

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51029

Patent dodatko-
wy do patentu: _____

Zgłoszono: 08. IX. 1962 (P 99 632)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15. IV. 1966

Kl. 12p, 4/01

MKP C 07 d

UKD



Twórca wynalazku: Edwin Harold Flynn

Właściciel patentu: Eli Lilly Company, Indianapolis (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania acylowych pochodnych kwasu 7-aminocefalosporanowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania acylowych pochodnych kwasu 7-aminocefalosporanowego o właściwościach antybiotyku. Związki otrzymane sposobem według wynalazku mają budowę o wzorze 1, w którym $n = 0$ lub 1. R^1 oznacza grupę alkilenową zawierającą 1—3 atomów węgla, a R^2 jest heteromonocyklicznym rodnikiem zawierającym O, S i (albo) N.

R^1 może być grupą metylenową, dwumetylenową, trójmetylenową, tetrametylenową, pentametylenową, heksametylenową i metylową, dwumetylową, etylową, dwuetylową lub ich podstawioną alkilem pochodną, o najwyżej 6 atomach węgla.

R^2 może być grupą dioksanylową, 2-furylową, 3-furylową, imidazoliową, izooksazoliową, morfolinową, oksazoliową, piranylową, pirazynylową, pirazoliową, N-pirydylową, 2-pirydylową, 3-pirydylową, pirymidylową, N-piryłową, 2-piryłową, 3-piryłową, tiazoliową, 2-tienylową, 3-tienylową, triazynylową, triazoliową itd., ich częściowo lub całkowicie uwodornionymi pochodnymi, takimi jak tetrahydrofurylowa, imidazolinylowa, imidazolidylowa, piperydylowa, tetrahydropirymidyłowa, piroliłowa itd. i ich pochodnymi, zawierającymi chlor, jod, grupę nitrową, metoksyłową, metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, III-rzęd. butylową lub inny podstawnik alkilowy zawierający 1—8 atomów węgla w jednym lub kilku położeniach w pierścieniu na przykład grupy pikolilowe, metylofuryłowe, metylo tienylowe,

2

nitrofuryłowa, nitro pirydyłowa, nitrotienylowa, chlorofuryłowa, bromopirydyłowa, fluorotienylowa, metoksypirydyłowa itd.

Stwierdzono, że pochodne acylowe kwasu 7-aminocefalosporanowego o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 i n posiadają wyżej podane znaczenie wytwarzają się, jeżeli kwas 7-aminocefalosporanowy acyluje się czynnikiem acylującym zawierającym co najmniej jeden rodnik o wzorze 2, w którym R^1 , R^2 oraz n posiadają wyżej podane znaczenie i ewentualnie zacylowany kwas traktuje się w znany sposób zasadą w celu otrzymania farmakologicznie przyswajalnej soli.

Pochodne acylowe kwasu 7-aminocefalosporanowego otrzymane sposobem według wynalazku tak samo jak cefalosporyna C, zawierają pierścień 5,6-dwuhydro-2, H-1,3-tiazyny z przyłączonym pierścieniem β -laktamu w położeniu 2,3. Jednakże różnią się od cefalosporyny C, która posiada w położeniu 7 grupę aminową acylowaną kwasem α -aminoadypinowym tym, że grupa aminowa jest acylowana związkami z heterocyklicznym podstawnikiem. Ponadto, podczas gdy cefalosporyna C ma stosunkowo niskie działanie przeciwbakteryjne związki według wynalazku są wysokoaktywnymi czynnikami przeciwbakteryjnymi. Odznaczają się one odpornością na penicylinazę, trwałością wobec kwasów i aktywnością wobec szerokiego zakresu mikroorganizmów, łącznie z gramododatnimi i gramoujemnymi czynnikami chorobotwórczymi.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą tworzyć liczne sole, estry, amidy i podobne pochodne przez połączenie z nietoksycznymi kationami, anionami, resztami alkoholowymi, amoniakiem i aminami.

Jako sole można wymienić na przykład rozpuszczalne w wodzie sole takie jak sól sodowa, potasowa, litowa, amonowa i podstawione sole amonowe oraz mniej rozpuszczalne w wodzie takie jak sól wapniowa, barowa, prokainowa, chininowa i dwubenzylodwuetilenodwuaminowa.

Cefalosporinę C, surowiec wyjściowy dla otrzymania kwasu 7-amino-cefalosporanowego można otrzymywać przez hodowlę organizmu produkującego cefalosporinę C w odpowiedniej pożywce w sposób opisany w brytyjskim opisie patentowym nr 810.196.

Kwas 7-aminocefalosporanowy można otrzymać z cefalosporyny C przez rozszczepienie łańcucha bocznego przy azocie grupy aminowej. Tak można otrzymywać kwas 7-aminocefalosporanowy przez ogrzewanie do wrzenia cefalosporyny C w ciągu dłuższego czasu w obecności kwasu mineralnego. Hydrolizę prowadzi się korzystnie w 0,1 n kwasie solnym, pozostawiając mieszaninę cefalosporyny C i kwasu aż do otrzymania maksymalnej wydajności układu, przy czym wymagany okres czasu zależy od ostrości zastosowanych warunków, lecz normalnie wynosi kilka dni. Kwas 7-aminocefalosporanowy można oddzielić od innych produktów reakcji i nieprzereagowanego materiału wyjściowego stosując chromatografię, elektroforezę, frakcjonowaną krystalizację itd.

Korzystnie jest chronić grupę 5'-aminową w stadium rozszczepiania, przez przyłączenie do niej grupy takiej jak 2,4-dwunitrofenylowej lub 2-nitrokarbometoksylowej, które pozostają w tym położeniu podczas hydrolizy.

W celu acylowania grupy 7-aminowej kwasu 7-aminocefalosporanowego można stosować każdy z sposobów konwencjonalnych acylowania, za pomocą czynników acylujących, zawierających rodnik heteromonocykliczny.

Dogodnym czynnikiem acylującym jest odpowiednio podstawiony chlorek lub bromek acylu. Acylowanie prowadzi się w wodzie lub w odpowiednim organicznym rozpuszczalniku, korzystnie w warunkach obojętnych i korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze powyżej temperatury krzepnięcia mieszaniny reakcyjnej i wynoszącej około 20°C. W typowym sposobie postępowania, kwas 7-aminocefalosporanowy lub jego pochodną rozpuszcza się razem z dwuwęglanem sodowym lub innym odpowiednim związkiem alkalicznym w ilości wystarczającej do ułatwienia rozpuszczania, w wodnym 50%-owym objętościowo acetonie, przy czym stężenie kwasu 7-aminocefalosporanowego wynosi około 1—4% wagowych.

Roztwór oziębia się do temperatury 0—5°C i dodaje się roztwór czynnika acylującego w około 20% nadmiarze, mieszając i chłodząc. Gdyby w środowisku reakcyjnym wartość pH ulegała zmianom, wówczas wartość tę utrzymuje się

w przybliżeniu na obojętnym poziomie, przez przepuszczanie dwutlenku węgla. Po zakończeniu dodawania czynnika acylującego, kontynuuje się mieszanie mieszaniny reakcyjnej i pozwala się jej ogrzać do temperatury pokojowej. Następnie produkt reakcji zakwasza się do wartości pH około 2 i ekstrahuje rozpuszczalnikiem organicznym, takim jak octan etylu.

Wyciąg doprowadza się do wartości pH 5,5 zasadą zawierającą pożądany kation dla końcowego produktu i ekstrahuje się wodą. Pozostałość rozpuszcza się w minimalnej ilości wody i wytrąca produkt dużym nadmiarem acetonu i w razie potrzeby eterem. Otrzymany krystaliczny produkt odsącza się, przemycza acetonem i suszy. Acylowanie można również prowadzić za pomocą odpowiednich kwasów alkanokarboksylowych z heterocyklicznym podstawnikiem, stosując je w połączeniu z równoważnikową ilością karbodwuimidu, takiego jak N,N'-dwuizopropylkarbodwuimidu, N,N'-bis-(p-dwumetyloaminofenyl)-karbodwuimid, N-etylo-N'-(4"-etylomorfolinyl)-karbodwuimid itd., przy czym acylowanie następuje w zwykłych w takich przypadkach temperaturach. Również kwasy alkanokarboksylowe z heterocyklicznym podstawnikiem można przeprowadzać w odpowiednie bezwodniki kwasowe lub w azydki lub w aktywowane estry i każdą z tych pochodnych można stosować jako czynnik acylujący.

Przykład I. Sól potasowa kwasu 7-[furoilo-(2')-amino]-cefalosporanowego.

Kwas 7-aminocefalosporanowy (1,0 g) i dwuwęglan sodowy (około 1 g) rozpuszczono w mieszaninie 50 ml wody i 40 ml acetonu. Roztwór mieszało się w kąpeli z lodem i dodawano 450 mg chlorku 2-furoilu (dostępnego w handlu), rozpuszczonego w 10 ml acetonu w ciągu około 30 minut, po czym mieszało się jeszcze około 2 i 1/2 godziny w zimnie. Mieszaninę reakcyjną uwolniono od acetonu w próżni i dodano 100 ml octanu etylu a następnie dodawano 1 n kwas solny do wartości pH 2. Wodną fazę oddzielono, przemyto 50 ml octanu etylu i odrzucono. Warstwy octanu etylu połączono i przemyto 50 ml wody. Przemyty wyciąg octanu etylu zmieszano z 100 ml wody i doprowadzono do wartości pH 5,5 wodnym roztworem 0,5 n wodorotlenku potasowego. Otrzymany wodny wyciąg oddzielono i odparowano do sucha pod próżnią. Pozostałość roztarto z wodnym acetonem, stały produkt odsączono i wysuszone pod próżnią. Otrzymano 870 mg kwasu 7-[furoilo-(2')-amino]-cefalosporanowego w postaci soli potasowej, mającej maksimum w widmie w nadfiolecie przy 257 mμ ($\epsilon = 19.000$).

Poniższe przykłady podają sposób otrzymywania innych acylowych pochodnych kwasu 7-aminocefalosporanowego, przy czym sposoby te są podobne do sposobu podanego w przykładzie I.

Przykład II. Sól potasowa kwasu 7-β-furylo-(2')-propionylaminocefalosporanowego.

Kwas β-[furylo-(2')]-propionowy (1,4 g) rozpuszczono z dwuwęglanem sodowym (0,84 g) w 20 ml wody i roztwór odparowano w próżni do sucha. Pozostałość sproszkowano w moździerzu i wysu-

szone w piecu przez noc. Z suchego proszku zrobiono papkę z benzenem i oziębiono w łaźni z lodem po czym dodano 2 krople pirydyny i 3,8 g chlorku oksalilu. Reakcja rozpoczęła się natychmiast. Po 1 godzinie łaźnię z lodem usunięto i kontynuowano mieszanie w ciągu 2 godzin, podczas tego mieszanina ogrzała się do temperatury pokojowej. Następnie mieszaninę odparowano do sucha w próżni. Pozostałość roztarto z benzenem. Roztwór przesączono w celu usunięcia nieorganicznych stałych produktów. Przesącz zateżono pod próżnią do słabo zabarwionej cieczy, zawierającej chlorek β -[furylo-(2')]-propionylu. Jest to substancja nietrwała i należy ją szybko stosować do acylowania. Otrzymany chlorek β -[furylo-(2')]-propionylu poddano reakcji z kwasem 7-aminicefalosporanowym a następnie wodnym roztworem wodorotlenku potasowego postępując jak w przykładzie I. Z 590 mg chlorku β -[furylo-(2')]-propionylu, wytworzonego z kwasu β -(furylo-2')-propionowego (Dunlop, The Furans, New York: Reinhold, 1952, p. 588) otrzymano 980 mg produktu wykazującego maksimum w widmie absorpcyjnym w nadfiolecie przy 260 m μ (ϵ = 7,350).

Przykład III. Sól potasowa kwasu 7-[furylo-(2')]-acetyloamino-cefalosporanowego.

Chlorek kwasu furylo-(2')-octowego otrzymany z kwasem furylo-(2')-octowego (Plucker et al., J. Am. Chem. Soc. (1940), 1512) przez reakcję z chlorkiem oksalilu w sposób opisany w przykładzie II poddano reakcji z kwasem 7-aminocefalosporanowym i następnie wodnym roztworem wodorotlenku potasowego. Z 510 mg chlorku furylo-(2') acetylu otrzymano 1,4 g soli potasowej kwasu 7-[(furylo-(2'))-acetyloamino]cefalosporanowego, z której po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu metylowego i izopropylowego uzyskano 650 mg oczyszczonego produktu o maksimum w widmie absorpcyjnym w nadfiolecie przy 259 m μ (ϵ = 8,240).

Przykład IV. Sól potasowa kwasu 7-[tienylo-(2')]-acetyloamino-cefalosporanowego.

560 mg chlorku tienylo-(2')-acetylu otrzymanego przez traktowanie kwasu tienylo-(2')-octowego (Erast Berichte, 19 (1886), 3281) chlorkiem tionylu w konwencjonalny sposób poddano reakcji z kwasem 7-aminocefalosporanowym, a następnie wodnym roztworem wodorotlenku potasowego. Otrzymano 1,4 produktu o maksimum w widmie absorpcyjnym w nadfiolecie przy 236 m μ (ϵ = 11,500).

Przykład V. Sól potasowa kwasu 7-[tienylo-(3')]-acetyloamino-cefalosporanowego.

470 mg chlorku tienylo-(3')-acetylu, otrzymanego z kwasu tienylo-(3')-octowego (Campaine and Le Seur, J. A., Chem. Soc. 70 (1948) 1965) przez traktowanie chlorkiem tionylu w konwencjonalny sposób poddano reakcji z kwasem 7-aminocefalosporanowym i przeprowadzono w sól potasową. Otrzymano produkt w postaci lśniących igieł po krystalizacji z wody, o maksimum w widmie absorpcyjnym w nadfiolecie przy 236 m μ (ϵ = 10,170) i 260 m μ (ϵ = 7,240).

Przykład VI. Sól potasowa kwasu 7-[y-tienylo-(2')]-n-butyryloamino-cefalosporanowego.

695 mg chlorku γ -tienylo-(2')-butyrylu wytworzonego przez traktowanie odpowiedniego kwasu (Aldrich Chemical Company, Milwaukee Wisconsin) chlorkiem tionylu w znany sposób poddano reakcji z kwasem 7-aminocefalosporanowym a następnie przeprowadzono w sól potasową postępując jak w przykładzie I. Po przekrystalizowaniu surowego produktu z alkoholu metylowego i izopropylowego otrzymano 650 mg oczyszczonego produktu o maksimum w widmie absorpcyjnym w nadfiolecie przy 235 m μ (ϵ = 11,750) o przegięciu przy 260 m μ (ϵ = 7700).

Przykład VII. Sól potasowa kwasu 7-[3'-metylotienylo-(2')]-acetyloamino-cefalosporanowego.

630 mg chlorku 3-metylotienylo-(2')-acetylu wytworzonego sposobem według Hartough et al., J. Am. Chem. Soc. 69 (1947), 3093 poddano reakcji z kwasem 7-aminocefalosporanowym, i przeprowadzono w sól potasową postępując jak w przykładzie I. Otrzymano 610 mg produktu o maksimum w widmie absorpcyjnym w nadfiolecie przy 243 m μ (ϵ = 11,420).

Przykład VIII. Sól potasowa kwasu 7-[5'-III-rzęd. butylo tienylo-(2')]-acetamino-cefalosporanowy.

Chlorek 5'-III-rzęd. butylo tienylo-(2')-acetylu otrzymany z kwasu 5'-III-rzęd. butylo tienylo-(2')-octowego (Prescott et al., J. Am. Chem. Soc. 72 (1950), 2110 i 2111) przez traktowanie chlorkiem tionylu w konwencjonalnych warunkach poddano reakcji z kwasem 7-aminocefalosporanowym a następnie przeprowadzono w sól potasową postępując jak w przykładzie I. Produkt po krystalizacji z alkoholu metylowego i izopropylowego, ważył 850 mg i miał maksimum w widmie absorpcyjnym w nadfiolecie przy 243 m μ (ϵ = 13,700).

Przykład IX. Sól sodową kwasu 7-[tienylo-(2')]-acetyloamino-cefalosporanowego wytworzono przez reakcję kwasu 7-amino-cefalosporanowego (3,8 g) z dwuwęglanem sodowym (2 g) i chlorkiem tienylo-(2')-acetylu (3,0 g) w sposób wyżej opisany, stosując wodorotlenek sodowy do końcowej ekstrakcji. Otrzymano po krystalizacji z alkoholu metylowego i izopropylowego 3,55 g produktu, o maksimum w widmie absorpcyjnym w nadfiolecie przy 236 m μ (ϵ = 12,950) i przegięciu przy 260 m μ (ϵ = 9,350).

Przykład X. Sól potasowa kwasu 7-[pirazolo-(1')]-acetyloamino-cefalosporanowego.

Do roztworu kwasu pirazolo-(1')-octowego (1,26 g) wytworzonego według opisu w J. Org. Chem., 19 (1954), 1432 rozpuszczonego w 50 ml tetrahydrofuranu dodano kroplami roztwór 2,1 g dwucykloheksylokarbodiimidu w 50 ml tetrahydrofuranu, a następnie roztwór 2,72 g kwasu 7-aminocefalosporanowego w 10 ml wody, którego rozpuszczenie osiągnięto przez dodanie minimalnej ilości trójetyloaminy. Utworzoną mieszaninę mieszano przez noc, przesączono i przesącz odparowano do sucha w próżni.

Do pozostałości dodano 100 ml wody i 100 ml octanu etylu i mieszaninę doprowadzono do wartości pH 2, 10%-owym kwasem solnym. Małą ilość stałego produktu odsączono i odrzucono, warstwy

rozdzielono. Wodną warstwę przemyto octanem etylu i odrzucono. Warstwy octanu etylu połączono i doprowadzono do wartości pH 5,5 wodnym roztworem 1 n wodorotlenku potasu. Warstwy rozdzielono i warstwę wodną odparowano do sucha pod próżnią. Otrzymany stały produkt rozpuszczono w metanolu, rozcieńczono alkoholem izopropylowym i odparowano do nieco mniej niż połowy pierwotnej objętości roztworu metanolewego. Wytrącony osad odsączono i wysuszone. Otrzymano 1,08 g kwasu 7-[pirazolilo-(1')-acetyloamino]-cefalosporanowego w postaci soli potasowej o maksimum w widmie absorpcyjnym w nadfiolecie przy 260 mμ (ε = 7,700).

Przykład XI. Sól potasową kwasu 7-[2',4'-dwumetylotiazolilo-(5')-acetyloamino]-cefalosporanowego. Z 1,71 g kwasu 2,4-dwumetylotiazolilo-(5)-octowego (Burger et al., J. Org. Chem. 12 (1947), 342 i 350) wytworzono sposobem podanym w przykładzie X. Otrzymano 310 mg produktu. Produkt miał maksimum w widmie absorpcyjnym w nadfiolecie przy 254 mμ (ε = 10,750).

Przykład XII. Sól potasowa kwasu 7-[N'-metylo-pirylo-(2')-acetyloamino]-cefalosporanowego.

Roztwór 1,5 g dwucykloheksylo-karbodwuimidu w 25 ml tetrahydrofuranu dodano do 1,0 g kwasu N'-metylo-pirylo-2'-octowego (Nenitzescu et al., Berichte, 64 (1931) 1927) k 25 ml tetrahydrofuranu. Do otrzymanej mieszaniny dodano roztwór 2,0 g kwasu 7-aminocefalosporanowego w 10 ml wody doprowadzony do wartości pH 7-dodatkiem trójetyluaminy po czym całość mieszano przez noc.

Produkt reakcji przesączono i tetrahydrofuran odpędzono w próżni. Pozostały wodny roztwór zmieszano ze 100 ml wody i 100 ml octanu etylu i doprowadzono do wartości pH 2,0 1 n kwasem solnym. Fazę octanu etylu oddzielono i odparowano do sucha w próżni. Pozostałość roztarto

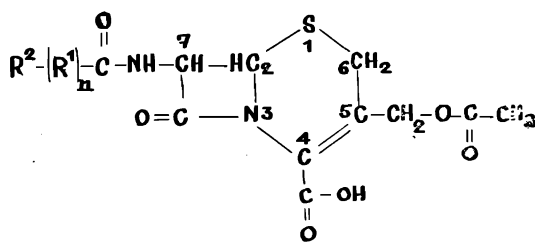
z mieszaniną alkoholu metylowego i izopropylowego. Utworzony stały produkt odsączono i wysuszone. Otrzymano 650 mg kwasu 7-[N'metylo-pirylo-(2')-acetyloamino]-cefalosporanowego w postaci soli potasowej o maksimum w widmie absorpcyjnym w nadfiolecie przy 257 mμ (ε = 7,850).

Przykład XIII. Sól potasowa kwasu 7-[pirylo-(N')-acetyloamino]-cefalosporanowego.

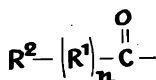
Kwas 7-aminocefalosporanowy (2,2 g), kwas pirylo-(N)-octowy (1,0 g otrzymany według Clemo et al., J. Chem. Soc. 1931, 49) i dwucykloheksylo-karbodwuimid (1,7 g) wprowadzono w reakcję w tetrahydrofuranie w sposób podany w przykładzie XII. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu wyciągu octanu etylu rozpuszczono w 20 ml etanolu i do roztworu dodano 0,5 g octanu potasowego w 10 ml etanolu. Wytrącony osad usunięto i wysuszone. Wydajność wyniosła 300 mg kwasu 7-[pirylo-(N')-acetyloamino]-cefalosporanowego w postaci soli potasowej, o maksimum w widmie absorpcyjnym w nadfiolecie przy 258 mμ (ε = 7,670).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania acylowych pochodnych kwasu 7-aminocefalosporanowego o wzorze 1, w którym n oznacza 0 lub 1, R¹ oznacza grupę alkenową zawierającą 1—3 atomów węgla, R² oznacza rodnik furylowy, tienylowy, pirazolilowy, tiazolilowy, piryloowy, triazolilowy ewentualnie podstawiony niższym alkilem, **znamienny tym**, że kwas 7-aminocefalosporanowy acyluje się czynnikiem acylującym, zawierającym co najmniej jeden rodnik o wzorze 2, w którym R, R¹ oraz n mają powyżej podane znaczenie i ewentualnie przeprowadza w znany sposób w sól potasową lub sodową.



WZÓR 1



WZÓR 2

