 ml se vnese 1,5 g sodné Danovy soli fenylglycinu a 24,6 ml dimethylformamidu a smíchá se při teplotě místnosti. Směs se míchá po dobu 15 minut v prostředí dusíku a pak se ochladí na teplotu -44 až -50 °C za použití lázně oxidu uhličitého a acetonu. Pak se přidá N-methylmorfolin /0,012 ml. 0,109 mmol/ do směsi injek-

ční stříkačkou, načež se rovněž injekční stříkačkou přidá metansulfonová kyselina /0,016 ml, 0,25 mmol/. Potom se přidá isobutylchlorformát /0,72 g, 0,68 ml, 5,27 mmol/ pomalu injekční stříkačkou za vytvoření směsného anhydridu. Získaná bílá suspenze se míchá po dobu 25 minut při teplotě -44 až -50 °C v prostředí dusíku, přičemž se téměř veškeré pevné podíly rozpustí.

Příklad 1

/4-Nitrofenyl/methylester kyseliny 3-chlor-7-[[[3-methoxy-1-methyl-3-oxo-1-propenyl/amino]fenylacetyl]amino]-7-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové



Suspenduje se hydrochloridová sůl kyseliny p-nitrobenzyl-7 (3-amino-3-chlor-1-karba/1-dethia/-3-cefem-4-karboxylové /2,15 g, 5,27 mmol/ s 10 ml dimethylformamidu a s N-methyl-morfolinem /0,58 ml, 5,27 mmol/ za vzniku volného aminu. Směs s volným aminem se pak ochladí na teplotu -45 až -49 °C.

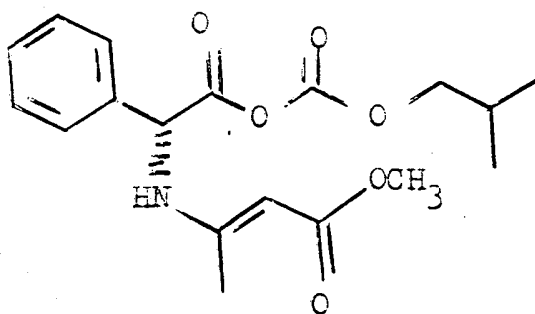
Směs s volným aminem se pak přidá po kapkách za míchání v prostředí dusíku v průběhu 10 minut do směsi směsného anhydridu podle přípravy 1. Přidá se oxid uhličitý do chladicí lázně a toto přidávání se provádí po kapkách k udržení teploty pod -44 °C. Po ukončení přidávání se směs míchá v prostředí dusíku při teplotě přibližně -44 až -50 °C.

Po jedné hodině se směs nechá ohřát na teplotu -18 °C

v průběhu 15 minut a přidá se další díl N-methylmorfolinu /0,064 ml/. V míchání se pokračuje po dobu 15 minut při teplotě přibližně -18 až -14 °C před ohřátím směsi na teplotu 0 °C v průběhu 10 minut. Směs se pak míchá při teplotě 0 °C po dobu 20 minut.

Příprava 2

/R/- α - γ /3-methoxy-1-methyl-3-oxo-1-propenyl/aminobenzenacetanhydrid s 2-methylpropylhydrogenkarbonátem

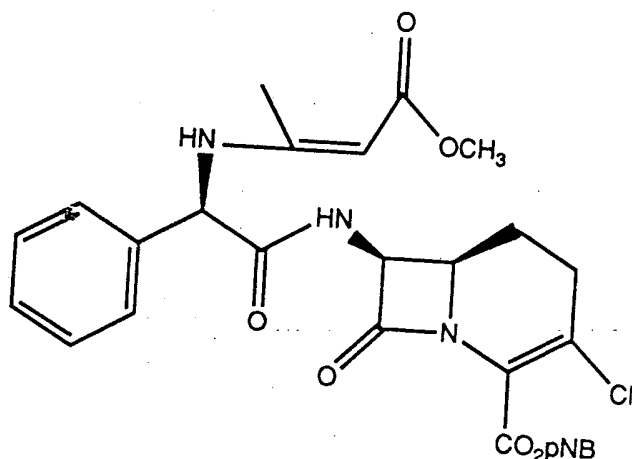


Podmínky jsou stejné, jako je uvedeno v přípravě 1, používá se však následujících množství:

Danová sůl fenylglycinu:	1,79 g, 6,59 mmol
dimethylformamid:	26,4 ml /0,025 M/
N-methylmorfolin:	0,014 ml, 0,127 mmol
methansulfonová kyselina:	0,017 ml, 0,262 mmol
isobutylchlorformát:	0,83 ml, 6,40 mmol

Příklad 2

/4-Nitrofenyl/methylester kyseliny 3-chlor-7- γ / γ / γ /3-methoxy-1-methyl-3-oxo-1-propenyl/amino_7fenylacetyl_7amino_7-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové



Podmínky jsou stejné, jako je uvedeno v příkladu 1, používá se však následujících množství:

hydrochloridová sůl: 2,40 g, 5,494 mmol

dimethylformamid: 7,5 ml, /0,72M/

N-methylmorfolin

/první podíl/: 0,66 ml, 1,1 ekv.

/druhý podíl/: 0,06 ml, 0,1 ekv.

Výtěžek žádaného produktu je 94,5 %.

Příklad 3

/4-Nitrofenyl/methylester kyseliny 3-chlor-7- β -amino-3-methoxy-1-methyl-3-oxo-1-propenyl/amino_7fenylacetyl_7amino_7-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové

Sodná Danova sůl fenylglycinu /20,96 g, 0,0773 mol, 1,2 ekv./ se vnese do jednolitrové baňky a přidá se 309 ml dimethylformamidu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu přibližně 30 minut. V průběhu této doby se hydrochloridová sůl kyseliny p-nitrobenzyl-7 β -amino-3-chlor-1-karba/1-dethia/-3-cefem-4-karboxylové pomalu přidává do míchaného roztoku 128 ml dimethylformamidu a N-methylmorfolinu /7,40 g, 8,0 ml, 1,135 ekv./. Když je přidávání hydrochloridové soli ukončeno, míchá se směs při teplotě místnosti po dobu 20 minut. Obě směsi se pak ochladí na teplotu -45 až -49 °C.

Injekční stříkačkou se přidá N-methylmorfolin /0,18 ml, 0,00164 mol, 0,02 ekv./ a methansulfonová kyselina /0,21 ml, 0,00322 mol, 0,05 ekv./ do směsi Danovy soli. Potom se přidá isobutylchlorformát /10,38 g, 0,0760 mol, 1,18 ekv./ do směsi

Danovy soli v průběhu přibližně jedné minuty. Vnitřní teplota se zvýší z -47 na -43 °C po ukončeném přidávání. Směs Danovy soli se pak míchá po dobu 30 minut při teplotě -43 až -47 °C. Pak se přidá směs hydrochloridové soli do směsi Danovy soli v průběhu přibližně 15 minut. Reakční směs se pak míchá, přičemž teplota směsi pomalu vzrůstá na -29 °C. N-Methylmorfolin /0,71 ml/ se přidá do směsi injekční stříkačkou a v míchání se pokračuje po dobu další hodiny až po dosažení konečné teploty -13 °C. Chladicí lázeň se pak odstraní a směs se nechá ohřát na -5 °C v průběhu 15 minut. Výtěžek žádaného produktu je 91,6 %.

Příklad 4

/4-Nitrofenyl/methylester kyseliny 3-chlor-7- /3-methoxy-1-methyl-3-oxo-1-propenyl/amino_7fenylacetyl_7amino_7-8-oxo-1-azabicyklo/4.2.0_7okt-2-en-2-karboxylové

Do tříhrdlé míchané baňky o obsahu 250 ml se vnese 142,5 ml dimethylformamidu a 7,82 g N-methylmorfolinu. Do této směsi se po malých částech a v průběhu 20 minut za intenzivního míchání přidá 27,5 Bgm p-nitrobenzyl-7 β -amino-3-chlor-1-karba/1-dethia/-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve formě hydrochloridové soli. Reakční směs se míchá při teplotě přibližně 20 až 25 °C po dobu 10 až 20 minut a ochladí se na -44 až -49 °C.

Do míchané tříhrdlé baňky o obsahu jeden litr se vnese 375 ml dimethylformamidu a 23 g sodné Danovy soli fenylglycinu a směs se míchá při teplotě 20 až 30 °C po dobu 10 až 20 minut. Směs se ochladí na teplotu -44 až -49 °C. Do směsi Danovy soli, udržované na teplotě -40 až -49 °C se vnese 0,18 g N-methylmorfolinu a 0,341 g methansulfonové kyseliny. Pak se rychle přidá 11,4 g isobutylchlorformátu. Směs se míchá při teplotě -44 až -49 °C po dobu 25 minut.

Po 25 minutovém míchání se přidá neutralizovaná hydrochloridová sůl ve formě roztoku do směsi Danovy soli v průběhu 10 až 15 minut za udržování teploty směsi -40 až -45 °C. Reakční směs se v průběhu jedné hodiny ohřeje na teplotu -28 až -32 °C. Přidá se 0,718 g N-methylmorfolinu. Reakční směs se ohřeje v průběhu 30 minut na -5 až -10 °C.

Průmyslová využitelnost

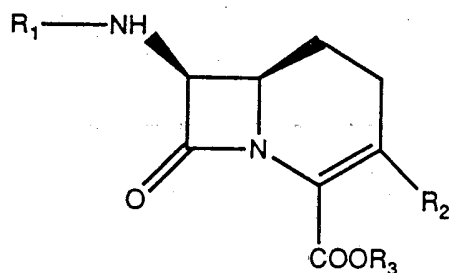
Vysokovýtěžkový provozní způsob přípravy 7-amino-4-karboxy-3-halogen-1-karbacefalosporinů s chráněnou aminoskupinou i karboxyskupinou, při kterém se mísí hydrochloridová sůl karbacefalosporinu s polárním organickým rozpouštědlem aprotickým majícím dielektrickou konstantu alespoň 20 a se zásadou ze souboru zahrnujícího pětičlenný nebo šestičlenný terciární cyklický amin s 0 až 1 atomem kyslíku a dimethylbenzylamin, ze vzniku volného aminu karbacefalosporinu, načež se bez izolace volného aminu nechává volný amin reagovat s acylačním činidlem ze vzniku dvakrát blokováného karbacefalosporinu.

JUDr. Otakar ŠVORČÍK
advokát

PROJEKTOVÝ
KOBLENZ
URAD
1333-92
25. 11. 92
11. 11. 92

P A T E N T O V É N Á R O K Y

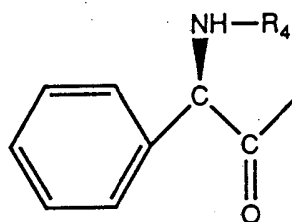
1. Způsob přípravy dvakrát blokovaných 1-karba/1-dethie/-3-cefem-4-karboxylových kyselin obecného vzorce I



/I/

kde znamená

R₁ skupinu obecného vzorce

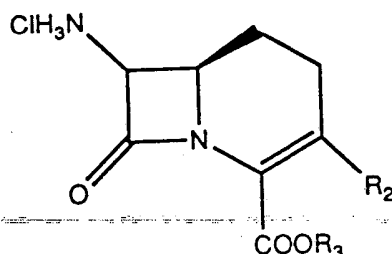


kde znamená R₄ atom vodíku nebo skupinu chránící aminoskupinu,

R₂ atom vodíku, trihalogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou, ~~skupinu methoxymethylo-~~ ~~veu~~, karbamoyloxymethylovou, acetoxymethylovou, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou a

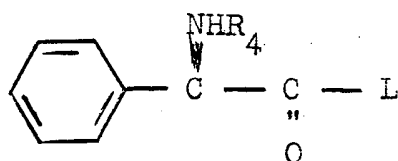
R₃ skupinu chránící karboxylovou skupinu,

v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se míchá sloučenina obecného vzorce II



/II/

s polárním aprotickým rozpouštědlem majícím dielektrickou konstantu alespoň přibližně 20 a se zásadou volenou ze souboru zahrnujícího pětičlenné nebo šestičlenné terciární cyklické aminy, obsahující 0 až 1 atom kyslíku, a dimethylbenzylamin za podmínek v podstatě bezvodých při teplotě a po dobu dostatečnou pro vytvoření volné aminové zásady sloučeniny obecného vzorce II, načež se bez izolace volné aminové zásady nechává volná aminová zásada reagovat s acylačním činidlem obecného vzorce

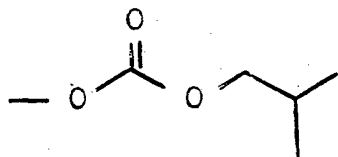


kde L znamená uvolňovanou skupinu a R_4 má shora uvedený význam, za podmínek v podstatě bezvodých a při teplotě a době dostatečné pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce I.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obecném vzorci I znamená R_2 atom chloru.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zásadou je N-methylmorfolin.

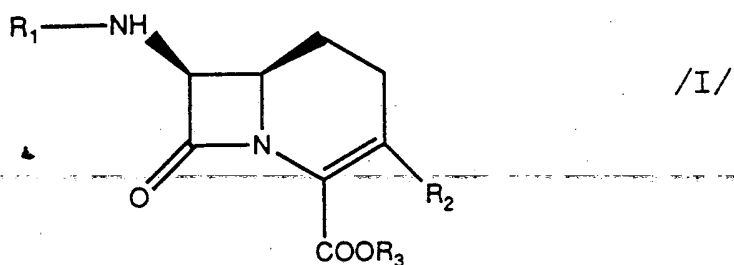
4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L znamená skupinu vzorce



5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se mísení provádí při teplotě -43 až -49 °C.

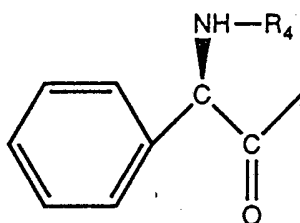
6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce I zbavuje blokujících skupin buď v jedné z poloh 4 a 7 nebo na obou těchto polohách.

7. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

R_1 skupinu obecného vzorce



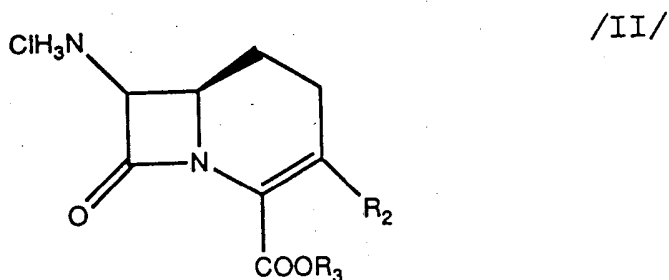
kde znamená

R_4 atom vodíku nebo skupinu chránící aminoskupinu,

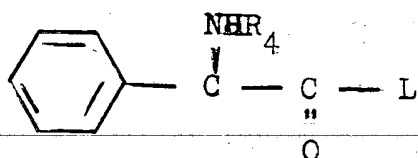
R_2 atom vodíku, trihalogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou, ~~skupinu methoxymethylovou~~, karbamoyloxymethylovou, acetoxymethylovou, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou a

R_3 skupinu chránící karboxylovou skupinu,

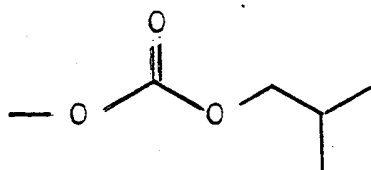
v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se míchá sloučenina obecného vzorce II



kde R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, s polárním organickým aprotickým rozpouštědlem, vybraným ze souboru zahrnujícího dimethylformamid, dimethylsulfoxid, nitromethan a acetonitril a jejich směsi a se zásadou volenou ze souboru zahrnujícího N-methylmorfolin, N-methylpiperidin a dimethylbenzylamin, za podmínek v podstatě bezvodých při teplotě a době dostatečné pro vytvoření volné aminové zásady sloučeniny obecného vzorce II, načež se bez izolace volné aminové zásady nechává reagovat volná aminová zásada za v podstatě bezvodých podmínek se směsným anhydridem obecného vzorce



kde znamená L uvolňovanou skupinu vzorce



při teplotě a po dobu dostatečnou pro vytvoření sloučeniny obecného vzorce I.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R_2 znamená atom chloru.
9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zásadou je N-methylmorfolin a používá se ho ve množství přibližně 1 až 1,3 molárních ekvivalentů.
10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č j í c í s e t í m , že se používá N-methylmorfolinu v množství 1,13 ekvivalentů.
11. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se mísení provádí při teplotě -43 až -49 °C.
12. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se ve sloučenině obecného vzorce I odstraňují bloku-
jící skupiny buď v jedné z poloh nebo v obou polohách 4 a 7.