

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

88515

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 28.11.73 (P. 166885)

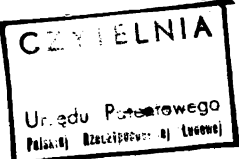
Pierwszeństwo: 28.11.72 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.75

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1978

MKP C07d 99/24

Int. Cl.² C07D 501/60



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób otrzymywania nowych cefalosporyn

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych cefalosporyn, zwłaszcza α -amino-acylocefalosporyn o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę fenyłową, podstawioną grupę fenyłową, grupę tienyloową lub furyloową, R₁ oznacza atom wodoru, grupę metyloową, etyloową lub grupę 3-metylobutenyloową-2, a R₂ oznacza atom wodoru lub grupę estrową, ochraniającą grupę karboksyloową oraz, gdy R₂ oznacza atom wodoru ich dopuszczalnych pod względem farmaceutycznym nietoksycznych soli, z tym że gdy R₁ oznacza atom wodoru R₂ oznacza grupę estrową ochraniającą grupę karboksyloową i gdy R₁ oznacza grupę metyloową R nie oznacza grupy fenylowej. Gdy R₁ jest różne od wodoru, a R₂ oznacza atom wodoru to otrzymane sposobem według wynalazku etery 3-cefemowe są cennymi związkami o właściwościach antybiotycznych. Cennymi związkami pośrednimi są 3-hydroksycefalosporyny o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, a R₂ oznacza grupę estrową.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się nową grupę antybiotyków cefalosporynowych wykazujących cenne właściwości lecznicze przy podaniu doustnym.

Pośród dotychczas stosowanych w leczeniu antybiotyków cefalosporynowych najkorzystniejsze właściwości wykazuje kwas 7-/D- α -fenyloglicyloamido-/cefemo-3-karboksyloowy-4, występujący pod nazwą cefaleksyny, ze względu na działanie przy podaniu doustnym.

W toku prac zmierzających do znalezienia bardziej aktywnych i skuteczniejszych przy podaniu doustnym antybiotyków z tej grupy wykonano syntezę szeregu związków. Szczególną uwagę zwrócono na kwasy 3-metylo-cefemo-3-dezacetoksycefalosporynowe, a wśród nich na cefaleksynę. Ostatnio opisanymi antybiotykami były kwasy 7-acyloamido-3-metoksymetylocefemo-3-karboksyloowe-4, w których modyfikacja cząsteczki polegała na podstawieniu grupy metylowej w pozycji 3 pierścienia dwuhydrotyazynowego cefalosporyn grupą alkoksyloową.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się nową grupę antybiotyków cefalosporynowych w postaci eterów mających atom tlenu ugrupowania eterowego przyłączony bezpośrednio do węgla w pozycji 3 pierścienia dwuhydrotyazynowego.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się związki cefalosporynowe przedstawione wzorem ogólnym 1, w którym R oznacza grupę fenyloową, hydroksyfenyloową, chlorowcofenyloową, metylofenyloową, metoksyfenylo-

wą, tienylową-2, tienylową-3 lub furylową-2, R_1 oznacza atom wodoru, grupę metylową, etylową lub 3-metylobutenylową-2, R_2 atom wodoru lub grupę estrową ochraniającą grupę karboksylową i gdy R_2 oznacza atom wodoru ich dopuszczalne w leczeniu nietoksyczne sole, pod warunkiem, że gdy R_1 oznacza atom wodoru to R_2 oznacza grupę estrową ochraniającą grupę karboksylową i gdy R_1 oznacza grupę metylową R nie oznacza grupy fenylowej.

Określenie grupa hydroksyfenylowa oznacza ugrupowanie 4-hydroksyfenylowe, 3-hydroksyfenylowe i 2-hydroksyfenylowe. Grupa chlorowcofenylowa oznacza izomeryczne ugrupowania fluoro-, chloro-, lub bromofenylowe np. ugrupowanie 4-fluorofenylowe, 4-chlorofenylowe, 3-chlorofenylowe 2-chlorofenylowe, 3-bromofenylowe i 4-bromofenylowe. Grupa metylofenylowa oznacza izomeryczne ugrupowanie 2-, 3- i 4-metylofenylowe a grupa metoksyfenylowa oznacza ugrupowanie 4-metoksyfenylowe, 3-metoksyfenylowe i 2-metoksyfenylowe

Określenie grupa estrowa ochraniająca grupę karboksylową oznacza grupę estrową powszechnie stosowaną do ochrony grupy karboksylowej w pozycji 4 cefalosporyn i odznaczającą się łatwością usuwania w warunkach kwasowej lub alkalicznej hydrolizy lub drogą katalitycznego uwodornienia, w wyniku którego otrzymuje się wolną grupę karboksylową. Przykładem takich grup estrowych są grupy: 2,2,2-trójchloroetylowa, dwufenylometylowa (benzhydrylowa), p-nitrobenzylowa, p-metoksybenzylowa, III rząd-butylowa i trójmetylosililowa.

Sposób według wynalazku polega na tym, że ester 3-hydroksycefemowy-3 o wzorze ogólnym 4, w którym R_2 oznacza grupę estrową, w dowolnej kolejności acyluje się związkiem o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, i ewentualnie alkiluje się w pozycji 3, po czym ewentualnie usuwa się grupę estrową.

Ochronę grup karboksylowych grupą estrową, a następnie ich uwalnianie prowadzi się ogólnie znanymi sposobami.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę metylową, etylową lub 3-metylo-2-butenylową, a R_2 oznacza atom wodoru, są antybiotykami wykazującymi szczególnie korzystne właściwości lecznicze przy podaniu doustnym. W przypadku gdy najpierw prowadzi się alkilowanie otrzymuje się je jak następuje: ester kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4 lub jego sól np. chlorowoderek alkiluje się, korzystnie związkiem dwuazowym np. dwuazometanem i otrzymuje się odpowiednią pochodną 3-eterową np. pochodną 3-metoksyową lub 3-etoksyową, po czym tak otrzymany ester 7-aminoeterocefemu-3 acyluje się znanymi sposobami przy użyciu odpowiednio podstawionej glicyny o ogólnym wzorze 2, w którym R ma znaczenie takie jak podano przy wzorze 1, po czym grupę estrową R_2 , chroniącą grupę karboksylową usuwa się i otrzymuje się związek o działaniu antybiotycznym.

Produkty wyjściowe użyte w podanym wyżej sposobie otrzymywania nowych związków, mianowicie estry kwasów 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowych-4 otrzymuje się przez działanie na kwas 7-acyloamidocefalosporanowy np. kwas 7-fenoksyacetamidocefalosporanowy czynnikiem nukleofilowym zawierającym siarkę i w wyniku nukleofilowego podstawienia grupy acetoksylowej kwas cefalosporanowego otrzymuje się ester metylowy 7-acyloamido-3-tio-podstawionego kwasu cefemo-3-karboksylowego-4. Związek ten redukuje się następnie cynkiem i kwasem mrówkowym w obecności dwumetyloformamidu lub niklem Raneya w obecności wodoru i otrzymuje się kwas 7-acyloamido-3-egzometylenocefamokarboksylowy-4, który estryfikuje się np. bromkiem p-nitrobenzylu, a otrzymany ester poddaje się działaniu pięciochloru fosforu w obecności pirydyny w celu usunięcia grupy fenoksyacetylowej i otrzymuje się ester kwasu 7-amino-3-egzometylenocefamokarboksylowego-4, po czym związek ten poddaje się działaniu ozonu w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, w temperaturze $-80-0^{\circ}\text{C}$, korzystnie od $-80- -50^{\circ}\text{C}$ i otrzymuje się produkt pośredni w postaci ozonku, który w niskiej temperaturze ulega rozkładowi, w wyniku czego otrzymuje się ester kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4, jak podano na schemacie, przy czym R_2 oznacza grupę estrową ochraniającą grupę karboksylową. Przykładem estrów kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4 są: ester p-nitrobenzylowy, ester p-metoksybenzylowy i ester 2,2,2-trójchloroetylowy.

Sposobem według wynalazku estry kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4 alkiluje się w grupie 3-hydroksylowej i otrzymuje się estry 3-alkoksycefemowe-3. Alkoksylowanie prowadzi się przez działanie na ester 3-hydroksylowy związkiem dwuazowym np. dwuazometanem, dwuazoetanem lub 1-dwuzo-3-metylobutanem-2. Estry 3-hydroksycefemowe-3 alkiluje się również jodkiem metylu w obecności zasady, estrem alkilowym kwasu siarkowego w obecności zasady np. siarczanem dwumetylowym lub siarczanem dwuetylowym, fluoroboranem, trójmetylooksoniowym. Alkilowanie można prowadzić również aktywnymi chlorowcozwiązkami w obecności zasady np. α -chlorowcoeterami, takimi jak eter metylowy chlorometylu i eter etylowy bromometylu lub estrami α -chlorowco kwasów takimi jak bromooctan etylu, chlorooctan metylu i α -bromopropionianem etylu oraz halogenkami allilu takimi jak bromek allilu, chlorek allilu 1-bromo-3-metylobutenem-2, przy czym otrzymuje się odpowiednie pochodne 3-alkoksymetoksylo-3-karboalkoksymetoksylo- i 3-allioksylo-

Szczególnie korzystnymi czynnikami alkilującymi są związki dwuazowe np. dwuazometan, dwuazoetan i 1-dwuazo-3-metylobuten-2, gdyż reakcja przebiega bez wytwarzania związków ubocznych. Inne czynniki alkilujące np. wymienione wyżej chlorowcopochodne powodują wytwarzanie obok 3-estrów, również alkilowanych w pozycji 4,3-hydroksycefemo-2-karboksylianów-4 i 3-alkoksycefemo-2-karboksylianów-4. Z tak powstałych mieszanin izoluje się estry 3-eterów metodami chromatograficznymi.

Reakcję estryfikacji prowadzi się przez dodanie roztworu eterowego odpowiedniego związku dwuazowego do roztworu estru 3-hydroksyloowego w obojętnym rozpuszczalniku. Reakcja przebiega zadawalająco w temperaturze 20–25°C przy czym korzystne jest stosowanie związku dwuazowego w nadmiarze.

Przykładami estrów 7-amino-3-alkoksylowych otrzymanych sposobem według wynalazku są: ester p-nitrobenzylowy i p-metoksybenzylowy kwasu 7-amino-3-metoksycefemo-3-karboksyloowego-4, ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-amino-3-etoksycefemo-3-karboksyloowego-4, ester 2,2,2-trójchloroetylowy kwasu 7-amino-3-metoksycefemo-3-karboksyloowego-4, ester p-metoksybenzylowy kwasu 7-amino-3-/3-metylo-2-butenyloksy-1/cefemo-3-karboksyloowego-4 i ester p-metoksybenzylowy kwasu 7-amino-3-etoksycefemo-3-karboksyloowego-4.

Otrzymane 7-aminocefemo-3-etry w postaci kwasów lub estrów acyluje się działaniem aktywnych pochodnych glicyny podstawionej grupą fenylową lub pierścieniem heterocyklicznym o ogólnym wzorze 2, w którym R posiada znaczenie takie jak we wzorze 1 i reakcję prowadzi się znanymi sposobami stosowanymi przy acylowaniu kwasów 7-aminocefalosporanowego i 7-aminodezacetoksycefalosporanowego: np. chlorowodorek chlorku kwasowego poddaje się reakcji z cząsteczką 7-aminoeteru w obecności akceptora chlorowcowodoru w postaci trzeciorzędowej aminy, np. pirydyny lub trójetyloaminy, przy czym korzystniejsze jest stosowanie jako akceptorów chlorowodoru tlenków alkilenowych np. tlenku etylenu lub tlenku propylenu z uwagi na to, że z tymi akceptorami nie następuje racemizacja aktywnej D-konfiguracji D-fenylowej, D-tienylowej lub D-furylowej pochodnej glicyny.

Alternatywnie glicynę w postaci kwasu z chronioną fenylem, tienylem lub furylem grupą aminową kondensuje się z cząsteczką aminoeteru w obecności czynnika kondensującego takiego jak karbodwuimid np. dwucykloheksylokarbodwuimid, lub jego czynnik acylujący stosuje się mieszany bezwodnik utworzony z kwasu acylującego i kwasu mrówkowego lub octowego, przy czym reakcję prowadzi się wobec czynnika kondensującego jakim jest N-etoksykarbonylo-2-etoksy-1,2-dwuhydrochinolina (EEDQ). Stosuje się także metodę acylowania z użyciem aktywnej pochodnej fenylo-, tienylo- lub furyloglicyny w postaci aktywnego estru np. estru pięciochlorofenyloвого lub azydku. Na ogół acylowanie prowadzi się każdą znaną metodą pozwalającą uzyskać w wyniku reakcji wiązanie amidowe.

Do acylowania 7-aminoeteru stosuje się jako podstawione fenylem lub pierścieniem heterocyklicznym następujące pochodne glicyny: chlorowodorek chlorku D-fenylo-glicylu, chlorowodorek chlorku D-4-hydroksyfenyloglicylu chlorowodorek chlorku 2-tienyloglicylu, chlorowodorek chlorku 3-tienyloglicylu, chlorowodorek chlorku 2-furyloglicylu, N-III rzęd.-butoksykarbonylo-/D-fenyloglicynę, N-/1-karbometoksypropenylo-2/D-fenyloglicynę i N-III rzęd.-butoksykarbonylo-/2-tienyloglicynę.

W celu ochrony grup aminowych czynnika acylującego stosuje się takie podstawniki jak ugrupowanie p-metoksybenzoksykarbonylowe, benzoksykarbonylowe i 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylowe, przy czym na ogół ochronę wspomnianych grup uzyskuje się przy użyciu podstawników blokujących funkcję aminową związku w czasie procesu acylowania.

Antybiotyki cefalosporynowe otrzymuje się również przez acylowanie estru 7-amino-3-hydroksycefemowego-3. Kwas 7-/fenylo-, tienylo- lub furyloglicyloamido/cefemo-3-karboksyloowy-4 poddaje się działaniu jednego z uprzednio wymienionych związków dwuazowych. Acylowanie ugrupowania 3-hydroksyloowego cząsteczki estru prowadzi się uprzednio wymienionymi metodami stosowanymi przy acylacji 7-aminoeteru, przy czym nie korzystne jest stosowanie środowiska bezwodnego, gdyż w środowisku niewodnym powstaje mieszanina produktu N-zacylowanego z produktem N-O-dwuacylowym o ogólnym wzorze 3, w którym R ma znaczenie podane powyżej, a R₂ oznacza grupę estrową.

W środowisku niewodnym np. przy prowadzeniu reakcji acylowania w wilgotnym acetonie wilgotnym acetonitrylu lub mieszaninie wody z rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą reakcja N-acylacji przebiega najkorzystniej.

Sposobem według wynalazku antybiotyki cefalosporynowe otrzymuje się również stosując jako produkt wyjściowy ester kwasu 7-/fenylo-, tienylo- lub furyloglicyloamido-/3-egzometylenocefamokarboksyloowego-4, przy czym grupę α-aminową łańcucha bocznego ochrania się łatwą do usunięcia grupą blokującą np. grupą III rzęd.-butoksykarbonylową, 1-karbometoksypropenylo-2 lub grupą 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylową, a następnie ochroniony związek poddaje się działaniu ozonu i półprodukt w postaci ozonidu rozkłada się do odpowiedniego estru 3-hydroksycefemowego-3, który poddaje się alkilowaniu związkiem dwuazowym np.

dwuazometanem i otrzymuje się ester kwasu 3-metoksy/etoksy lub 3-metylo-2-butenyloksy-1/cefemo-3-karboksylowego-4. Grupy ochraniające grupę karboksylową i amidową usuwa się ogólnie znanymi sposobami i otrzymuje się produkty końcowe o działaniu antybiotycznym, np. ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-[N-III rzęd. -butoksykarbonylo/-D-fenyloglicyloamido]-3-egzometylenocefamokarboksylowego-4 poddaje się działaniu ozonu powstały azonek rozkłada się działaniem dwutlenku siarki i otrzymuje się ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-[N-III rzęd. -butoksykarbonylo/D-fenyloglicyloamido]-3-hydroksy-cefemo-3-karboksylowego-4, który poddaje się działaniu dwuazoetanu i otrzymuje się pochodną 3-etoksylową, po czym estrową grupę p-nitrobenzylową usuwa się z pochodnej 3-etoksylowej działaniem wodoru w środowisku kwaśnym w obecności 5% palladu na węglu, jako katalizatora a grupę III rzęd. -butoksykarbonylową usuwa się metodą kwasowej hydrolizy i otrzymuje się kwas 7-/D-fenyloglicyloamino/-3-etoksycefemo-3-karboksylowy-4. Tym samym sposobem otrzymuje się inne glicyloamidy odpowiednio podstawione grupą tienylową lub furylową.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się następujące związki o działaniu antybiotycznym:

kwas 7-/D-3-hydroksyfenyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4,
 kwas 7-/D-4-hydroksyfenyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4,
 kwas 7-/D-2-hydroksyfenyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowy 4,
 kwas 7-/D-4-metylofenyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4,
 kwas 7-/D-4-chlorofenyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4,
 kwas 7-/D-3-metoksyfenyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4,
 kwas 7-/D-fenyloglicyloamido/-3-etoksycefemo-3-karboksylowy-4,
 kwas 7-D-fenyloglicyloamido/-3/3-metylo-2-butenyloksy 1/-cefemo-3-karboksylowy-4,
 kwas 7/D-2-tienyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4,
 kwas 7-/D-2-furyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4,
 kwas 7-/D-3-tienyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4
 i kwas 7-/D-2-tienyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4

Najkorzystniejszymi związkami otrzymanymi sposobem według wynalazku są kwasy 3-metoksycefemo-3 o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę metylową, a R_2 oznacza atom wodoru, a wśród nich kwasy 7-/D-hydroksyfenyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowe-4.

Antybiotyki cefalosporynowe otrzymane sposobem według wynalazku wykazują właściwości hamujące wzrost szczepów chorobotwórczych u ludzi i zwierząt, a ich działanie na szczepy bakteryjne zarówno Gram-dodatnie jak i Gram-ujemne jest skuteczne przy podaniu doustnym i pozajelitowo.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się w postaci wolnych kwasów lub w postaci nietoksycznych soli z dopuszczalnymi w leczeniu zasadami np. w postaci soli sodowych lub potasowych. Sole te otrzymuje się działając na czynny związek w postaci wolnego kwasu odpowiednim czynnikiem zasadowym np. węglanem sodowym, dwuwęglanem sodowym, wodorotlenkiem sodowym lub węglanem potasowym. Przy podaniu doustnie jednorazowa dawka wynosi 100–500 mg, przy czym antybiotyk podaje się w postaci znanych form farmaceutycznych np. w kapsułkach żelatynowych.

Sposób według wynalazku w szczególności wyjaśniają następujące przykłady:

P r z y k ł a d I. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowe-4.

Roztwór 3,85 g chlorowodorku estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-metylenocefamokarboksylowego-4. w 600 ml metanolu ochładza się mieszaniną suchego lodu w acetonie, a następnie przez mieszaninę reakcyjną przepuszcza się ozon w ciągu 20 minut, po czym roztwór staje się lekko niebieski. Nadmiar ozonu usuwa się azotem, a pozostały półprodukt w postaci ozonku rozkłada się przepuszczając przez roztwór gazowy dwutlenek siarki do czasu, aż mieszanina reakcyjna wykaże ujemną próbę ze skrobią i jodkiem potasowym. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 200 ml 0,1 n roztworu chlorowodorku w chlorku metylenu, otrzymany roztwór odparowuje się do sucha, a osad rozpuszcza w acetonie i chłodzi. Otrzymuje się 3,15 g chlorowodorku estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4 w postaci kryształów.

Widmo w podczerwieni: charakterystyczne pasma 5,55 i 5,02 mikron (karbonyl β -laktamu i grupy estrowej przy 3-hydroksylu) w nujolu. Miareczkowanie elektrometryczne (66% DMF) pKa 4,0 i 6,3.

P r z y k ł a d II. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4.

4 milimole chlorowodorku estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4 otrzymanego sposobem takim jak w przykładzie I rozpuszcza się w wodzie, dodaje się aceton etylu i doprowadza pH do początkowej wartości 2,2 do 5,0 przy pomocy 1n wodorotlenku sodowego. Fazę octanową

oddziela się, przemywa wodą, osusza siarczanem magnezowym, a następnie odparowuje do sucha i otrzymuje się 1,2 g estru p-nitobenzylowego kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksyowego-4 w postaci krystalicznej

Analiza elementarna dla wzoru: $C_{14}H_{13}N_3O_6S$:

Obliczono: C 47,86% H 3,73%; N 11,96%;

Oznaczono: C 47,87%; H 4,00%; N 12,11%

Widmo w podczerwieni (w nujolu): charakterystyczne pasma 5,65 mikrona (β -laktam i ester) i 6,0 mikrona (amid).

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (DMSO d_6): sygnały przy 6,63 (2d, 2H, C_2H), 5,31 (d, 1H, C_6H), 4,89 (d, 1H, C_7H), 4,62 (s, 2H, ester CH_2), 4,30 szeroki s, 2H, 7 N—H, (2,5—1,8)m, 4H, aromatyczny H/i 1,2 (d, 1H, C_3OH)tau.

Przykład III. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-amino-3-metoksycefemo-3-karboksyowego-4.

Do zawiesiny 445 mg chlorowodoru estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksyowego-4 otrzymanego sposobem takim jak w przykładzie I w 35 ml suchego czterowodorofuranu, w czasie mieszania dodaje się stechiometryczną ilość trójetyloaminy, a następnie 10 ml eterowego roztworu dwuazometanu w nadmiarze. Po 30 minutach mieszania rozpuszczalnik i nadmiar dwuazometanu odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza w mieszaninie wody i octanu etylu. Fazę organiczną oddziela się, przemywa wodą, a następnie osusza po czym odparowuje do sucha i otrzymuje się 310 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-metoksycefemo-3-karboksyowego-4, który przeprowadza się w formę krystaliczną przez roztarcie z eterem dwuetylowym.

Analiza elementarna: dla wzoru: $C_{15}H_{15}N_3O_6S$:

Obliczono: C 49,31%; H 4,14%; N 11,50%;

Oznaczono: C 49,51%; H 4,40%; N 11,25%.

Widmo w podczerwieni (w nujolu): charakterystyczne pasma 2,99 mikron (amid), 5,75 mikrona (β -laktam i ester) i 5,98 mikrona (amid).

Widmo w nadfiolecie: maksimum absorpcji przy 268 $m\mu$ ($\Sigma = 14,600$) w etanolu.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (DMSO d_6): sygnały przy 7,10 (szerokie s, 2H, C_7NH_2), 6,22 (s, 2H, C_2H_2), 6,20 (s, 3H, C_3 metyl), 5,27 (d, 1H, C_6H), 4,93 (d, 1H, C_7H), 4,60 (s, 2H, ester CH_2), i 2,35—1,6 (q, 4H, aromatyczny H) tau.

Przykład IV. Chlorowodorek estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-metoksycefemo-3-karboksyowego-4.

Do zawiesiny 445 mg chlorowodoru estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksyowego-4 w 30 ml chlorku metylenu przy mieszaniu dodaje się 131 mg monotrójmetylosililoacetamidu, po czym miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej i dodaje się nadmiar eterowego roztworu dwuazometanu. Po 20 minutach mieszania rozpuszczalnik i nadmiar dwuazometanu odparowuje się, do pozostałości dodaje się 1 ml metanolu i całość rozpuszcza się w mieszaninie wody i octanu etylu. Fazę octanową oddziela się, przemywa wodą i osusza, a następnie przez suchy roztwór octanowy przepuszcza się gazowy chlorowódor do chwili wydzielenia produktu w postaci chlorowodoru estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-metoksycefemo-3-karboksyowego-4.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (DMSO d_6): sygnały przy 6,97 (szeroki s, 3H, NH_3^+), 6,31 (s, 2H, C_6H), 6,23 (s, 3H, C_3 metoksy), 5,39 (d, 1H, C_6H), 5,05 (d, 1H, C_7H), i 2,5—1,92 (q, 4H, aromatyczny H) tau.

Przykład V. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-[N-1-karbometoksypropenylo-2/-D-4-hydroksyfenyloglicyloamido]-3-metoksycefemo-3-karboksyowego-4.

Do 45 ml acetonitrylu zawierającego 6 kropli dwumetylobenzylloaminy dodaje się 815 mg soli sodowej estru metylowego kwasu 3- α -karboksy-4-hydroksybenzylloaminokrotonowego i mieszaninę reakcyjną chłodzi się suchym lodem z czterochlorkiem węgla. Do zimnej mieszaniny przy mieszaniu dodaje się 303 mg chloromrówcza-
nu metylu, po 20 minutach dodaje się roztwór 1,1 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-metoksycefemo-3-karboksyowego-4 w 45 ml acetonu i przy ciągłym chłodzeniu miesza się 30 minut, a następnie 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po przesączeniu klarowny przesącz odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, a otrzymany roztwór przemywa się wodą, osusza siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Otrzymany osad rekrytalizuje się z etanolu i otrzymuje się 1,1 g krystalicznego estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-[N-1-karbometoksypropenylo-2/-D-4-hydroksyfenyloglicyloamido]-3-metoksycefemo-3-karboksyowe -
gc-4.

Przykład VI. Kwas 7-(D- α -4-hydroksyfenyloglicyloamido)-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4.

Roztwór 500 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-[N-/1-karbometoksypropenylo-/2-D-4-hydroksyfenyloglicyloamido]-3-metoksycefemo-3-karboksylowego-4, otrzymanego sposobem z przykładu V, w 30 ml acetonitrylu i 15 ml wody zakwasza się do pH 1,0 stężonym kwasem solnym i natychmiast doprowadza się pH do 2,5 In wodorotlenku sodowego. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie 40 ml czterowodorofuranu i 80 ml metanolu, po czym otrzymany roztwór umieszcza się w niskociśnieniowym aparacie Parra i uwodornia się pod ciśnieniem 3,5 atmosfery w temperaturze pokojowej w ciągu 2,5 godziny w obecności 500 mg 5% palladu na węglu, jako katalizatora. Katalizator poddawano wstępnie uwodornieniu w etanolu w ciągu 30 minut pod ciśnieniem 3,5 atmosfery w temperaturze pokojowej; Po odsączeniu katalizatora przemywa się go czterowodorofuranem i wodą, po czym przesącz połączony z popłuczynami zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia lotnych rozpuszczalników. Pozostały roztwór wodny miesza się z octanem etylu i doprowadza pH do 4,5 przy użyciu In wodorotlenku sodowego. Fazę wodną oddziela się przemywa octanem etylu, a następnie zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 2 ml i otrzymany zagęszczony roztwór rozcieńcza się 1 ml acetonitrylu, po czym chłodzi i otrzymuje się 122 mg dwuwodzianu kwasu 7-/D-4-hydroksyfenyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowego-4 w formie krystalicznej.

Widmo w nadfiolecie (w buforze po pH – 7,0): maksimum absorpcji przy 265 m μ ($\epsilon = 7,500$). Miareczkowanie elektrometryczne (80% wodny roztwór DMF): pKa 6,2 i 7,3.

Przykład VII. Postępuje się sposobem podanym w przykładzie V i VI i otrzymuje się ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-[N-/1-karbometoksypropenylo-2-/D-2-tienyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowego-4, a następnie ugrupowanie 1-karbometoksypropenylo-2, ochraniające grupę aminową usuwa się za pomocą kwasowej hydrolizy, po czym przy pomocy katalitycznego uwodornienia usuwa się grupę estrową p-nitrobenzylową i otrzymuje się kwas 7-/D-2-tienyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4.

Przykład VIII. Ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-/D-fenyloglicyloamido/-3-hydroksycefemo-3-karboksylowy-4.

Do roztworu 446 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4 w 20 ml acetonitrylu zawierającego 10 ml tlenu propylenu dodaje się 206 mg chlorowodoru chlorku D-fenyloglicylu i mieszaninę reakcyjną miesza się przez 16 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje do sucha. Pozostałość rozciera się z acetonitrylem w celu usunięcia rozpuszczalnych zanieczyszczeń, a pozostałość po odsączeniu suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje się 315 mg estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-(D-fenyloglicyloamido)-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4.

Analiza elementarna dla wzoru: C₂₂H₂₀N₄O₇S

Obliczono: C 54,54%; H 4,16%; N 11,57%;

Oznaczono: C 54,99%; H 4,29%; N 11,02%;

Widmo w podczerwieni (w nujolu): charakterystyczne pasma 3,01 mikrona (amid), 5,75 mikrona (karboksyl β -laktamu) i 6,10 (mikrona) szerokie pasmo amidu i związanego wodorem karboksylu estrowego).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych cefalosporyn o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę fenylową, hydroksyfenylową, chlorocofenylową, metylofenylową, metoksyfenylową, tienylową-2, tienylową-3 lub furylo-2, R₁ oznacza atom wodoru, grupę metylową, etylową lub 3-metylobutenylową-2, R₂ oznacza atom wodoru lub grupę estrową ochraniającą grupę karboksylową oraz gdy R₂ oznacza atom wodoru ich dopuszczalnych pod względem farmaceutycznym nietoksycznych soli, z tym że gdy R₁ oznacza atom wodoru R₂ oznacza grupę estrową ochraniającą grupę karboksylową i gdy R₁ oznacza grupę metylową R nie oznacza grupy fenylowej, z n a m i e n n y t y m, że ester 3-hydroksycefemowy-3 o wzorze ogólnym 4, ewentualnie w postaci soli w, którym R₂ oznacza grupę estrową ochraniającą grupę karboksylową poddaje się reakcji z dwuazometanem, dwuazoetanem lub 1-dwuazo-3-metylobutenem-2 w rozpuszczalniku obojętnym, a następnie poddaje się reakcji z czynnikiem acylującym o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie lub z jego reaktywną pochodną, otrzymując odpowiadający ester kwasu 7-/ α -amino/acyloamido-3-alkoksycefemo-3-karboksylowego-4, z którego ewentualnie usuwa się ochronną grupę estrową otrzymując kwas 7-/ α -amino/acyloamido-3-alkoksycefemo-3-karboksylowy-4.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że chlorowodorek estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4 poddaje się reakcji z dwuazometanem a następnie reakcji z N-/III-rzęd.-butoksykarbonylo-/D- α -fenyloglicyną, po czym usuwa się grupy ochronne grupy karboksylowej i aminowej otrzymując kwas 7-/D-4-hydroksyfenyloglicyloamido/-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4.

3. Sposób wytwarzania nowych cefalosporyn o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę fenylową, hydroksyfenylową, chlorowcofenylową metylofenylową, metyloksyfenylową tienylową-2, tienylową-3, furylową-2, R₁ oznacza atom wodoru, grupę metylową, etylową lub 3-metylobutenylową-2, R₂ oznacza atom wodoru lub grupę estrową ochraniającą grupę karboksylową oraz gdy R₂ oznacza atom wodoru ich dopuszczalnych pod względem farmaceutycznym nietoksycznych soli, z tym, że gdy R₁ oznacza atom wodoru R₂ oznacza grupę estrową ochraniającą grupę karboksylową i gdy R₁ oznacza grupę metylową R nie oznacza grupy fenylowej, z n a m i e n n y t y m, że ester 3-hydroksycefemowy-3 o wzorze ogólnym 4, w którym R₂ ma powyższe znaczenie, poddaje się reakcji z czynnikiem acylującym o wzorze ogólnym 2, w którym R ma powyższe znaczenie lub z jego reaktywną pochodną otrzymując odpowiadający ester kwasu 7-/α-amino/acyloamido-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4 i ewentualnie tak otrzymany związek 3-hydroksylowy poddaje się reakcji z dwuazometanem, dwuazoetanem lub 1-dwuazo-3-metylobutenem-2 w rozpuszczalniku obojętnym otrzymując odpowiadający ester kwasu 7-/α-amino/acyloamido-3-alkoksycefemo-3-karboksylowego-4 z którego ewentualnie usuwa się ochronną grupę estrową otrzymując kwas 7-α-amino/acyloamido-3-alkoksycefemo-3-karboksylowy-4.

4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4 poddaje się reakcji z chlorowodorkiem chlorku D-fenyloglicyny otrzymując ester p-nitrobenzylowy kwasu 7-/D-fenyloglicyloamido/-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4.

