

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

86 959

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 12.06.72 (P. 155976)

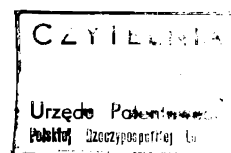
Pierwszeństwo: 18.06.71 dla zastrz. 2—6 i 8—13
13.12.71 dla zastrz. 1 i 7
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1977

MKP C07d 99/24

Int. Cl.² C07D 501/60



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co. Inc., Rahway,
New Jersey (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania kwasu 7—acyloamido—7—metoksycefemo—3—karboksylowego—4

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania kwasu 7—acyloamido—7—metoksy—3—metylopodstawionego (lub niepodstawionego) —cefemo—3—karboksylowego—4, ewentualnie w postaci jego nietoksycznych, dopuszczalnych farmakologicznie soli lub estrów.

Powyższy związek, otrzymywany sposobem według wynalazku, przedstawiony jest wzorem ogólnym 1, w którym A oznacza atom wodoru, grupę acetoksyłową lub karbamoiloksyłową, R oznacza grupę acylową o ogólnym wzorze $R_2 R_3 \text{CHCO—}$, w którym R_2 oznacza atom wodoru, grupę aminową, guanidynową, hydroksylową, karboksylową, atom fluoru, grupę tetrazolilową, sulfonyłową lub sulfaminową, R^3 oznacza grupę fenyłową, fenoksyłową, tiofenylową, podstawioną grupę fenyłową, podstawioną grupę fenoksyłową, podstawioną grupę tiofenylową, pierścień heterocykliczny 5— lub 6—członowy, zawierający 1—4 heteroatomy takie jak tlen, siarka, azot lub grupę tiofenylową. Wiadomo, że kwasy 7—acyloamido—3—metylo—cefemo—3—karboksylowe—4 można otrzymywać z odpowiednio podstawionego kwasu 6—acyloamidopenicylanowego.

Sposobem według wynalazku wykazano, że kwasy 6—acyloamidopenicylanowe, zawierające podstawnik 6—metoksyłowy, podlegają rozszerzeniu pierścienia do kwasów 7—acyloamido—7—metoksy—3—metylopodstawionych (lub niepodstawionych) —cefemo—3—karboksylowych—4. Stwierdzono, że penicyliny te, zawierające podstawnik 6—metoksyłowy, są bardzo wrażliwe na działanie kwasów, dlatego też nie spodziewano się, że ester kwasu 6—acyloamido—6—metoksybenicylanowego mógłby znieść warunki reakcji, konieczne do przeprowadzenia ekspansji pierścienia.

Niektóre z kwasów 7—acyloamido—7—metoksy—3—metylopodstawionych (lub niepodstawionych) —cefemo—3—karboksylowych—4 o wzorze 1 stosuje się nie tylko jako antybiotyk, ale także jako substancje wyjściowe do wytwarzania cefalosporyn, podstawionych w pozycji 3 przez różne inne rodniki.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym A i R mają znaczenie jak we wzorze 1, a R^1 oznacza grupę blokującą taką jak niższy rodnik alkoksyalikilowy, alkilowy o rozgałęzionym łańcuchu, rodnik chlorowcoalkilowy lub rodnik aryloalkilowy ewentualnie podstawiony poddaje się reakcji z kwasem w podwyższonej temperaturze, po czym z otrzymanego produktu o wzorze 1, w którym A, R mają wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza wyżej określoną grupę blokującą ewentualnie odszczepia się grupę blokującą.

Przykładami stosowanych kwasów, które działają jako katalizatory wymienionej reakcji są kwasy fosforowe, takie jak kwas ortofosforowy, kwas polifosforowy, kwas pirofosforowy itp., kwas siarkowy lub kwas sulfonowy, taki jak na przykład kwas alkilosulfonowy, kwas aryloalkilosulfonowy, kwas p-toluenosulfonowy itp., kwas arylosulfonowy itp., takież jak kwas metanosulfonowy, kwasy fosfonowe, na przykład podstawione niższym alkilem kwasy fosfonowe takie jak kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy itp., kwas arylosulfonowy taki jak fenylofosfonowy itp.; kwas trójfluorooctowy; kwasy dwuchlorowcometylofosfonowe takie jak kwas dwuchloroetylofosfonowy itp. Można stosować też estry częściowe wielozasadowych kwasów nieorganicznych, na przykład niżej alkilowe monoestry kwasu siarkowego, takie jak kwas metylosiarkowy, kwas etylosiarkowy itp. lub monoestry kwasu fosforowego, na przykład kwas monotrójchloroetylofosforowy, kwas monofenylofosforowy itp.

W sposobie według wynalazku stosuje się dowolny rozpuszczalnik, obojętny wobec reagentów, zwłaszcza izobutylo-metyloketon, dioksan, eter dwumetylowy dwuetylenoglikolu, dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid a także mieszaniny rozpuszczalników, z których jeden tworzy z wodą mieszaninę azeotropową, takie jak benzen /dwumetyloformamid, toluen/ dwumetyloformamid, benzen/, N,N-dwumetyloacetamid, 1,2-dwuchloroetan/ N,N-dwumetyloacetamid itp. Reakcję prowadzi się korzystnie w warunkach bezwodnych w obecności środka suszącego takiego jak chlorek wapnia przesiany przez sito molekularne, tlenek wapnia, bezwodnik octowy, bezwodnik propionowy itp., lub stosując wspomniane wyżej mieszaniny rozpuszczalników, z których jeden tworzy z wodą mieszaninę azeotropową, przy użyciu łapacza Dean-Starka w celu usunięcia wody. Reakcję prowadzi się w temperaturze podwyższonej, korzystnie w zakresie 75–140°C, ale zwykle w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, pod chłodnicą zwrotną.

Sposób według wynalazku przedstawiono na schemacie 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

Jako przykłady korzystnych podstawników acylowych R można wymienić: fenyloacetyl, α -aminofenyloacetyl, 4-karboksymetylofenyloacetyl, 2-karboksyfenyloacetyl, 2-metylo-2-fenoksyacetyl, 2- lub 3-fenyloacetyl, 2-tienyloacetyl, α -amino-2-tienyloacetyl, fenoksyacetyl, 3-tienyloacetyl, 3-izotiazoliloacetyl, 4-izotiazoliloacetyl, tiofenyloacetyl, 4-pirydylotioacetyl, tetrazoliloacetyl, α -fluorofenyloacetyl, D-fenyloglicyl, 4-hydroksy-D-fenyloglicyl, 2-tienyloglicyl, 3-tienyloglicyl, fenylo-malony, 3-tienylo-malony, α -sulfaminofenyloacetyl, α -hydroksyfenyloacetyl, 2-aminofenyloacetyl, α -tetrazolilofenyloacetyl i α -sulfofenyloacetyl; R¹ stanowi grupę blokującą, na przykład niższy rodnik alkoksyalکیلowy taki jak rodnik metoksymetylowy itp., rodnik alkilowy o rozgałęzionym łańcuchu taki jak III-rz. butyl itp., chlorowcoalkil, na przykład niższy chlorowcoalkil taki jak 2,2,2-trójchloroetyl itp., aryloalkil taki jak benzyl, benzylohydryl itp., podstawiony rodnik aryloalkilowy, na przykład p-metoksybenzyl, o- lub p-nitrobenzyl, 3,5-dwumetoksybenzyl itp.

Wolny kwas 7-acyloamido-7-metoksy-3-metylopodstawiony (lub nie podstawiony) —cefemo-3-karboksylowy-4 o wzorze 1a otrzymuje się przez usunięcie grup blokujących w znany sposób. Na przykład grupę aryloalkilową taką jak estrową grupę benzylową usuwa się przez redukcję, grupę p-metoksybenzylową przez działanie bezwodnym kwasem trójfluorooctowym a grupę trójchloroetylową przez redukcję pyłem cynkowym w kwasie octowym.

Korzystne produkty uzyskuje się stosując związek o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R¹ oznacza grupę metoksymetylową, benzhydrylową, benzylową, 2,2,2-trójchloroetylową, III-rz. butylową, p-metoksybenzylową, orto- lub para-nitrobenzylową lub 3,5-dwumetoksybenzylową. Jako związek o wzorze 2 stosuje się estry 1-tlenków kwasu 6-acyloamido-6-metylo-penicylanowego, które otrzymuje się sposobem przedstawionym na schemacie 2, czyli przez działanie na ester kwasu 6-dwuazopenicylanowego (pierwszy związek w schemacie) chlorowcoazydkiem takim jak azydek bromu, azydek chloru lub azydek jodu, korzystnie w obecności azydku trzeciorzędowej aminy w celu wytworzenia estru kwasu 6-chlorowco-6-azydopenicylanowego (drugi związek na schemacie), następnie działanie na ten związek metanolem dla uzyskania estru kwasu 6-metoksy-6-azydopenicylanowego (trzeci związek na schemacie), redukcji otrzymanego produktu na drodze katalitycznego uwodornienia w celu otrzymania estru kwasu 6-metoksy-6-aminopenicylanowego (czwarty związek na schemacie), który po acylowaniu daje ester kwasu 6-acyloamido-6-metoksypenicylanowego (piąty związek na schemacie), który z kolei utlenia się środkiem utleniającym, na przykład ozonem lub nadkwasem takim jak kwas m-chloronadbenzoesowy, kwas trójfluoronadocetanowy itp., otrzymując pożądany ester 1-tlenku kwasu 6-acyloamido-6-metoksypenicylanowego o wzorze 2a.

Stosowane wyżej 2-podstawione metylo-penicyliny o wzorach 2b i 2c wytwarza się następująco. Sulfotlenek 2-metoksymetylo-penicyliny o wzorze 2b otrzymuje się w reakcji estru 1-tlenku 6-acylo-6-amido-6-metoksypenicylanowego o wzorze 2a z bezwodnikiem octowym, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, pod chłodnicą zwrotną, a następnie działa się środkiem utleniającym, na przykład nadkwasem lub ozonem w odpowiednim obojętnym rozpuszczalniku. Sposób ten przedstawiono na schemacie 3, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie.

Sulfotlenek 2-karbamoiloksypenicyliny o wzorze 2c (schemat 4) otrzymuje się przez działanie na 2-acetoksymetyloopenicylinę lub jej sulfotlenek o wzorze 2b (ze schematu 3) zasadą taką jak wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu itp. do otrzymywania odpowiednio podstawionej 2-hydroksymetyloopenicyliny i sulfotlenku (drugi związek na schemacie 4), na który działa się następnie chlorowcosulfonyloizocyjanianem takim jak chlorosulfonyloizocyjanian, bromosulfonyloizocyjanian itp. w odpowiednim obojętnym rozpuszczalniku, takim jak chlorek metylenu, acetonitryl, dwumetylosulfotlenek itp. w temperaturze od $-20 \div 100^\circ\text{C}$. Produkt pośredni hydrolizuje się dla otrzymania 2-karbamoiloksypenicyliny lub jej sulfotlenku (wzór 2c). Jeśli nie stosuje się sulfotlenku, 2-karbamoiloksymetyloopenicylinę można w wyżej opisany sposób utlenić do sulfotlenku. Sposób ten przedstawiono na schemacie 4, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenie a m oznacza liczbę całkowitą równą 0 lub 1.

Kwasy 7-acyloamido-7-metoksy-3-metylopodstawione (lub niepodstawione) -cefemo-3-karboksylowe-4 i ich nietoksyczne, farmakologiczne dopuszczalne sole, estry i amidy stosuje się jako antybiotyki, zwalczające zarówno mikroorganizmy gramododatnie jak i gramoujemne. Cefalosporyny takie, posiadające podstawnik 7-metoksyloowy, są nie tylko bardziej odporne na działanie enzymów znanych jako cefalosporynazy, lecz również wykazują różną aktywność i różny zakres skuteczności działania na organizmy, przeciwko którym są stosowane. Ponadto otrzymane związki stosuje się, niezależnie od tego, czy posiadają bądź nie zwiększoną aktywność działania antybiotycznego, jako produkty pośrednie w syntezie związków o podobnym rodzaju aktywności antybiotycznej, a mianowicie zarówno znanych cefalosporyn jak i ostatnio odkrytych cefalosporyn, posiadających podstawnik 7-metoksyloowy. Kwasy 7-acyloamido-7-metoksy-3-metylopodstawione (lub niepodstawione) -cefemo-3-karboksylowe-4 stosuje się również do usuwania wrażliwych na nie mikroorganizmów ze sprzętu medycznego, farmaceutycznego i dentystycznego i jako środki bakteriobójcze o zastosowaniu przemysłowym, na przykład w farbách wodnych i w wodzie sitowej w papierniach, w celu inhibitowania wzrostu szkodliwych bakterii.

Nietoksyczne, dopuszczalne farmakologicznie sole, takie jak sole metali, na przykład sole sodowe i potasowe, sole amonowe lub aminowe, na przykład sól prokainowa lub sole N,N'-dwubenzylodwuwaminy lub estry, na przykład niższe estry alkilowe zawierające 1-5 atomów węgla, estry aryloalkilowe lub aryłowe, są uznawane za funkcjonalnie równoważne wolnym kwasem i objęte zakresem sposobu według wynalazku.

Przykład I. Kwas 7-metoksy-3-metylo-7-/2-tienyloacetamido/-cefemo-3-karboksylowy-4.

Etap A. 7-metoksy-3-metylo-7-/2-tienyloacetamido/-cefemo-3-karboksylan benzylu. 1-tlenek 6-metoksy-6-/2-tienyloacetamido/penicylanu benzylu (0,68 g, 0,14 mola) rozpuszcza się w dioksanie (3 mililitry) i dodaje się kwas fosforowy (0,028 mola). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w atmosferze azotu w ciągu 18 godzin pod chłodnicą zwrotną przy użyciu kolumny z sitami molekularnymi. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik a pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i przemycza wodą. Roztwór octanowy suszy się i ponownie zatęża do otrzymania 45 mg surowego produktu. Pozostałość przepuszcza się przez kolumnę chromatograficzną zawierającą silikażel (6 g) stosując roztwór chloroformowy, zawierający 2% octanu etylu. Dalsze oczyszczanie przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej przy użyciu silikażelu i chloroformu, zawierającego 10% octanu etylu, daje czysty 7-metoksy-3-metylo-7-/2-tienyloacetamido/-cefemo-3-karboksylan benzylu. Widmo w ultrafiolecie UV: (CH₃OH/ 260 μm. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR); (CDCl₃) δ=2,15 ppm (S, 3H), 3-CH₃; 3,18 (S, 2H), C₂H₂; 3,43 (S, 3H), CH₃O; 3,86 (S, 2H), CH₂ grupy tienyloacetamidowej; 4,98 (S, 1H), C₆H; 5,22 (S, 2H), CO₂CH₂; 6,56 (S, 1H) NH; 6,96 (m, 2H), tienylo-β-wodór ca 7,25 (m), tienylo-α-wodór; 7,32 (S) Ph.

Etap B. Sól dwubenzylodwuwaminowa kwasu 7-metoksy-3-metylo-7-/2-tienyloacetamido/-cefemo-3-karboksylowego-4. Roztwór 7-metoksy-3-metylo-7-/2-tienyloacetamido/-cefemo-3-karboksylanu benzylu (1 mol) w lodowatym kwasie octowym (25 mililitrów) uwodarnia się w obecności 10% palladu osadzonego na węglu (200 mg) w ciągu 1 1/2 godziny w temperaturze 25°C pod ciśnieniem 738 mm Hg. Katalizator odsąca się i usuwa rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, ekstrahuje kwaśnym węglanem sodu a produkt, kwas 7-metoksy-3-metylo-7-/2-tienyloacetamido/-cefemo-3-karboksylowy-4 wytrąca się z roztworu kwaśnego węglanu przez zakwaszenie do pH 2 rozcieńczonym kwasem solnym. Produkt krystalizuje się w postaci soli dwubenzylodwuwaminowej. Przekrystalizowanie z etanolu daje czysty produkt o temperaturze topnienia 153-155°C.

Przykład II. 7-metoksy-7-/2-tienyloacetamido/-3-acetoksymetylo-cefemo-3-karboksylan benzhydrylu.

Etap A. 6-metoksy-6-/2-tienyloacetamido/3-acetoksymetylo-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylan benzhydrylu. 1 g 6-metoksy-6-/2-tienyloacetamido/penicylanu benzhydrylu w bezwodniku octowym ogrzewa się w ciągu 20 minut w atmosferze azotu pod chłodnicą zwrotną. Rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozdziela się pomiędzy warstwy octanu etylu i wody. Warstwę organiczną odparowuje się do sucha do otrzymania surowego 6-metoksy-6-/2-tienyloacetamido/-3-acetoksymetylo-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylanu benzhydrylu. Produkt oczyszcza się przez chromatografię Florosilu.

Etap B. S-tlenek 6-metoksy-6-/2-tienyloacetamido/-3-acetoksymetylo-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylanu benzhydrylu. 600 mg 6-metoksy-6-/2-tienyloacetamido/-3-acetoksymetylo-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylanu benzhydrylu w 100 ml 50% wodnego roztworu acetonu poddaje się obróbce strumieniem ozonu w ciągu 6 godzin w temperaturze topnienia lodu. Po odpędzeniu acetonu pod zmniejszonym ciśnieniem wytrąca się surowy produkt. Chromatogram na silikażelu wykazuje obecność zarówno α jak i β izomerów S-tlenku 6-metoksy-6-/2-tienyloacetamido/3-acetoksymetylo-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylanu benzhydrylu.

Etap C. 7-metoksy-7-/2-tienyloacetamido/3-acetoksymetylo-cefemo-3-karboksylan benzhydrylu. Postępując jak w przykładzie I etap A S-tlenek 6-metoksy-6-/2-tienyloacetamido/-3-acetoksymetylo-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylan benzhydrylu przeprowadza się w 7-metoksy-7-/2-tienyloacetamido/-3-acetoksymetylo-cefemo-3-karboksylan benzhydrylu, który poddaje się chromatografii na silikażelu przy zastosowaniu mieszaniny chloroformu i octanu etylu (w stosunku 50 : 1), otrzymując czysty produkt o temperaturze topnienia 141,5–143°C.

Przykład III. 3-karbamoiloksymetylo-7-metoksy-7-/2-tienyloacetamido/cefemo-3-karboksylan benzhydrylu.

Etap A. S-tlenek 6-/2-tienyloacetamido/-3-hydroksymetylo-6-metoksy-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylanu benzhydrylu. S-tlenek 6-metoksy-6-/2-tienyloacetamido/-3-acetoksymetylo-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylanu benzhydrylu rozpuszcza się w bezwodnej pirydynie (1 : 1), chłodzi się w kąpeli z lodu i dodaje 1 równoważnik 0,1 normalnego wodorotlenku sodu. Po 20 minutach, gdy wartość pH ustali się w granicach 5–7, usuwa się pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem. Dodaje się octan etylu i fazę organiczną przemywa się wodą, 0,05 normalnym roztworem kwasu fosforowego, wodą, roztworem kwaśnego węgla a następnie suszy nad siarczanem sodu. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymuje się S-tlenek 6-/2-tienyloacetamido/-3-hydroksymetylo-6-metoksy-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylanu benzhydrylu.

Etap B. S-tlenek 6-/2-tienyloacetamido/-3-/karbamoiloksymetylo/-6-metoksy-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylanu benzhydrylu. S-tlenek 6-/2-tienyloacetamido/-3-hydroksymetylo-6-metoksy-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylanu benzhydrylu (0,5 g) rozpuszcza się w chlorku metylenu (20 mililitrów) i powoli dodaje w temperaturze 10 do 20°C do roztworu równoważnika chlorosulfonyloizocyjanianu w chlorku metylenu (20 mililitrów). Po dwóch godzinach mieszaninę reakcyjną wylewa się na pokruszony lód, odparowuje w wysokiej próżni do sucha bez ogrzewania. Pozostałość poddaje się chromatografii w celu otrzymania S-tlenku 6-/2-tienyloacetamido/-3-/karbamoiloksymetylo/-6-metoksy-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylanu benzhydrylu.

Etap C. 3-karbamoiloksymetylo-7-metoksy-7-/2-tienyloacetamido/-cefemo-3-karboksylan benzhydrylu. Postępując jak w przykładzie I etap A S-tlenek 6-/2-tienyloacetamido/-3-/karbamoiloksymetylo/-6-metoksy-3-metylo-7-keto-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptano-2-karboksylanu benzhydrylu przeprowadza się w 3-karbamoiloksymetylo-7-metoksy-7-/2-tienyloacetamido/cefemo-3-karboksylan benzhydrylu. Surowy produkt rozdziela się pomiędzy warstwy chlorku metylenu i wody. Roztwór w chlorku metylenu przemywa się roztworami kwaśnego węgla sodu i chlorku sodu. Następnie roztwór suszy się, sączy i usuwa rozpuszczalnik. Pozostałość poddaje się chromatografii na silikażelu przy użyciu mieszaniny chloroformu i octanu etylu (w stosunku 3 : 2) w celu otrzymania czystego 3-karbamoiloksymetylo-7-metoksy-7-/2-tienyloacetamido/cefemo-3-karboksylanu benzhydrylu. Widmo w podczerwieni IR (CHCl_3) 178, 1730, 1680 cm^{-1} . Widmo w ultrafiolecie UV (CH_3OH) λ_{max} 2640 μm ϵ = 6400.

Przykład IV. Kwas 3-karbamoiloksymetylo-7-metoksy-7-/2-tienyloacetamido/cefemo-3-karboksylowy-4. Zimny roztwór estru benzhydrylowego kwasu 3-karbamoiloksymetylo-7-metoksy-7-/2-tienyloacetamido/cefemo-3-karboksylowego-4 (1,36 g) w 10, 88 mililitrów anizolu miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze 0°C z 5,44 mililitrów kwasu trójfluorooctowego. W wysokiej próżni usuwa się substancje lotne a produkt przekształca się z octanu etylu. Temperatura topnienia produktu 165–167°C. Widmo w ultrafiolecie UV (pH 7, bufor) λ_{max} 263 μm – 8840, 236 μm – 14000; $[\alpha]_D$ (C = 1, CH_3OH) = +199°. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego NMR: (roztwarzalnik $-\text{CD}_3\text{CN} + \text{D}_2\text{O}$) β = 3,48 (–OCH₃ S), ~3,4 (2-H₂, częściowo widzialne), 5,05 (6-H, S), 4,91 (10-H₂ d), 3,86 (13-H₂, S).

Przykład V. Kwas 3-acetoksymetylo/-7-/2-tienyloacetamido/cefemo-3-karboksylowy-4. Zimny roztwór estru benzhydrylowego kwasu 3-acetoksymetylo-7-/2-tienyloacetamido/cefemo-3-karboksylowego-4 (100 mg) w anizolu (1 mililitr) miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze 0°C z kwasem trójfluorooctowym (0,5 mililitra). Dodaje się czterochlorek węgla (50 mililitrów) i mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha. Pozostałość rozcieńcza się na proszek w heksanie. Heksan usuwa się przez dekantację a pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu (10 mililitrów), zatęża do objętości 1 mililitra i dodaje się eteru etylowego w celu wytrącenia osadu. Osad przekształca się z mieszaniny eteru i octanu etylu, otrzymując kwas 3-acetoksymetylo/-7-/2-tienyloacetamido/-cefemo-3-karboksylowy-4 o temperaturze topnienia 164°C. Postępując jak w przykładach I,

II i III i zastępując 1-tlenek 6-metoksy-6-/2-tienyloacetamido/penicylanu benzylu równoważną ilością innego odpowiednio podstawionego estru 1-tlenku kwasu 6-acyloamido-6-metoksypenicylanowego, otrzymując odpowiednie estry kwasu 7-acyloamido-7-metoksy-cefemo-3-karboksylowego-4 o wzorze 1, które można w znany sposób odblokowywać, otrzymując kwas 7-acyloamido-7-metoksy-cefemo-3-karboksylowy-4 o wzorze 1a. Schemat 5 oraz tablica I przedstawiają substancje wyjściowe, produkty pośrednie oraz produkty końcowe, które można wytwarzać sposobem według wynalazku.

Przykłady VI–XXXI przedstawiono w tablicy I.

Przykład XXXII. 7-metoksy-3-metylo-7-/2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylan benzylu. 1-tlenek 7-metoksy-6-/2-tienyloacetamido/penicylanu benzylu (0,068 g, 0,14 milimola) rozpuszcza się w dioksanie (3 mililitry) i dodaje kwas etylosiarkowy (0,028 milimola). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 18 godzin przy użyciu sita molekularnego. Następnie odpędza się rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i przemywa powstały roztwór wodą, suszy i usuwa rozpuszczalnik otrzymując mieszaninę 7-metoksy-3-metylo-7-/2-tienyloacetamido/-cefemo-3-karboksylanu benzylu i 7-metoksy-3-metylo-3-hydroksy-7-/2-tienyloacetamido/-cefemo-3-karboksylanu benzylu. Mieszaninę tę rozpuszcza się w dwumetyloformamidzie (2 mililitry) z dodatkiem bezwodnika octowego (0,5 mililitra) i ogrzewa się w ciągu 1/2 godziny na łaźni parowej, po czym wylewa się do wody, ekstrahuje chloroformem, suszy nad siarczanem sodu i poddaje chromatografii jak opisano w przykładzie I etap A, otrzymując 7-metoksy-3-metylo-7-/2-tienyloacetamido/cefemo-4-karboksylan benzylu.

Wytwarzanie substancji wyjściowych: Ester 1-tlenku kwasu 6-metoksy-6-acyloamidopenicylanowego. 7-metoksy-3-metylo-7-/2-tienyloacetyloamido/-cefemo-3-karboksylan benzylu.

Etap A. 6-dwuazopenicylan benzylu. Sól 6-aminopenicylanu benzylu kwasu p-toluenosulfonowego (0,5 g) dodaje się, starannie mieszając, do mieszaniny składającej się z chlorku metylenu (50 mililitrów), lodu (50 cm³) i azotynu sodu (1,5 g). Do powstałej mieszaniny dodaje się w trzech różnych porcjach co 5 minut kwas p-toluenosulfonowy w sumarycznej ilości 0,2 g, a zimną mieszaninę (10°C) miesza się ponownie przez wstrząsanie w ciągu 20 minut. Następnie oddziela się żółty roztwór 6-dwuazopenicylanu benzylu w chlorku metylenu, suszy się go w temperaturze 0–10°C nad siarczanem sodu, sączy, a osuszony roztwór odparowuje w temperaturze pokojowej do objętości 5 mililitrów.

Etap B. 6-azydo-6-bromopenicylan benzylu. Do roztworu 6-dwuazopenicylanu benzylu (2 g) w chlorku metylenu (20 mililitrów) dodaje się nitrometan (20 mililitrów) a następnie roztwór azydku trójetiloamoniowego (20 mililitrów). Powstałą mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 5°C i dodaje się do niej w ciągu 15 sekund 20 mililitrów bromku azotu. Do otrzymanej ochłodzonej mieszaniny reakcyjnej dodaje się 50 mililitrów 0,1 normalnego roztworu tiosiarczanu sodu z jednoczesnym intensywnym mieszaniem. Po mieszanii w ciągu 2 dodatkowych minut roztwór daje negatywny wynik próby z papierkiem jodskrobiowym. Wówczas do roztworu dodaje się kwaśny węglan sodu i mieszaninę miesza się tak długo, dopóki nie przestanie wydzielać się CO₂.

Oddziela się fazę organiczną a fazę wodną ekstrahuje się 20 mililitrami chlorku metylenu. Połączone fazy organiczne przemywa się nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodu, do czasu aż nie będzie się wydzielać dwutlenek węgla. Wówczas fazę organiczną suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha, otrzymując 1,3 g surowego 6-azydo-6-bromopenicylanu benzylu.

Surowy produkt oczyszcza się przez adsorbcję na 2,5 g silikażelu, umieszcza zaabsorbowaną substancję, rozpuszczoną w mieszaninie heksanu i benzenu w stosunku 1 : 1. Na wierzchołku kolumny zawierającej 50 g silikażelu, rozwija się kolumnę tym samym rozpuszczalnikiem i otrzymuje 200 mililitrów frakcji odcieku, odzyskując roztwór 6-azydo-6-bromopenicylanu benzylu (0,55 g) z frakcji 5–10. Produkt ten ma R_f = 0,60 (CHCl₃). Widmo w podczerwieni IR: 4,69 μ(azydo); 5,53 (Struktura β-laktamu) i 5,71 μ(ester). Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego NMR: 2,62 tau (S), (fenyl); 4,7 tau (S), (5H); 4,79 tau (S), (CH₂ · C₆H₅); 5,47 tau (S), (3H); 8,41 tau (S); 8,63 tau (S); (gem CH₃) (S) oznacza singlet.

Roztwór azydku trójetiloamoniowego otrzymuje się przez rozpuszczenie azydku sodu (3 g) w wodzie, ochłodzenie tego roztworu do temperatury 0–10°C, dodanie chlorku metylenu (20 mililitrów) i wkroplenie przy szybkim mieszaniu stężonego kwasu siarkowego (3 mililitry), oddzielenie fazy organicznej, ekstrahowanie fazy wodnej chlorkiem metylenu (5 mililitrów), wysuszenie połączonych faz organicznych nad chlorkiem wapnia i dodawanie do wysuszonego roztworu trójetiloaminy aż do osiągnięcia pH 7. Roztwór bromku azotu otrzymuje się, chłodząc mieszaninę azydku sodu (5,3 g) i chlorku metylenu (16 mililitrów) do temperatury 5°C, dodając do ochłodzonej mieszaniny brom (1,28 g), a następnie stężony kwas solny i mieszając mieszaninę reakcyjną w zamkniętym naczyniu w temperaturze 0–10°C w ciągu 3 godzin. Oddziela się fazę organiczną od ciastowatej fazy nieorganicznej. Fazę nieorganiczną przemywa się chlorkiem metylenu (4 mililitry) i łączy fazy organiczne, otrzymując 20 mililitrów roztworu.

Etap C. 6-azydo-6-metoksypenicylan benzylu. Do roztworu 0,55 g 6-azydo-6-bromopenicylan benzylu w 50 mililitrach metanolu dodaje się 0,334 g czterofluoroboranu srebra i otrzymaną mieszaninę miesza się w zamkniętym naczyniu w ciągu 2 1/2 godziny. Następnie usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem metanol, a pozostałość dodaje się do 30 mililitrów chlorku metylenu, sączy przez ziemię okrzemkową i przemywa niewielką ilością chlorku metylenu. Przesącz i ciecz po przemyciu przemywa się raz 5% roztworem kwaśnego węglanu sodu, a następnie solanką, suszy i odparowuje, otrzymując 0,464 g surowego 6-azydo-6-metoksypenicylan benzylu. Produkt ten oczyszcza się przez chromatografię na silikażelu, rozwijając kolumnę 70% mieszaniną heksanu z benzenem. Eluat zbiera się w 50 mililitrowych frakcjach i odparowuje frakcje 16–26, otrzymując 6,6–dwubromopenicylan benzylu. Następnie kolumnę przemywa się 70% roztworem benzenu w heksanie i odparowuje się frakcję 28–39, otrzymując 0,325 g pożądanego produktu, 6-azydo-6-metoksypenicylan benzylu. Produkt ten ma współczynnik rozdziatu R_f 0,435 (CHCl_3), widmo w podczerwieni IR 4,70 μ (grupa azydowa), 5,58 μ . / β -laktam/ i 5,71 μ (ester) oraz widmo magnetycznego rezonansu jądrowego NMR w CDCl_3 , 2,62 tau (S), (fenyl); 4,60 tau (S), (5H); 4,78 tau (S), ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,47 tau (S), (3H); 6,35 tau (S), (OCH_3); i 8,4 tau (S) i 8,58 tau (S), (gem CH_3).

Etap D. 6-amino-6-metoksypenicylan benzylu. Do roztworu 6-azydo-6-metoksypenicylan benzylu (1 g) w octanie etylu (25 ml) i N,N–dwuizopropylaoetyloaminie (2,5 mililitra) dodaje się 10% pallad osadzony na węglu (2 g). Mieszaninę reakcyjną uwodarnia się w ciągu 50 minut pod ciśnieniem atmosferycznym, sączy, a przesącz zagęszcza do sucha, otrzymując 0,95 g 6-amino-6-metoksypenicylan benzylu.

Etap E. 6-metoksy-6-/2-tienyloacetyloamido/penicylan benzylu. 6-amino-6-metoksypenicylan benzylu (0,95 g) rozpuszcza się w chlorku metylenu (20 mililitrów). Roztwór ochładza się do temperatury -5° i dodaje pirydynę (0,5 g). Do tak przygotowanego roztworu w ciągu 5 minut dodaje się chlorek 2-tienyloacetylu (0,57 g) w chlorku metylenu (10 mililitrów). Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze 0°C , a następnie przemywa 5% roztworem kwaśnego węglanu sodu (25 mililitrów) i dwoma porcjami nasyconego roztworu chlorku sodu, po 25 mililitrów każda, po czym suszy się ją nad siarczanem sodu, sączy i usuwa rozpuszczalnik, otrzymując 1,35 g surowego produktu. Surowy produkt poddaje się rozdzielowi na drodze chromatografii na silikażelu (30 g) w kolumnie w kształcie litery H, stosując roztwór chloroformowy zawierający 2% octanu etylu i otrzymując 0,3 g czystego 6-metoksy-6-/2-tienyloacetyloamido/-penicylan benzylu.

Etap F. 1-tlenek 6-metoksy-6-/2-tienyloacetyloamido/-penicylan benzylu. 6-metoksy-6-/2-tienyloacetyloamido/penicylan benzylu (0,3 g, 0,58 milimola) rozpuszcza się w chlorku metylenu (6,5 mililitra). Roztwór oziębia się na łaźni wypełnionej lodem i dodaje kwas m-chloronadbenzoesowy (100 mg, 0,58 mola). Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 0°C aż do zakończenia utleniania, po czym przemywa się ją roztworem kwaśnego węglanu sodu w celu usunięcia kwasu m-chlorobenzoowego a następnie nasyconym roztworem chlorku sodu. Mieszaninę reakcyjną suszy się nad siarczanem sodu, sączy i usuwa rozpuszczalnik, otrzymując 0,3 g surowego 1-tlenku 6-metoksy-6-/2-tienyloacetyloamido/-penicylan benzylu, który oczyszcza się na kolumnie wypełnionej silikażelem (9 g), używając jako cieczy nośnej chloroformu zawierającego 2% octanu etylu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu 7-acyloamido-7-metoksy-cefemo-3-karboksylowego-4 o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza atom wodoru, grupę acetoksyłową lub karbamoiloksyłową, R oznacza grupę acylową o ogólnym wzorze $\text{R}^2\text{R}^3\text{CH}-\text{CO}-$, w którym R^2 oznacza atom wodoru, grupę aminową, guanidynową, hydroksylową, karboksylową, atom fluoru, grupę tetrazolilową, sulfonową lub sulfaminową, R^3 oznacza grupę fenyłową, fenoksyłową, tiofenylową, podstawioną grupę fenyłową, podstawioną grupę fenoksyłową, podstawioną grupę tiofenylową, pierścień heterocykliczny 5 lub 6-członowy, zawierający 1–4 heteroatomy, takie jak tlen, siarka, azot lub grupę tiofenylową, a R^1 oznacza atom wodoru, ewentualnie w postaci jego farmakologicznie dopuszczalnych soli, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym A i R mają wyżej podane znaczenie a R^1 oznacza grupę blokującą, taką jak niższy rodnik alkoksyalikilowy, alkilowy o rozgałęzionym łańcuchu, rodnik chlorowcoalkilowy lub rodnik aryloalkilowy, ewentualnie podstawiony poddaje się reakcji z kwasem w podwyższonej temperaturze, po czym z otrzymanego produktu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza wyżej określoną grupę blokującą, a R i A mają wyżej podane znaczenie, odszczepia się tę grupę blokującą.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w warunkach bezwodnych.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności środka suszącego.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako kwas stosuje się kwas fosforowy, kwas siarkowy, kwas sulfonowy, kwas fosfonowy, kwas trójfluorooctowy, kwas dwuchlorowcometylofosfonowy, niskoalkilowe monoestry kwasu siarkowego lub monoestry kwasu fosforowego.

5. Sposób według zastrz. 4., z n a m i e n n y t y m, że stosuje się kwas ortofosforowy, polifosforowy, pirofosforowy, metanosulfonowy, p-toluenofosfonowy, metanosulfonowy, fenylofosfonowy, trójfluorooctowy, dwuchlorometylofosforowy, metylosiarkowy, etylosiarkowy, monotrójchloroetylofosforowy lub monofenylofosforowy.

6. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze 75–140°C.

7. Sposób wytwarzania estru kwasu 7-acyloamido-7-metoksy-cefemo-3-karboksylowego-4 o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza atom wodoru, grupę acetoksyłową lub karbamoiloksyłową, R oznacza grupę acylową o ogólnym wzorze $R^2 R^3 CH-CO-$, w którym R^2 oznacza atom wodoru, grupę aminową, guanidynową, hydroksylową, karboksylową, atom fluoru, grupę tetrazolilową, sulfonową lub sulfaminową, R^3 oznacza grupę fenyłową, fenoksyłową, tiofenylową, podstawioną grupę fenyłową, podstawioną grupę fenoksyłową, podstawioną grupę tiofenylową, pierścień heterocykliczny 5 lub 6-członowy, zawierający 1–4 heteroatomy, takie jak tlen, siarka, azot lub grupę tiofenylową, a R^1 oznacza grupę blokującą taką jak niższy rodnik alkoksyalikilowy, alkilowy o rozgałęzionym łańcuchu, rodnik chlorowcoalkilowy lub rodnik aryloalkilowy, ewentualnie podstawiony, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym A, R mają wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza wyżej określoną grupę blokującą, poddaje się reakcji z kwasem w podwyższonej temperaturze.

8. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym A i R mają znaczenie podane w zastrz. 7, a R^1 oznacza grupę metoksymetyłową, benzhydryłową, benzyłową, 2,2,2-trójchloroetyłową, III-rz.butylową, p-metoksybenzyłową, orto- lub paranitrobenzyłową, lub 3,5-dwumetoksybenzyłową.

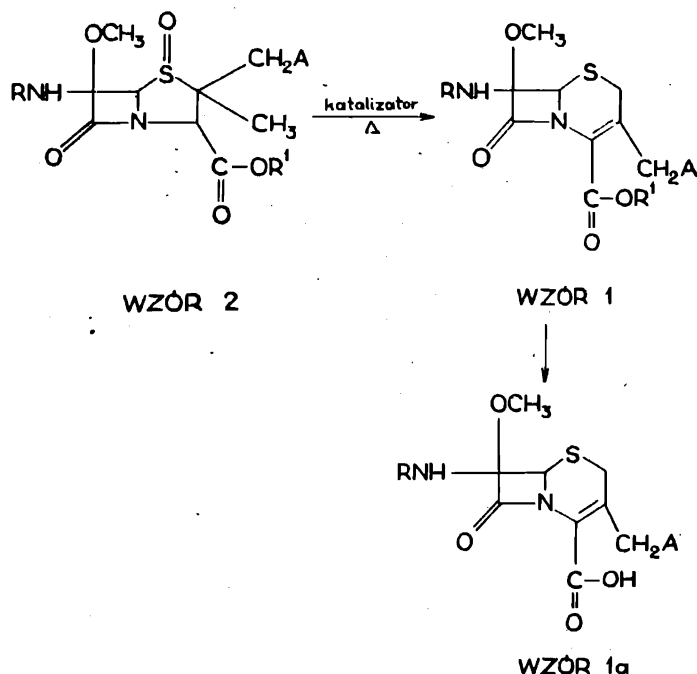
9. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w warunkach bezwodnych.

10. Sposób według zastrz. 9, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności środka suszającego.

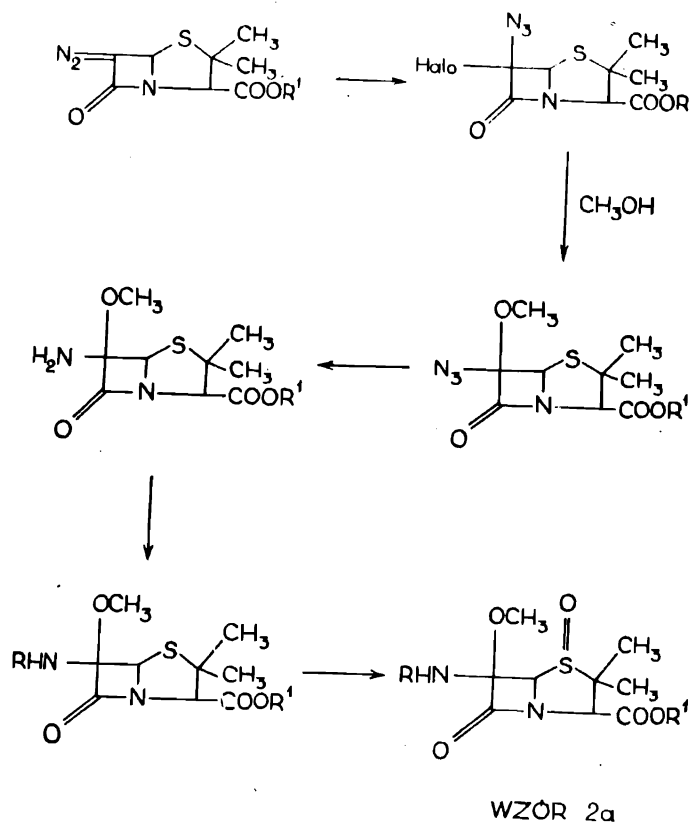
11. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że jako kwas stosuje się kwas fosforowy, kwas siarkowy, kwas sulfonowy, kwas fosfonowy, kwas trójfluorooctowy, kwas dwuchlorowcometylofosfonowy, niskoalkilowe monoestry kwasu siarkowego lub monoestry kwasu fosforowego.

12. Sposób według zastrz. 11, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się kwas ortofosforowy, poliofosforowy, pirofosforowy, metanosulfonowy, p-toluenofosfonowy, metanosulfonowy, fenylofosfonowy, trójfluorooctowy, dwuchlorometylofosforowy, metylosiarkowy, etylosiarkowy, monotrójchloroetylofosforowy lub monofenylofosforowy.

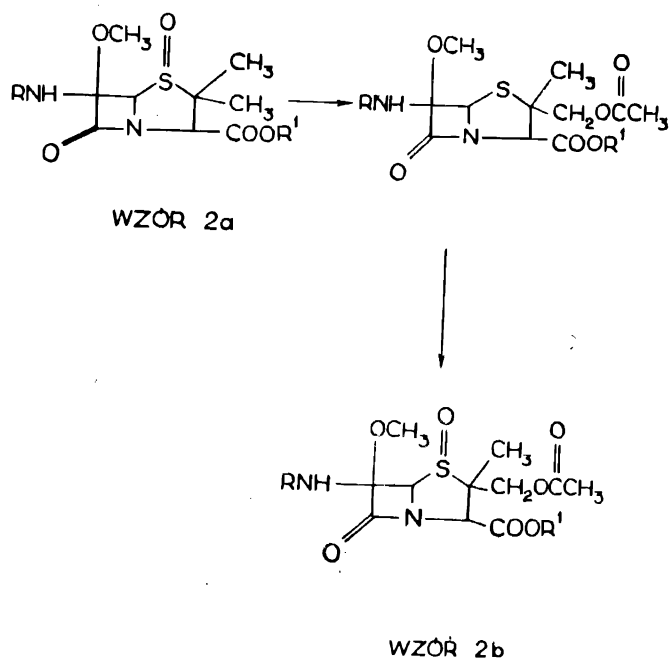
13. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze 75–140°C.



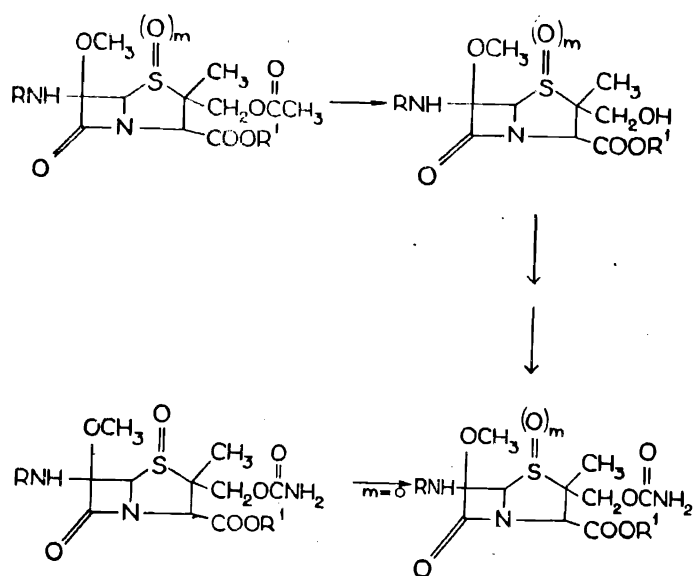
Schemat 1



Schemat 2



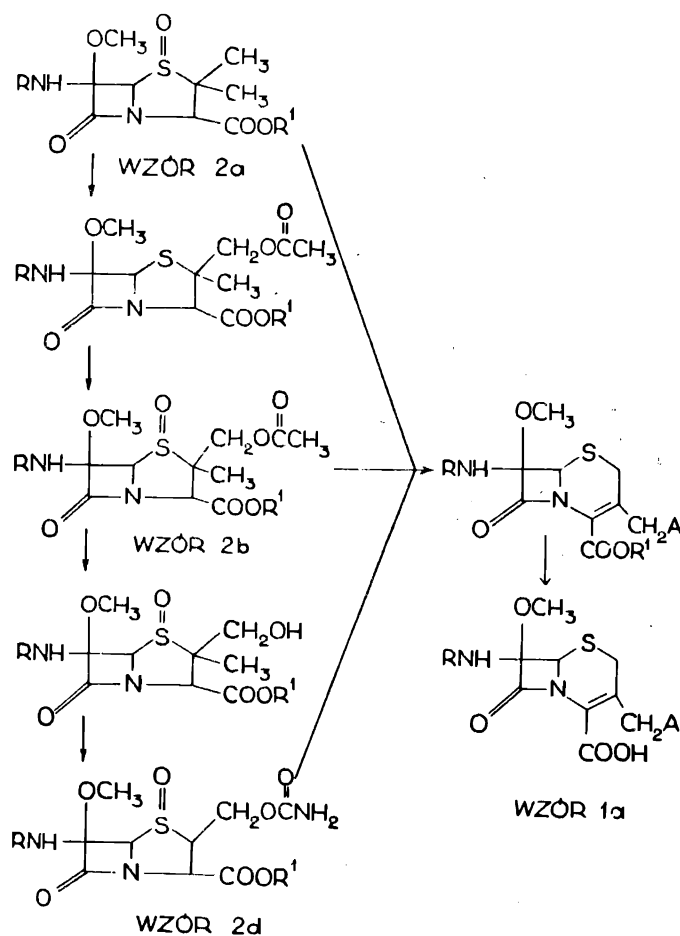
Schemat 3



WZÖR 2d

WZÖR 2c

Schemat 4



Schemat 5

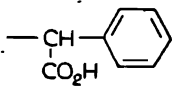
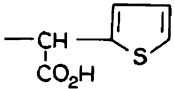
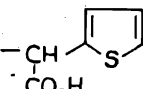
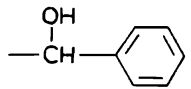
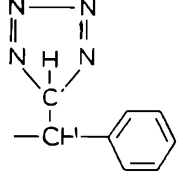
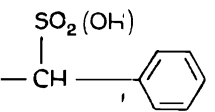
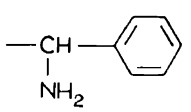
Tablica I

Przykład Nr	R	R'	A
VI		$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$	H
VII		$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$	H
VIII		$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	$-\text{OCNH}_2$
IX		$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$	$-\text{OCNH}_2$
X		$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H
XI		$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	H
XII		$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$	H
XIII		$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{OCCH}_3$

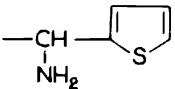
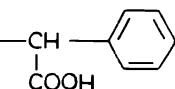
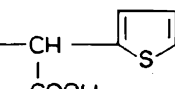
Tablica I

Przykt. Nr.	R	R'	A
XIV		$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$	$-\text{OCNH}_2$
XV		$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$	H
XVI		"	H
XVII		"	H
XVIII		"	H
XIX		"	H
XX		$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$	$-\text{OCCH}_3$
XXI		"	H

Tablica I

Przykt. Nr.	R	R ¹	A
XXII		$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$	$-\text{OCNH}_2$
XXIII		.	$-\text{OCNH}_2$
XXIV		"	H
XXV		"	H
XXVI		"	H
XXVII		"	H
XXVIII		"	H

Tablica I

Przykt. Nr.	R	R ¹	A
XXIX		$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$	H
XXX		.	$-\text{OCNH}_2$
XXXI		.	H

CZYTEL