

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

207 864 B

(21) A bejelentés száma: 3178/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 06. 21.
(30) Elsőbbségi adatok:
209 596 1988. 06. 22. US

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 463/00

(40) A közzététel napja: 1990. 01. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 06. 28. SZKV 93/06

(72) Feltaláló:

Bodurow, Christina Clara, Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmas:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képviseelő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

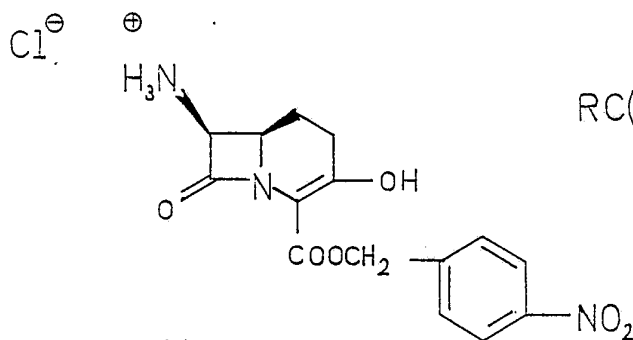
(54)

Eljárás 1-karba-detia-cefalosporin köztitermék előállítására

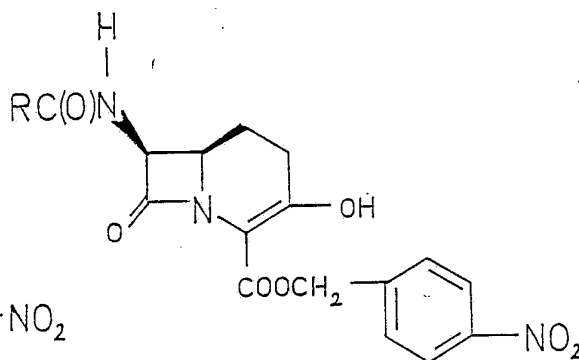
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű 1-karba-1-de-
tia-3-cefem-vegyület előállítására, melynek során egy
(II) általános képletű vegyületet – e képletben

R jelentése benzil- vagy fenoxi-metil-csoport –
egy klórozószerrel kezelnek, majd a kapott imino-
kloridot alkohollal reagáltatják.



(I)



(II)

A találmány tárgya: új eljárás beta-laktám antibiotikumok előállítására. Közelebről, a találmány a 7-béta-amino-3-hidroxi-1-karba-detia-cef-3-em-4-karbonsav-p-nitrobenzil-észter előállítására vonatkozik, amely az 1-karba-detia-cefalosporin antibiotikumok előállításához használható fel.

Az 1-karba-detia-cefalosporinokat totálszintézissel állítják elő, szemben a cefalosporin antibiotikumokkal, amelyeket – néhány kivételtől eltekintve – félszintetikus módszerekkel állítanak elő. Evans et al. – 4665 171 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás – az 1-karba-detia-cefalosporin közti termékeinek aszimmetrikus szintézisét írja le. S. Uyeo és H. Ona (Chem. Pharm. Bull. Japan, 28, 1563–1577, 1980) egyes racém 1-karba-detia-cefalosporinok szintézisét írja le, míg Hirata et al. – 4708 956 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás – 3-halogén-1-karba-detia-cefalosporinokat és ezek előállítására egy eljárást ismertet.

Az 1-karba-cefalosporinok egyre nagyobb jelentőségre tesznek szert, mint az antibiotikumok beta-laktám osztályának új tagjai, amelyek fertőző betegségek kezelésére használhatók fel. Mivel ezeket az antibiotikumokat totálszintézissel állítják elő, nagyon keresettek azok a köztitermékek, amelyek előállításukhoz felhasználhatók.

A 7-amino-3-hidroxi-1-karba-detia-cef-3-em-4-karbonsav-p-nitro-benzilészterét hidrokloridja alakjában állítjuk elő. Ezt a köztiterméket tisztított alakban úgy állítjuk elő, hogy a 7-fenoxi-acetil-amino-3-hidroxi-1-karba-detia-cef-3-em-4-karbonsav-p-nitrobenzil-észter N-dezacilezésnek vetjük alá. A kristályos só köztiterméként használható fel 1-karba-cefalosporin antibiotikumok előállítására.

A találmány tárgya: eljárás az (I) képletű 7-amino-3-hidroxi-1-karba-detia-cef-3-em-4-karbonsav-p-nitrobenzilészter-hidroklorid előállítására. Ezt a sót nagy tisztaságú szilárd anyag alakjában kapjuk.

Az (I) képletű 3-hidroxi-1-karba-cefalosporin észtert korábban úgy állították elő, hogy a 7-acilamino-3-hidroxi-1-karba-detia-cef-3-em-4-karbonsav-p-nitrobenzilészter N-dezacilezték. Hatfield et al. – 4226 986 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás – kétlépéses klórozást és a p-nitrobenzil-7-fenoxi-acetil-amino-3-hidroxi-1-karba-detia-cef-3-em-4-karboxilát N-dezacilezését írja le. Ennek az eljárásnak a keretében az N-dezacilezés anélkül zajlik le, hogy az (I) képletű vegyület 3-hidroxi-csoportja egyidejűleg klórozódna. Ezen eljárás szerint az N-dezacilezést 2 mól trifenilfoszfit-klór addukt segítségével végzik, amelyet – 30 °C-on diklór-metánban állítanak elő. A klórozó reagenst piridin jelenlétében és nitrogén alatt keverik össze a 3-hidroxi-1-karba-észter oldatával. Az elegyet 4 órán át kevertetik –30 °C-on az iminoklorid előállítására, majd izobutanolt adagolnak; ekkor a keverék hőmérséklete –14 °C-ra emelkedik. Sósavat vezetnek ekkor a keverékbe és ennek hatására a hőmérséklet 25 °C-ra emelkedik. A 3-hidroxi-mag-észter-hidrokloridot, amely kicsapódik, a visszamaradó piridínium-hidroklorid eltávolítására etanolban (3A) szuszpendál-

ják. A szuszpenzió szűrésekor fehér szilárd anyag alakjában kapják az (I) képletű sót.

A 7-acilamino-3-hidroxi-1-karba-detia-cef-3-em-4-karbonsav-p-nitrobenzilészter (pl. a 7-fenil-acetil-amino- vagy a 7-fenoxi-acetil-amino-3-hidroxi-észter (N-dezacilezését végezhetjük más iminoklorid-képző reagensek segítségével is, az (I) képletű terméknek a 3-hidroxi-csoport klórozása nélkül való előállítására. A dezacilezés során olyan iminoklorid-reagensek használhatók fel, amilyen pl. a PCl_5 , PCl_3 , $POCl_3$, $SOCl_2$ és hasonló vegyületek. Úgy tűnik, hogy ezekkel a reagensekkel való klórozás esetén az 1-karba-3-hidroxi-cefalosporinok 3-hidroxi-csoportja kevésbé reakcióképes, mint a 3-hidroxi-cefalosporinok 3-hidroxi-csoportja. Ennek megfelelően az N-dezacilezési eljárás lehetővé teszi a 7-amino-3-hidroxi-1-karba-cef-3-em-p-nitrobenzilészter szelektív képződését.

A 7-acilamino-3-hidroxi-1-karba-detia-cef-3-em-4-karbonsav-p-nitro-benzilészter, pl. a 7-fenoxi-acetilamino-észter Evans et al. eljárása szerint (4665 171 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) állítjuk elő.

Az (I) képletű 7-amino-3-hidroxi-észter-hidroklorid bizonyos mértékben higroszkópos. Könnyen megvédhető azonban – magas nedvességtartalmú levegő esetén – oly módon, hogy a sót jól záródó edényben vagy száraz atmoszférában tároljuk.

Az (I) képletű só bázissal való semlegesítéssel a szabad 7-amino-észterre alakítható, a 7-amino-észter pedig reagilezhető, a kívánt karbonsav alkalmazásával. A szabad 7-amino-észter pl. D-fenil-glicil-klorid-hidrokloriddal acilezhető a 7-béta-(D-fenil-glicil-amino)-3-hidroxi-1-karba-detia-cef-3-em-4-karbonsav-p-nitrobenzilésztere keletkezése mellett. Ez az utóbbi vegyület azután a 3-trifluor-metil-szulfoniloxi-származékon (triflát) keresztül a 3-klór-észterre alakítható át az Evans et al. (4673 737 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) által leírtak szerint.

Egy másik megoldás szerint az (I) képletű sóból előállított szabad 7-amino-3-hidroxi-észter amino-csoportja megvédhető egy szokásos amino-védőcsoporttal, amilyen pl. a terc.BOC-csoport vagy a benziloxi-karbonil-csoport (CBz). A 7-(védett amino)-3-hidroxi-észter az Evans által leírt módon (l. az előbbi hivatkozást) a 3-triflát-észteren keresztül a 3-klór-származékká alakítható át. Klórozás után az amino-védőcsoportot eltávolítjuk és a nem-védett 7-amino-csoportot a karbonsavval acilezzük, a keresett végtermék acil-csoportjának bevitelére (pl. fenil-glicinnel).

Bármelyik előbbi alternatív szintézis végrehajtása után a p-nitro-benzilészter csoportot eltávolítjuk – pl. cinkkel és HCl-lel végzett redukcióval vagy katalitikus hidrogenolízissel, 5%-os palládium/szén katalizátor alkalmazásával. A dezészterezett szabad sav a keresett antibiotikum.

A találmány további szemléltetésére és leírására a következő példát mutatjuk be.

1. példa

A 7-béta-3-hidroxi-1-karba-detia-cef-3-em-4-karbonsav-p-nitro-benzilészter-hidroklorid előállítása

Kemencében kiszárított 250 ml-es háromnyakú – keverővel, gumi elválasztóval, hőmérővel és nitrogénbevezetővel felszerelt – lombikba bemérünk 100 ml diklórmétánt és 1,73 ml piridint. A lombikot –30 °C-ra hűtjük le és klórgázt buborékoltatunk az oldaton át. Az oldat világossárga színűvé válik. Ekkor trifenil-foszfítet (14,48 g; 46,7 mmól; 2,18 egyenérték) adagolunk, fecskendő segítségével, olyan sebességgel, hogy fenntartsuk a sárga színt és a belső hőmérséklet –15 °C alatt maradjon. Az adagolás végén további 20 csepp trifenil-foszfítet adunk az elegyhez, a sárga szín eltüntetésére. Az oldatot 20 percen át –30 °C-on kevertetjük.

Egy kemencében kiszárított, 250 ml-es háromnyakú – hőmérővel, rúd alakú keverővel, nitrogén-bevezető csővel és gumi elválasztóval ellátott – gömblombikba beadagolunk 10 g (21,4 mmól) 7-beta-fenoxi-acetil-amino-3-hidroxi-1-karba-detia-cef-3-em-4-karbonsav-p-nitrobenzilésztert, 100 ml etil-acetátot és 2,1 ml piridint. Az oldatot –25 °C-ra hűtjük és felülről, egyszerre hozzáadjuk a trifenil-foszfít-diklorid oldatot, nitrogén alatt, kanül segítségével. A reakcióelegyet 4 órán át kevertetjük –30 °C-on. Ekkor egyszerre hozzáadunk 20 ml izobutanol; ennek hatására a belső hőmérséklet –30 °C-ról –14 °C-ra emelkedik. 40 másodpercen át sósavat buborékoltatunk át a reakcióelegyen és eltávolítjuk a jégfürdőt. A reakcióelegyet kevertetés közben 25 °C-ra melegítjük. A szilárd anyagot összegyűjtjük, 1:1 arányú etil-acetát: diklórmétán eleggyel hidegen mossuk és vákuumban 48 órán át szárítjuk. Így 5,60 g fehér szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot 90 ml etanolban (3A) szuszpendáljuk és a szuszpenziót 1 órán át állni hagyjuk, a visszamaradó piridínium-hidroklorid eltávolítására. A kapott szuszpenziót szűrjük, a tisztított szilárd anyagot vákuumban szárítjuk. Így a kívánt terméket kapjuk (4,91 g; 58%). Bomláspon: 170–190 °C.

¹H-NMR (d₆-DMSO), delta: 2,06 (m, 2H, –CH₂–), 2,60 (m, 2H, –CH₂–), 3,95 (m, 1H, N–C–CH), 4,8 (d, 1H, H₂N–CH), 5,4 (q, 2H, CO₂CH₂–), 8,0 (q, 4H, aromás CH), 9,4 (széles s, 2H, H₂N).

5 IR (KBr lemez): 3450 (széles, NH), 2596 (s, OH), 1770 (s, CO), 1755 (s, CO), 1654 (–C/O–CH=CH–OH) cm⁻¹.

UV (EtOH), lambda_{max} 276 (abszorpció 2,377)

Tömegspektrum (tér-deszorpció): m/e 333

10 (α)₃₈₉²⁵+11,99

A C₁₅H₁₆N₃O₆Cl képletre

számított: C 48,73, H 4,36, N 11,36, Cl 9,59%;

talált: C 48,70, H 4,23, N 11,14, Cl 9,66%.

15

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű 1-karba-1-detia-3-cefem-vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – e képletben

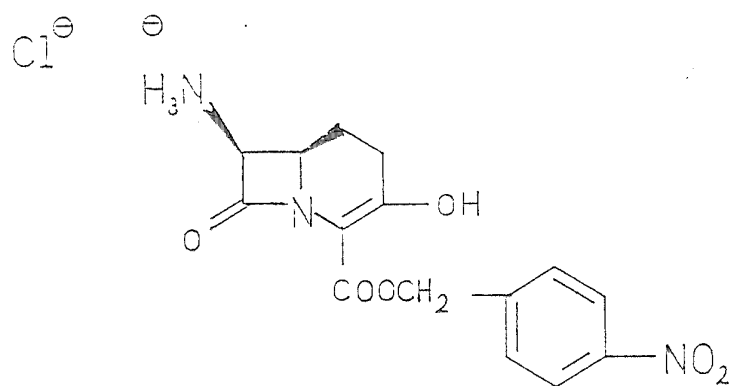
20 R jelölése benzil- vagy fenoxi-metil-csoport – egy klórozószerrel kezelünk, majd a kapott iminokloridot alkohollal reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy klórozószerként a foszfor valamely klórvegyületét alkalmazzuk.

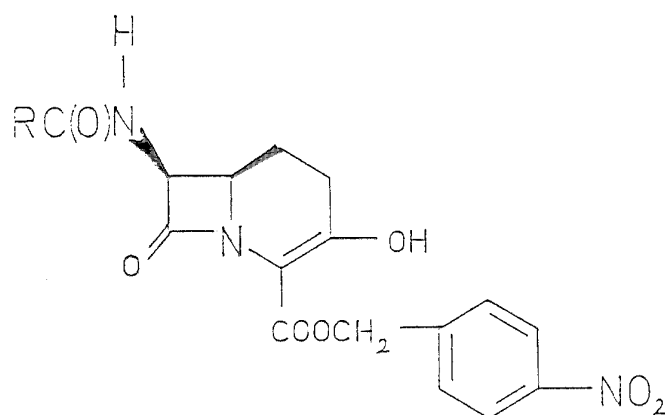
3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy foszfor-pentakloridot, foszfor-trikloridot vagy foszfor-oxikloridot alkalmazunk.

30 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy klórozószerként trifenil-foszfít-klór-adduktumot alkalmazunk.

35 5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a klórozási lépést (–25)–(–35) °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.



(I)



(II)