



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50705 (13) C2

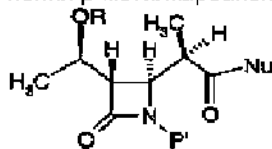
(51) 6 C07D205/08

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ ПРОМІЖНИХ СПОЛУК В-МЕТИЛКАРБАПЕНЕМУ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

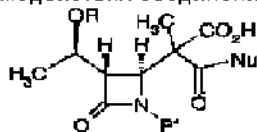
1

(21) 95038225
(22) 09 09 1993
(24) 15 11 2002
(86) PCT/US93/08474, 09 09 1993
(31) 947,186
(32) 18 09 1992
(33) US
(46) 15 11 2002, Бюл №11, 2002 р
(72) Чой Ву-Баег, KR, Хамфрі Гай Р, GB, Рейдер Пол Дж, US, Шінкай Ічиро, JP, Томпсон Ендрю С, US, Воланте Ральф П, US
(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US
(56) US, 4 576 746, А, 1986
US, 4 801 719, А, 1989
US, 4 980 880, А, 1990
US, 4 992 545, А, 1991
(57) 1 Способ получения промежуточного соединения β-метилкарбапенема формулы (VI)



(VI)

где R представляет собой
(a) водород,
(b) метил, или
(c) гидроксизащитную группу, и
P' представляет собой азотзащитную группу,
Nu представляет собой нуклеофильную группу,
выбранную из $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-Bu}$ и $-\text{SR}^2$,
где R² представляет собой водород, прямой или разветвленный C₁-C₁₀алкил, прямой или разветвленный C₂-C₁₀алкенил или C₂-C₁₀алкинил, C₃-C₆циклоалкил, C₃-C₆циклоалкил-C₁-C₁₀алкил, C₁-C₆алкил-C₃-C₆циклоалкил, арил и аралкил,
отличающийся тем, что включает реакцию взаимодействия соединения формулы (V)

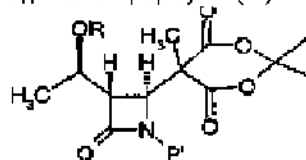


(V)

где R, P' и Nu имеют значения, определенные выше,
в эфирном или сложноэфирном растворителе со слабой кислотой с получением соединения фор-

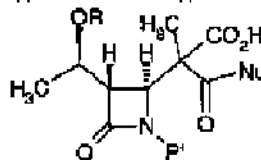
2

мулы (VI)
2 Способ по п 1, **отличающийся** тем, что предварительно проводят реакцию взаимодействия соединения формулы (IV)



(IV)

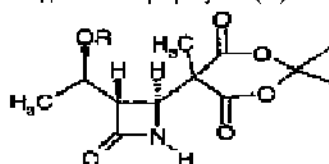
где R представляет собой
(a) водород,
(b) метил, или
(c) гидроксизащитную группу, и
P' представляет собой азотзащитную группу,
в инертном растворителе или в C₁-C₆алканоле с основанием и нуклеофилом с получением после подкисления соединения формулы (V)



(V)

где R и P' имеют значения, определенные выше,
Nu представляет собой нуклеофильную группу, выбранную из $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-Bu}$ и $-\text{SR}^2$, где R² представляет собой водород, прямой или разветвленный C₁-C₁₀алкил, прямой или разветвленный C₂-C₁₀алкенил или C₂-C₁₀алкинил, C₃-C₆циклоалкил, C₃-C₆циклоалкил-C₁-C₁₀алкил, C₁-C₆алкил-C₃-C₆циклоалкил, арил и аралкил

3 Способ по п 2, **отличающийся** тем, что предварительно проводят реакцию взаимодействия соединения формулы (III)



(III)

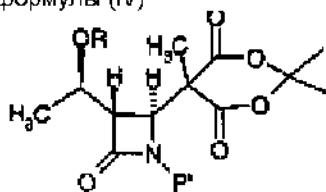
где R представляет собой
(a) водород,
(b) метил, или
(c) гидроксизащитную группу,
в апротонном растворителе с основанием-

(13) C2

(11) 50705

(19) UA

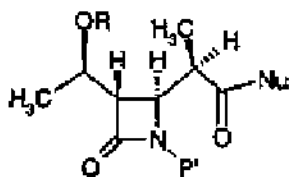
акцептором, галоидом щелочного металла и три-органогалогенсиланом с получением соединения формулы (IV)



(IV)

где R определен выше, и P' представляет собой азотзащитную группу

4 Способ получения промежуточного соединения β-метилкарбапенема формулы (VI)



(VI)

где R представляет собой

(a) водород,

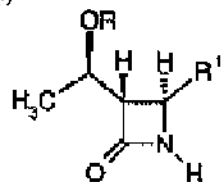
(b) метил, или

(c) гидроксизащитную группу, и

P' представляет собой азотзащитную группу,

Nu представляет собой нуклеофильную группу, выбранную из $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-Bu}$ и $-\text{SR}^2$, где R^2 представляет собой водород, прямой или разветвленный $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкил, прямой или разветвленный $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкенил или $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, арил и аралкил, включающий

(a) реакцию взаимодействия соединения формулы (I)



(I)

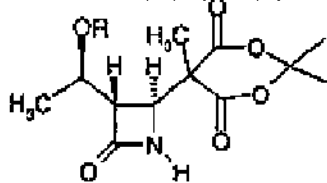
где R' представляет собой

(a) $-\text{O-C(O)-R}''$, где R'' представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, аллил и замещенный фенил, в котором заместителем является водород, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, галоген, нитро, циано или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилокси,

(b) $-\text{S(O)}_n\text{-R}^2$, где n равно 1 или 2, а R^2 представляет собой фенил, бифенил, нафтил, необязательно замещенный галогеном, или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, и

(c) галоген,

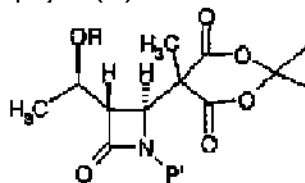
в инертном растворителе с 2,2,5-триметил-1,3-диоксан-4,6-дионом и основанием с получением соединения формулы (III)



(III)

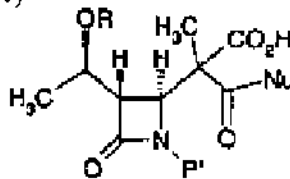
(b) реакцию взаимодействия соединения формулы (III) в апротонном растворителе с основанием-акцептором, галоидом щелочного металла и три-

органогалогенсиланом с получением соединения формулы (IV)



(IV)

(c) реакцию взаимодействия соединения формулы (IV) в инертном растворителе или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алканоле с основанием и нуклеофилом формулы NuX с получением после подкисления соединения формулы (V)

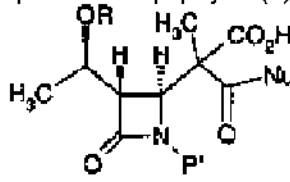


(V)

где Nu является нуклеофильной группой, выбираемой из $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-Bu}$ и $-\text{SR}^2$, где R^2 представляет собой водород, прямой или разветвленный $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкил, прямой или разветвленный $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкенил или $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, арил и аралкил, а X является уходящей группой,

(d) реакцию взаимодействия соединения формулы (V) в эфирном или сложноэфирном растворителе со слабой кислотой с получением соединения формулы (VI)

5 Способ получения промежуточного соединения карбопенема формулы (V)



(V)

где R представляет собой

(a) водород,

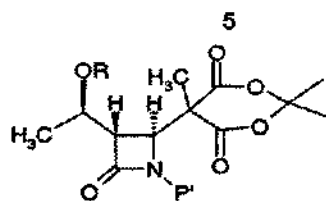
(b) метил, или

(c) триорганосилил, выбранный из три- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилсилила, фенил-ди- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилсилила и дифенил-моно- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилсилила, а

P' представляет собой триорганосилил, выбранный из три- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилсилила и дифенил-моно- $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилсилила,

Nu представляет собой нуклеофильную группу, выбранную из $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-Bu}$ и $-\text{SR}^2$, где R^2 представляет собой водород, прямой или разветвленный $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкил, прямой или разветвленный $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкенил или $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, арил и аралкил, отличающийся тем, что включает

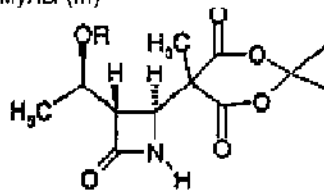
(c) реакцию взаимодействия соединения формулы (IV)



(IV)

в инертном растворителе или C_1 - C_6 алканоле с основанием и соединением формулы NuX с получением после подкисления соединения формулы (V)

6 Промежуточное соединение карбапенема формулы (III)

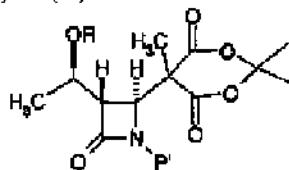


(III)

где R представляет собой

- (a) водород,
- (b) метил, или
- (c) защитную группу

7 Промежуточные соединения карбапенема формулы (IV)



(IV)

где R представляет собой

- (a) водород,
- (b) метил, или

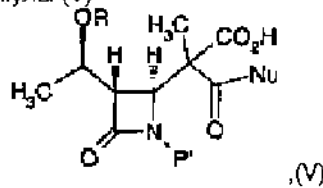
50705

6

(с) защитную группу, и

P' представляет собой защитную группу

8 Промежуточное соединение карбапенема формулы (V)



где R представляет собой

- (a) водород,
- (b) метил, или
- (c) защитную группу, и

P' представляет собой защитную группу,

Nu представляет собой нуклеофильную группу, выбранную из $-CH_2CO_2-t-Bu$ и $-SR^2$, где R^2 представляет собой водород, прямой или разветвленный C_1 - C_{10} алкил, прямой или разветвленный C_2 - C_{10} алкенил или C_2 - C_{10} алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_{10} алкил, C_1 - C_6 алкил- C_3 - C_6 циклоалкил, арил и аракил

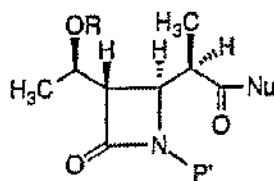
9 Соединение по любому из пп 6, 7, 8, где

R представляет собой

- (a) водород,
 - (b) метил, или
 - (c) гидроксизащитную группу, триорганосилил, выбранный из три- C_1 - C_4 алкилсилила, фенил-ди- C_1 - C_4 алкилсилила и дифенил-моно- C_1 - C_4 алкилсилила,
- P' представляет собой азотзащитную группу, триорганосилил, три- C_1 - C_4 алкилсилил, фенил-ди- C_1 - C_4 алкилсилил и дифенил-моно- C_1 - C_4 алкилсилил, R^2 представляет собой фенил, бифенил или нафтил

Настоящее изобретение относится к способу получения I-бета-метилкарбапенемов I-Бета-метилкарбапенемы являются хорошо известными антибиотиками, используемыми для лечения грам-отрицательных и грам-положительных бактериальных инфекций широкого спектра См, например, патент США 4 962 103, выданный 9 октября 1990 г, патент США 4 933 333, выданный 12 июня 1990 г, патент США 4 943 569, выданный 24 июля 1990 г, патент США 5 122 604, выданный 16 июня 1992 г, патент США 5 034 384, выданный 23 июля 1991 г, патенты США ('256) и 5 011 832, выданные 30 апреля 1991 г

В литературе описано много способов получения промежуточных соединений бета-метилкарбапенема формулы VI



VI

Tetrahedron Letters, Vol 26, № 39, pp 4739-4742, 1985, J Am Chem Soc 1986, 108, pp 4673-4675, Tetrahedron Letters, Vol 27, № 19, pp 2149-2152, 1986, Tetrahedron Letters, Vol 27, № 51, pp 6241-6244, 1986, Can J Chem 65, 2140(1987), J Org Chem 1987, 52, 3174-3176, J Org Chem 1987, 52, 2563-2567, J Org Chem 1987, 52, 5491-5492, Tetrahedron Letters, Vol 28, № 1, pp 83-86, 1987, Tetrahedron Letters, Vol 28, № 5, pp 507-510, 1987, Tetrahedron Letters, Vol 28 № 17, pp 1857-1860, 1987, Tetrahedron Letters, Vol 28 № 52, pp 6625-6628, 1987, Can J Chem 66, 1400 (1988), Can J Chem 66, (1988), J Chem Soc, Chem Commun, 1988, J Org Chem

1988, 53, 2131-2132, J Org Chem 1988, 53, 4154-4156, Tetrahedron, Vol 44, № 8, pp 2149-2165, 1988, Tetrahedron Letters, Vol, 29, № 1, pp 61-64, 1988, Tetrahedron Letters, Vol 29, № 49, pp 64461-6464, 1988, Tetrahedron Letters, Vol 29, № 48, pp 6345-6348, 1988, Chemistry Letters, pp 445-448, 1989, J Chem Soc Perkin Trans I 1989, J Org Chem 1989, 54, 2103-2112, Tetrahedron Letters, Vol 30, № 1, pp 113-116, 1989, Tetrahedron Letters, Vol 31, № 2, pp 271-274, 1990, Tetrahedron Letters, Vol 31, № 4, pp 549-552, 1990, Chem Pharm Bull 39(9) 2225-2232(1991), Tetrahedron, Vol 47, № 16/17, pp 2801-2820, 1991, Tetrahedron Asymmetry, Vol 2, № 4, pp 255-256, 1991, Tetrahedron Letters, Vol 32, № 19, pp 2143-2144, 1991, J Org Chem 1992, 57, 2411-2418, Tetrahedron, Vol 48, № 1, pp 55-66, 1992

Предшествующие методы стереоселективного получения β -метилкарбапенемов включают в себя

(1) гидрогенизацию 4-(2-пропенил)замещенного азетидиона,

(2) стереоселективное протонирование иона енолята,

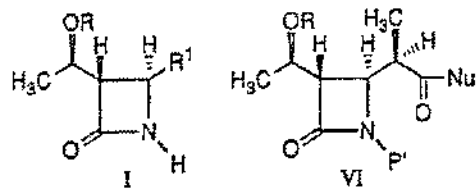
(3) реакцию 4-ацетоксiazетидинона с хиральным енолятом

Указанные методы требуют трудоемкого многостадийного получения промежуточных соединений (I) и/или реагентов (3), утомительного манипулирования с высокореактивными промежуточными соединениями при низкой температуре (2), или использования дорогостоящих реагентов (2,3)

Настоящее изобретение откосится к универсальному способу получения β -метилвых промежуточных соединений (VI, схема I),

осуществляемому в четыре стадии с высокой степенью стереоселективности и с использованием легкодоступных исходных материалов

Краткое описание изобретения



где

R и R' являются защитными группами,

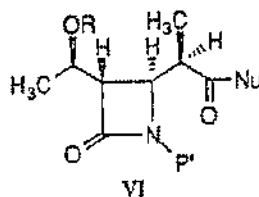
R' является сложным эфиром метилмалонвой кислоты, а

Nu является нуклеофильной группой

Раскрывается также способ получения промежуточных соединений

Подробное описание изобретения

В одном из вариантов своего осуществления, настоящее изобретение относится к способу получения промежуточных соединений бета-метилкарбапенема формулы VI

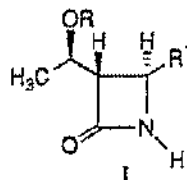


где

R представляет собой (а) водород, (b) метил или (с) гидроксизащитную группу, такую как триорганосилил, включая три- C_{1-4} -алкилсилил, фенилди- C_{1-4} -алкилсилил и дифенилмоно- C_{1-4} алкилсилилокси, включая трет-бутилдиметилсилил, и изопропилдиметилсилил, и

R' представляет собой азотную защитную группу, такую как триорганосилил, включая три- C_{1-4} -алкилсилил, фенилди- C_{1-4} -алкилсилил, и дифенилмоно- C_{1-4} -алкилсилил, включая трет-бутилдиметилсилил, и изопропилдиметилсилил, причем указанный способ включает в себя

(а) реакцию взаимодействия соединения формулы I

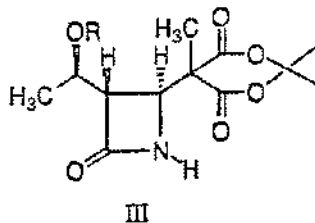


где R' представляет собой

(а) $-O-C(O)-R''$, где R'' является C_{1-6} -алкилом, аллилом и замещенным фенилом, где заместитель представляет собой водород, C_{1-3} -алкил, галогено, нитро, циано или C_{1-3} -алкокси,

(b) $-S(O)_n-R^2$, где n = 1 или 2 а R² является либо ароматической группой (такой как фенил, бифенил, нафтил), которая может быть, но не обязательно, замещенной, например, галидом (таким как хлорид или бромид), либо C_{1-4} -алкилом,

(с) галоген, включая Cl и Br, в инертном растворителе с 2,2,5-триметил-1,3диоксан-4,6-дионом и основанием с получением, в результате, соединения формулы III



III

Защитными группами R и R', которые могут быть использованы в целях настоящего изобретения, являются (но не ограничиваются ими) триорганосилилы, определенные выше, причем, могут быть использованы и другие подходящие группы, описанные в Protecting

Groups In Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley and Sons, 1981

Для осуществления настоящего изобретения в качестве инертных растворителей может быть использован широкий ряд нерекционноспособных

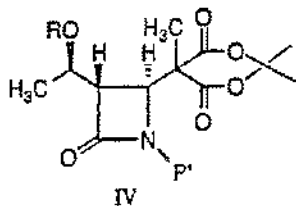
солюбилизующих агентов, включая ароматические растворители, такие как бензол, толуол и ксилол, эфирные растворители, включая диэтиловый простой эфир, ди-н-бутиловый и диизопентилловый простые эфиры, анизол, циклические простые эфиры, такие как тетрагидропиран, 4-метил-1,3-диоксан, дигидропиран, тетрагидрофуран, метиловый эфир, этиловый эфир, фуран, 2-этокситетрагидрофуран и тетрагидрофуран (ТГФ), сложноэфирные растворители, такие как этил- и изопропилацетат, галогенуглеводородные растворители, такие как моно- или дигалоген-С₁₋₄-алкил, спирты, такие как С₁₋₆-алканол, С₆₋₁₀-линейные, разветвленные или циклические углеводородные растворители, такие как гексан и толуол, и азотсодержащие растворители, такие как N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформамид и ацетонитрил

Для осуществления настоящего изобретения в качестве оснований могут быть использованы карбонаты щелочных металлов, например, K₂CO₃, и третичные С₁₋₄-алкиламины, например, триэтиламин

Молярное соотношение соединения формулы I к метил-кислоте Мелдрума (Meldrum) должно составлять приблизительно 1:1 или более. Молярное соотношение соединения формулы I к основанию должно составлять приблизительно 0,8 - 1,2:1. Вышеописанная реакция может быть проведена при температуре приблизительно 0-60°C, а предпочтительно при 40°-50°C. Реакцию осуществляют в течение периода времени от 1 мин до 2 часов, а обычно в течение 14 часов, до тех пор, пока реакция не завершится.

Указанный способ также включает в себя

(b) реакцию взаимодействия соединения формулы III в апротонном растворителе с основанием-акцептором, галидом щелочного металла и три-органогалогенсиланом с получением соединения формулы IV



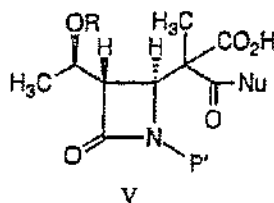
В соответствии с настоящим изобретением апротонным растворителем является N,N-ди-С₁₋₆-алкилкарбониламид, такой как N,N-диметилформамид (DMF), толуол, тетрагидрофуран и дихлорметан. Основанием-акцептором является пиррол, пиридин, пирролидин, N,N-ди-С₁₋₃-алкиламинопиридин, такой как N,N-диметиламинопиридин, три-С₁₋₄-алкиламин, такой как триэтиламин и имидазол. Галидом щелочного металла может быть иодид, бромид или хлорид натрия, калия или лития. Три-органогалогенсиланом является три-С₁₋₄-алкилгалогенсилан, такой как бутилдиметилсиллхлорид, фенил-ди-С₁₋₄-алкилгалогенсилан и дифенил-С₁₋₄-алкилгалогенсилан, где галогеном является хлорид, бромид и иодид. Отношение соединения формулы III к силану составляет приблизительно 1:1 или менее. Молярное отно-

шение силана к основанию-акцептору составляет приблизительно 1:1 или менее. Отношение силана к галиду составляет приблизительно 1:1 или менее.

Эту реакцию осуществляют при 0-70°C до тех пор, пока реакция не завершится, т.е. в течение 2-72 часов.

Кроме того, указанный способ включает в себя

(c) реакцию взаимодействия соединения формулы IV в инертном растворителе или в С₁₋₆-алканоле с основанием и нуклеофилом формулы Nu X с получением после подкисления соединения формулы V



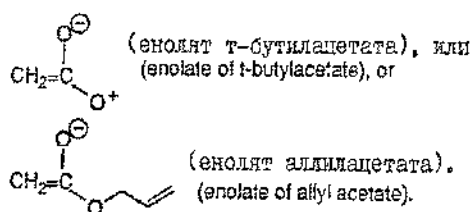
Инертным растворителем является растворитель, описанный выше.

В соответствии с настоящим изобретением С₁₋₆-g-алканолом может быть метиловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый, бутиловый и изобутиловый спирт. Основанием может быть гидроксид щелочного металла, например, гидроксид калия, лития или натрия, карбонат щелочного металла, например, карбонат натрия или калия. Подкисление может быть осуществлено любой подходящей кислотой, такой как минеральная кислота, например, HCl, H₂SO₄, или органическая кислота, например, уксусная или муравьиная кислота.

Отношение соединения формулы IV к основанию должно составлять приблизительно 1:1 или менее, а отношение к кислоте, используемой для подкисления, должно составлять приблизительно 1:2.

Отношение соединения формулы IV к нуклеофилу должно составлять приблизительно 1:1 или более. Реакцию осуществляют от -20° до 25°C, в основном, до полного завершения, в течение 10-100 минут.

При этом следует отметить, что выбор конкретного нуклеофила не имеет решающего значения для целей настоящего изобретения. В качестве нуклеофила формулы Nu X могут быть использованы соли щелочных металлов, такие как алкоксиды, тиолаты и еноляты. Так, например, X может быть Na, K, Li и Cs, а Nu может быть R²O-, где R² является водородом, С₁₋₆-алкилом и замещенным С₁₋₆-алкилом и фенилом.



Кроме того, в случае R²S-, R² может иметь заместители во 2-положении карбапенема, как это имеет место в коммерчески доступных или других активных карбапенемовых антибиотиках.

Таким образом, в одном из вариантов настоящего изобретения предусматривается использова-

ние соединений и способа, проиллюстрированных ниже на схемах 1 и 2

Как показано на схеме 1, соединение **a** подвергают стереоселективному декарбоксилированию, в результате чего получают соединение **b**. Затем соединение **b** превращают в активный антибиотик-хорошо известный специалистам способом См Shih D N, et al, Heterocycles 1984, 21, 79. Аналогичным образом, как показано на схеме 2, соединение **a** подвергают стереоселективному декарбоксилированию, в результате чего получают тиокетон **b'**, который затем превращают в активный антибиотик хорошо известным специалистам способом См Greenlee, et al, Heterocycles 1989, 28, 195, и работы, указанные в настоящем описании.

В соответствии с настоящим изобретением нуклеофилы являются (но не ограничиваются ими) $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{t-Bu}$, серо- или кислородсодержащие группы $-\text{SR}^2$ и $-\text{OR}^2$, где R^2 выбирают из группы, включающей в себя водород, прямой или разветвленный низший алкил, имеющий 1-10 атомов углерода, алкенил алкинил, имеющий 2-10 атомов углерода, циклоалкил, имеющий 3-6 атомов углерода, циклоалкилалкил, где циклоалкильная часть содержит 3-6 атомов углерода, а алкильная часть содержит 1-10 атомов углерода, алкилциклоалкил, где алкильная часть содержит 1-6 атомов углерода, а циклоалкильная часть содержит 3-6 атомов углерода, арил, такой как фенил и нафтил, аралкил, такой как бензил,

Схема 1
SCHEME 1

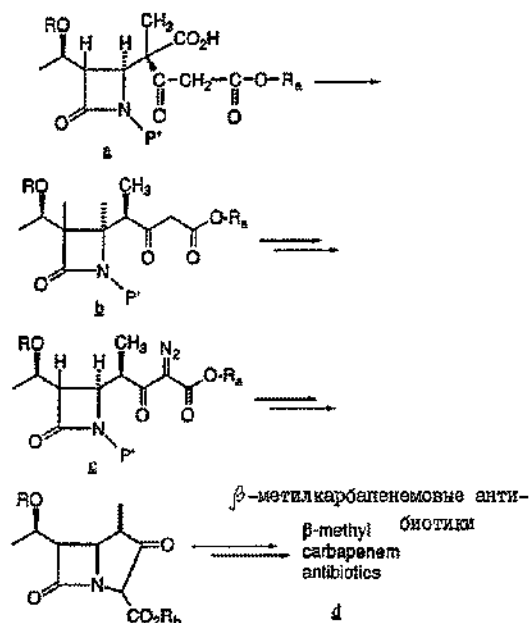
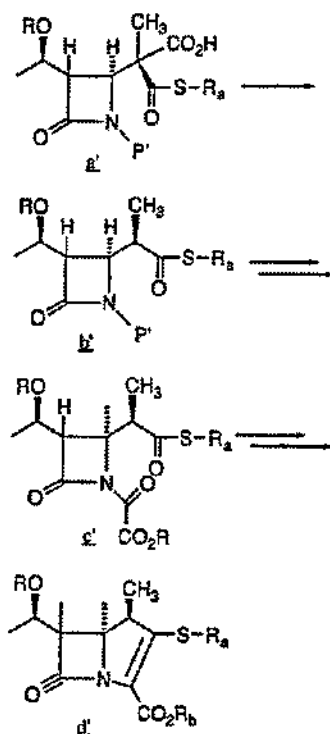
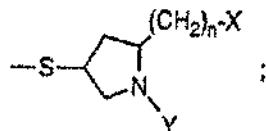


Схема 2
SCHEME 2

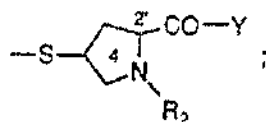


фенетил и т.п., гетероцикл (насыщенный и ненасыщенный), содержащий моно- и бициклические структуры, имеющие 5-10 атомов на кольце, где один или несколько гетероатомов выбирают из кислорода, азота и серы, например, такой как тиафен, имидазол, тетразолил, фурил и т.п., гетероциклалкил, содержащий вышеуказанные гетероциклические части и алкильную часть, имеющую 1-10 атомов углерода, при этом заместитель (или заместителей) для вышеупомянутых радикалов выбирают из группы, включающей в себя амина, гидроксил, циано, карбоксил, нитро, хлоро, бром, фтор, низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, меркапто, пергалогено(низший)алкил, такой как трифторометил, (низший)алкил-тио, гуанидино, амидано, сульфамойл, и N-замещенные сульфамойл, амидино и гуанидино, где заместителем является низший алкил, имеющий 1-6 атомов углерода, или арил, имеющий 6-10 атомов углерода. Например, арильные группы могут представлять собой радикалы R^2 (но не ограничиваются ими), определенные в патенте США 4 962 103 (выданном 9 октября 1990 г.), где $-\text{SR}^2$ является

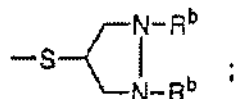


определенные в патентах США 4 933 333, 4 943 569 и 5 122 604,

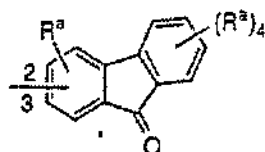
где $-\text{SR}^2$ является



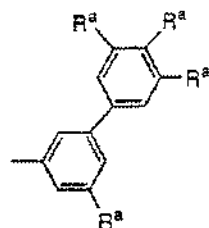
определенные в патенте США 4 866 171
(выданном 12 сент 1989 г.),
где $-SR^2$ является



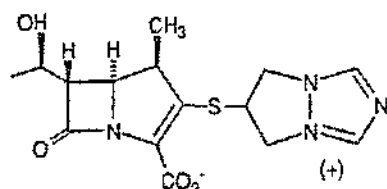
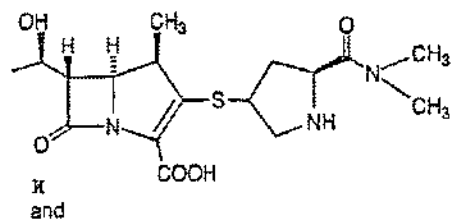
определенные в патенте США 5 034 384 (вы-
данном 23 июля 1991 г.),
где R^2 является



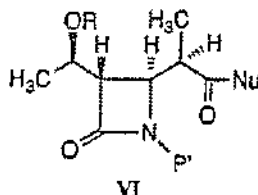
за определенные в патенте США 5 011 832
(выданном 30 апреля 1991г), где R^2 является



Все указанные работы вводятся в настоящее
описание в качестве ссылок. Конкретные заместители на указанных арильных группах могут быть проиллюстрированы нижеследующими структурами, раскрытыми в вышеуказанных работах



Кроме того, рассматриваемый способ включает в себя (d) реакцию взаимодействия соединения формулы У в эфирном или сложноэфирном растворителе со слабым основанием с получением соединения формулы У1



В соответствии с настоящим изобретением сложноэфирными растворителями являются этилацетат и изопропилацетат, а простыми эфирными растворителями являются растворители, указанные выше, включая метил-трет-бутиловый эфир. В качестве слабой кислоты могут быть использованы уксусная и муравьиная кислоты. Молярное отношение соединения формулы У к кислоте должно составлять 1:1 или более. Данная реакция может протекать при температуре от 10° до 150°C в течение 10 - 120 минут, в основном, до полного завершения.

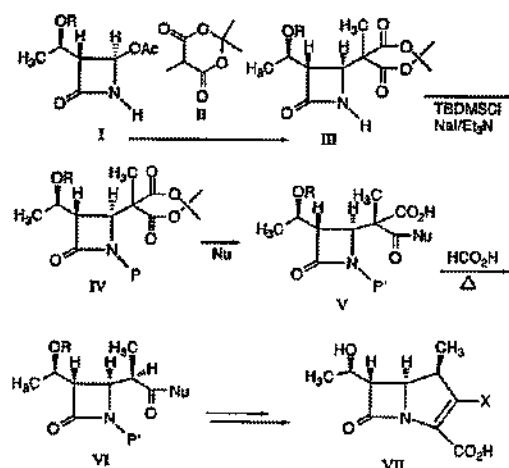
Вторым объектом настоящего изобретения являются промежуточные соединения формул III, IV и V

Настоящее изобретение подробно проиллюстрировано на нижеприведенной схеме 3 и в последующих примерах

4-Ацетоксиазетидинон I (схема 3) подвергают реакции с метил-кислотой Мелдрума II (2,2,5-триметил-1,3-диоксан-4,6-дион), в результате чего получают β-лактамы III. После силилирования соединения III с использованием т-бутилдиметилсилилхлорида/триэтил-амин/иодида натрия получают N-силилированный аддукт IV. В результате реакций этого аддукта IV с нуклеофилом получают производное карбоновой кислоты У, которое затем подвергают стереоселективному декарбоксилированию и получают β-метилпиперидинон V1, который является предшественником, используемым для синтеза β-метилкарбапенемовых антибиотиков. Использование указанного промежуточного соединения V1 проиллюстрировано выше на схемах 1 и 2.

Пример 1. Получение аддукта III кислоты Мелдрума

2,2,5-триметил-1,3-диоксан-4,6-дион II (17,4г, 110 мМ), 4-ацетокси-азетидинон I (28,7г, 100мМ) и K_2CO_3 (15,2г, 110мМ) смешивали в безводном ацетонитриле (150мл, KF=5,6мг/мл) и эту смесь выдерживали 14 часов при температуре 45°-50°C. После завершения перемешивания реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (150мл). Органический



слой отделяли, а водный слой подвергали обратному экстрагированию ацетонитрилом (100мл). После этого объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (100мл) и концентрировали приблизительно до объема 50мл. Полученную смесь развели гептаном (200мл) и концентрировали до объема 50мл. Затем добавляли еще 150мл гептана и полученную смесь выдерживали при комнатной температуре для кристаллизации. Полученный продукт собирали путем фильтрации, промывали 50мл гептана и сушили в вакууме при 40°-50°C в течение 15 часов, в результате чего получали беловатое кристаллическое твердое вещество (30,9г, 80,2мМ). Второй сбор продукта получали путем концентрирования объединенного фильтрата, затем промывали приблизительно до объема 50мл и выдерживали при комнатной температуре. Таким образом получали 2,07г (5,4мМ) продукта в виде белых твердых хлопьев. Объединенный выход составлял 85,6%. Т пл 78°-83°C (с разложением).

¹H-ЯМР (CDCl₃) 6,19 (1H, шир, NH), 4,20 (1H, дкв, J = 3,7 и 6,4Гц), 4,15 (1H, д, J=2,1Гц, 3,54 (1H, дд, J = 2,1 и 3,7Гц), 1,77 (3H, с, CH₃), 1,73 (3H, с, CH₃), 1,62 (3H, с, CH₃), 1,17 (3H, д, J = 6,4Гц), 0,85 (9H, с, Si-t-Bu), 0,06 и 0,05 (6H, 2с, 2 Si-CH₃),

¹³C-ЯМР (CDCl₃) 168,91, 168,51, 167,72, 105,47, 64,70, 61,22, 55,63, 50,99, 30,04, 28,28, 25,78, 22,82, 18,60, 17,95, -4,32, -4,94

Пример 2 Получение соединения IV

Азетидион III (7,7г, 20мМ) растворяли в диметилформамиде (100мл, KF=10мг/мл) и последовательно добавляли (NaI (6,6г, 44мМ), триэтиламин (8,4мл, 60мМ) и N,N-диметиламинопиридин (0,25г, 2мМ). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут и добавляли одной порцией 6,6г (44мМ) т-бутилдиметилсилилхлорида. Затем эту смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре и 15 часов при температуре 50°-60°C. После завершения перемешивания, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (100мл). Полученную смесь экстрагировали гексаном (2 x 100мл). Объединенные экстракты промывали 100мл 1Н водного раствора соляной кислоты и 100мл воды, а

затем концентрировали досуха. Полученный масляобразный остаток растворяли в 2-пропанол (40мл) и по капле добавляли 40мл воды. После добавления по капле еще 40мл воды смесь выдерживали при комнатной температуре для кристаллизации. Образовавшийся продукт собирали фильтрованием и сушили в вакууме в течение 15 часов при 40°-50°C. Таким образом получали светло-оранжевое твердое кристаллическое вещество (8,4г, 16,8мМ). Выход = 84,1%. Т пл 73°-74°C (с разложением).

¹H-ЯМР (CDCl₃) 4,32 (1H, д, J = 2,2Гц), 3,96 (1H, дкв, J = 5,9 и 9,4Гц), 3,86 (1H, дд, J = 2,2 и 9,4Гц), 1,79 (6H, с, 2CH₃), 1,71 (3H, с, CH₃), 1,34 (3H, д, J = 5,9Гц), 0,95 и 0,91 (18H, 2с, 2Si-t-Bu), 0,25, 0,14, 0,12 и 0,11 (12H, 4с, 4Si-CH₃),

¹³C-ЯМР (CDCl₃) 173,72, 168,56, 167,44, 105,43, 68,39, 63,13, 60,92, 50,45, 29,80, 28,09, 26,67, 25,95, 23,61, 23,03, 19,06, 18,02, -4,38, -4,76, -4,90

Пример 3 Гидролиз силилированного аддукта IV

Аддукт IV (2,5г, 5мМ) растворяли в ТГФ (10мл) и раствор охлаждали до 0°C. Затем к раствору по капле добавляли 10мл (10мМ) 1Н водного раствора NaOH, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. После этого смесь отстаивали в течение часа при 0°C и по капле добавляли раствор NaOH (2мл, 2мМ). После завершения добавления, смесь подкисляли путем добавления муравьиной кислоты (1,1мл, 30мМ) и экстрагировали этилацетатом (40мл). Полученный раствор использовали в последующей стадии. Двухосновная кислота может быть выделена путем концентрирования растворителя с последующей кристаллизацией полученного твердого вещества из смеси метанол/вода. Температура плавления данного продукта составляет 97°-99°C (с разложением).

¹H-ЯМР (CDCl₃) 4,39 (1H, с), 4,07 (1H, кв, J = 6,5Гц), 3,29 (1H, д, J = 6,2Гц), 1,28 (3H, д, J = 7,6Гц), 0,95 и 0,90 (18H, 2с, 2 Si-t-Bu), 0,28, 0,14 и 0,11 (12H, 3с, 4 Si-CH₃).

¹³C-ЯМР (CD₃OD) 176,79, 173,78, 67,94, 62,15, 57,81, 27,21, 26,59, 20,14, 19,01, 17,71, -3,77, -4,46

Пример 4 Метаноллиз силилированного аддукта IV

Аддукт IV (1,50г, 3мМ) растворяли в метаноле (20мл) и раствор охлаждали до 0°C. После этого к раствору тремя порциями добавляли K₂CO₃ (0,86г, 6,2мМ) и полученную смесь выдерживали в течение часа - при комнатной температуре. Эту реакционную смесь гасили путем добавления воды (10мл) и 1Н водного раствора соляной кислоты (10мл), а затем экстрагировали этилацетатом (20мл). Органический слой промывали 20мл воды и концентрировали досуха, в результате чего образовывалось белое пенообразное вещество (1,18г, 2,5мМ), выход = 80%. Затем это пенообразное вещество очищали путем кристаллизации из смеси метанол/вода и получали белое кристаллическое твердое вещество. Т пл 125°-135°C (с разложением).

¹H-ЯМР (в CDCl₃) 8,5 (1H, шир, CO₂H), 4,34 (1H, д, J = 2,4Гц), 4,09 (1H, кв, J = 6,4Гц), 3,76 (3H, с, OCH₃), 3,11 (1H, дд, J = 2,4 и 6,8Гц), 1,50 (3H, с, CH₃), 1,22 (3H, д, J = 6,2Гц), 0,96 и 0,89 (18H, 2с, 2 Si-t-Bu), 0,29, 0,09 и 0,08 (12H, 3с, 4Si-CH₃).

¹³C-ЯМР (CDCl₃) 174 57, 174 20, 171 26, 67 37, 61 33, 56 88, 56 54, 53 05, 25 54, 26 02, 22 52, 19 32, 18 34, 18 12, -3 99, -4 43, -4 60, -4 74

Пример 5 Декарбоксилирование двухосновной кислоты У

Полученную на стадии основного гидролиза двухосновную кислоту в этилацетате нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов с дополнительным количеством муравьиной кислоты (1,10мл, 30мМ) Анализ аликвот показал наличие смеси β-метилового продукта УІ и α-метилового продукта ІУ (95/5) Эту смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением маслообразного вещества Полученное маслообразное вещество растворя-

ли в водном растворе NaOH (ІН, 10мл, 10мМ) и смесь отстаивали в течение 2 часов при комнатной температуре Затем этот раствор подкисляли ІН водным раствором соляной кислоты (15мл, 15мМ), после чего экстрагировали 30мл этилацетата Экстракт промывали водой и концентрировали приблизительно до объема 5мл После добавления 60мл гексана, смесь выдерживали при комнатной температуре Белое твердое кристаллическое вещество собирали путем фильтрации, а затем промывали гексаном (10мл), в результате чего получали чистое β-метиловое соединение формулы УІІ (0,96г 3,18мМ) Полный выход из промежуточного соединения ІУ составлял 64% Температура плавления составляла 144°-146°С (с разложением)

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сім'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий компет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71