



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 150883

**[C] (45) PATENT MEDDELT
9. JAN. 1985**

(51) Int. Cl.³ C 07 D 501/08

(21) Patentsøknad nr. 761141

(22) Inngitt 02.04.76

(24) Løpedag 02.04.76

(41) Alment tilgjengelig fra 06.10.76

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 24.09.84

(30) Prioritet begjært 05.04.75, Storbritannia, nr 14241/75

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av cefalosporiner.

**(71)(73) Søker/Patenthaver SOCIETÀ FARMACEUTICI ITALIA S.P.A.,
1/2 Largo Guido Donegani,
I-20120 Milano,
Italia.**

**(72) Oppfinner PAOLO MASI, Milano,
MAURIZIO FOGLIO, Milano,
GIOVANNI FRANCESCHI, Milano,
ANTONINO SUARATO, Milano,
GIANFRANCO CAINELLI, Milano,
FREDERICO ARCAMONE, Milano,
Italia.**

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alm. tilgj. patentsøknad nr 751781.

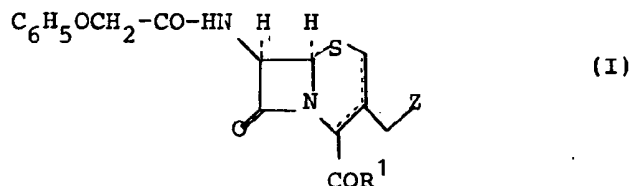
5 Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av cefalosporiner.

Fra DE OS 22 40 224 er det allerede kjent en fremgangsmåte for fremstilling av 7-substituerte aminodesacetoksycefalosporansyre-
10 derivater som muliggjør relativt høye utbytter. Imidlertid egner denne fremgangsmåte seg kun for fremstilling av desacetoksycefalosporinderivater; 7-aminocefalosporinderivater med en acyloksymetyl- eller alkoksymetylsubstituent i 3-stilling er ikke nevnt i DE OS 22 40 224 og kan heller ikke fremstilles
15 uten vanskeligheter i henhold til den der foreslåtte metode.

I DE OS 20 29 099 er det likeledes kun beskrevet cyclisering av tiazolinazetidinoner som ikke oppviser funksjonelle substituerter i α, β -stilling til 7-aminodesacetoksycefalosporansyre-
20 derivater.

I henhold til dette har foreliggende oppfinnelse til mål for første gang å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av cefalosporiner der α, β -substituerte tiazolinazetidinoner kan
25 cycliseres til 3-acyloksymetyl- eller 3-alkoksymetylcefalosporiner.

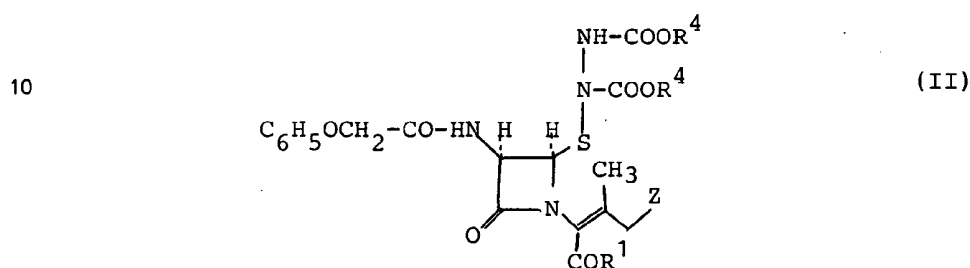
I henhold til dette angår foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av cefalosporiner med den generelle formel
30 (I)



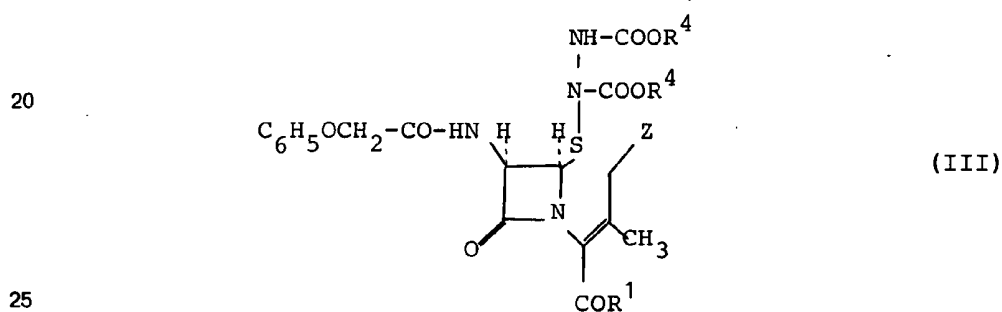
150883

2

der R^1 betyr en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer, en benzyl-
 oksy-, p-metoksybenzyloksy-, p-nitrobenzyloksy-, benzhydryloksy-,
 trifenylmetoksy-, fenacyloksy-, p-halogenfenacyloksy- eller
 5 trikloretoksygruppe og Z betyr en gruppe med den generelle formel
 $-O-CO-R$ eller $-O-R$, hvor R er en alkylrest med 1-6 karbonatomer,
 og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at man omsetter en
 forbindelse med den generelle formel



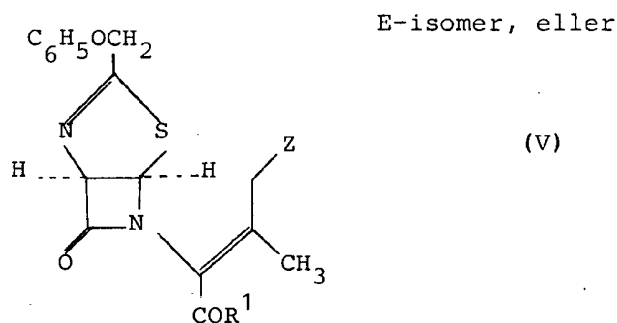
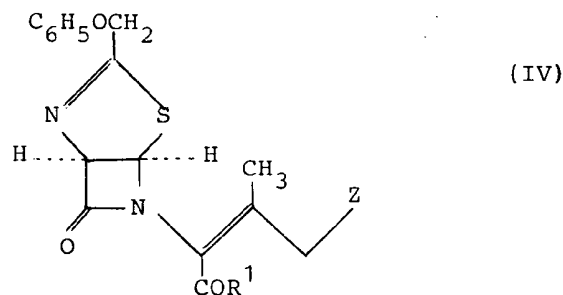
E-isomer, eller



Z-isomer,

der R^1 og Z har den ovenfor angitte betydning og R^4 betyr en
 alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, eller en blanding av disse
 30 isomerer, oppløst i vannfri tetrahydrofuran og/eller vannfri
 dimetylformamid ved en temperatur av -100 til $+120^\circ\text{C}$ med litium-
 diisopropylamid eller kalium-tert-butoksyd og hvis ønskelig over-
 fører den oppnådde blanding bestående av de tilsvarende Δ^2 og
 Δ^3 -cefemderivater med den generelle formel I på i og for seg
 35 kjent måte til Δ^3 -cefemderivatet med den generelle formel I.

Mellomproduktene (II) og (III) kan fremstilles fra tiazolin-azetidinoner med den generelle formel



Z-isomer,

25 der R^1 og Z har den ovenfor angitte betydning, ved omsetning av den egnede forbindelse (IV) eller (V) i et organisk oppløsningsmiddel ved en temperatur på -10 til $+80^{\circ}\text{C}$ i nærvær av en organisk eller uorganisk vandig syre med et azoderivat med den generelle formel



35 hvori R^4 har den ovenfor angitte betydning. Flere av disse mellomprodukter og deres fremstilling er beskrevet i DE OS 2522142.

Den eventuelt gjennomførte etterbehandling av den i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen oppnådde blanding av Δ^2 - og Δ^3 -cefal-
osporiner tilsvarende fremgangsmåten ifølge Kaiser et al. i
J. Org. Chem. , 35, 2430 (1970) og gir i godt utbytte de
5 ønskede Δ^3 -cefemderivater.

I de ovenfor angitte formler betyr alkylrester f. eks. metyl-,
etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, tert.butyl-, pentyl- eller
heksylgrupper mens alkoksyrester f. eks. betyr metoksy-, etoksy-,
10 propoksy-, isopropoksy eller butoksygrupper.

I p-halogenfenacyloksyresten er halogen F, Cl, Br eller J, for-
trinnsvis Cl og Br.

15 De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen nærmere.

Eksempel 1.

A) Metyl-2 β -thiohydrazodikarboksyetyl- α -acetoksyisopropyliden-4-
oxo-3 β -fenoksyacetamido-1-azetidinacetat, Z-isomer
20 (forbindelsen III, R^1 = metoksy, R^4 = etyl, Z = acetoksy).

Til en oppløsning av metyl- α -acetoksyisopropyliden-3-fenoksy-
metyl-1 α , 5 α -4-thia-2,6-diaza-[3,2,0]-2-hepten-6-acetat-7-on
25 (forbindelse V, R^1 = metoksy, Z = acetoksy) (Z-isomer), (2,0g)
i aceton (40 ml) som inneholdt vann (1 ml) ble tilsatt etyl-
azodikarboksyilat (2 ml) og p-toluen-sulfonsyre-monohydrat
(0,9g) i denne rekkefølge.

Etter henstand i 2 timer ved værelsestemperatur ble oppløs-
ningen nøytralisert med NaHCO_3 , oppløsningsmidlet fjernet
i vakuum og residuet tatt opp i etylacetat og vann. Det
organiske lag ble vasket med vann, tørket over Na_2SO_4 og for-
dampet i vakuum. Residuet ble renset ved kolonnekromatogra-
fi (silicagel eluert med benzen/etylacetat 8/2, v/v) noe som
35 ga 2,2 g av det ønskede produkt.

NMR (CDCl₃): 1,23 δ(t, 2CH₃-C(H₂)), 2,09 δ(s, SH₃-CO),
 2,23 δ(s, CH₃-C=), 3,82 δ(s, CH₃-O),
 4,17 δ(q, 2 CH₂-C(H₃)), 4,57 δ(s, C₆H₅-O-CH₂),
 5,02 δ(s, =C-CH₂), 5,25 δ(dd, J' 5,5 Hz, J" 7,5 Hz,
 N(H)-CH), 5,93 δ(d, J' 5,5 Hz, C(H)-CH-S),
 6,80-7,75 δ(m, 2NH og -C₆H₅).

B) Metyl-2β-thiohydrazodikarboksyetyl-α-acetoksyisopropyliden-4-oxo-3β-fenoksyacetamido-1-azetidinacetat, E-isomer.

(Forbindelsene II, R¹ = metoksy, R⁴ = etyl, Z = acetoksy).

Fremgangsmåten i avsnitt A) ble gjentatt under anvendelse av den samme mengde metyl-α-acetoksyisopropyliden-3-fenoksy-metyl-1α,5α-4-thia-2,6-[3,2,0]-hepten-6-acetat-7-on (forbindelsene IV, R¹ = metoksy, Z = acetoksy) (E-isomer). 2,1 g av produktet ble tilveiebragt.

NMR (CDCl₃): 1,24 δ(t, 2 CH₃-C(H₂)), 2,10 δ(s, CH₃-CO),
 2,15 δ(s, CH₃-C=), 3,82 δ(s, CH₃O),
 4,18 δ(s, 2 CH₃-C(H₃)), 4,59 δ(s, C₆H₅-O-CH₂),
 5,17 δ(dd, J' 5,5 Hz, J" 7 Hz, N(H)-CH),
 5,24 δ(s, =C-CH₂), 5,95 δ(d, J' 5,5 Hz,
 C(H)-CH-S), 6,80-7,65 δ(m, 2NH og -C₆H₅).

C) Metyl-7-fenoksyacetamido-3-acetoksymetyl-(Δ² og Δ³)-cefem-4-karboksylat.

(Blanding av forbindelsene I; R¹ = metoksy, Z = acetoksy).

En oppløsning av litium-di-isopropylamid fremstilt fra di-isopropylamin (2,5 g, 60 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (50 ml) og n-butyl-litium (11,4 ml av en 20% oppløsning i hexan) ble tilsatt dråpevis en omrørt oppløsning av E-isomer (avsnitt B) av metyl-2β-thiohydrazodikarboksyetyl-α-acetoksy-isopropyliden-4-oxo-3β-fenoksyacetamido-1-azetidinacetat, (2,5 g, 4,17 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (50 ml) ved -78°C. Etter 30 minutter ved -78°C ble reaksjonsblandingen

raskt tilsatt eddiksyre (20 ml) i vannfri tetrahydrofuran (20 ml) og temperaturen steg til 10°C - 20°C. Etylacetat ble deretter tilsatt og den resulterende oppløsning ble vasket med vann og tørket over Na₂SO₄. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet kromatografert, noe som ga den ønskede produktblanding. Samme resultat fås med Z-isomeren.

EKSEMPEL 2

- A) Metyl-2β-thiohydrazodikarboksyetyl-α-metoksyisopropyliden-4-oxo-3β-fenoksyacetamido-l-azetidinacetat.

(Forbindelse II, R¹ = metoksy, R⁴ = etyl, Z = metoksy).

Til en oppløsning av metyl-α-metoksyisopropyliden-3-fenoksy-metyl-1α, 5α-4-thia-2,6-diaza-[3,2,0]-2-hepten-6-acetat-7-on (forbindelse IV, R¹ = metoksy, Z = metoksy) (550 mg) i aceton (10 ml) som inneholdt to dråper vann, ble tilsatt etylazodikarboksyilat (0,5 ml) og p-toluensulfonsyremonohydrat (285 mg) i denne rekkefølgen. Etter henstand i 7 timer ved værelses-temperatur ble oppløsningen nøytralisert med NaHCO₃, oppløsningsmidlet fjernet i vakuum og residuet tatt opp i etylacetat og vann. Det organiske lag ble vasket med vann, tørket over Na₂SO₄ og fordampet i vakuum. Residuet renses ved kolonnekromatografi (silicagel eluert med C₆H₆/AcOEt 8/2, v/v) noe som ga 400 mg metyl-2β-thiohydrazodikarboksyetyl-α-metoksyisopropyliden-4-oxo-3β-fenoksyacetamido-l-azetidinacetat.

NMR (CDCl₃): 1,21 δ (t, 2 CH₃-C(H₂)), 2,15 δ (s, CH₃-C=), 3,35 δ (s, CH₃O), 3,78 δ (s, CH₃OCO), 4,14 δ (q, 2 C(H₃)-CH₂-O-CO), 4,55 δ (midten av to sterkt asymmetriske dubletter, CO-CH₂-O), 5,19 δ (dd, CH-N(H)), 5,90 δ (d, CH-C(H)) og 6,8-7,8 δ (m, 2 NH og 5 aromatiske protoner).

B) Metyl-7-fenoksyacetamido-3-metoksymetyl-(Δ^2 og Δ^3)-cefem-4-karboksylat.

(Blanding av forbindelsene I; R^1 = metoksy, Z = metoksy).

5 En oppløsning av metyl-2 β -thiohydrazodikarboksy-etyl- α -metoksyisopropyliden-4-oxo-3 β -fenoksyacetamido-1-azetidin-acetat (avsnitt A) (200 mg) i 10 ml vannfri THF avkjøles til -78°C og behandles med 400 mg kalium-tert-butoksyd. Etter omrøring i $\frac{1}{2}$ time, tilsettes reaksjonsblandingen raskt
10 eddiksyre (0,5 ml) og temperaturen stiger til 10-20°C. Deretter tilsettes etylacetat og den resulterende oppløsning vaskes med vann og tørkes over Na_2SO_4 ; oppløsningsmidlet fjernes i vakuum og residuet kromatograferes, noe som gir den ønskede produktblanding.

15 EKSEMPEL 3

A) Metyl-2 β -thiohydrazodikarboksyetyl- α -tert-butoksyisopropyliden-4-oxo-3 β -fenoksyacetamido-1-azetidin-acetat.

20 (Forbindelsen II, R^1 = metoksy, R^4 = etyl, Z = tert-butoksy).

Til en oppløsning av metyl- α -tert-butoksyiso-propyliden-3-fenoksymetyl-1 α ,5 α -4-thia-2,6-diaza-[3,2,0]-2-hepten-6-acetat-7-on (forbindelsen IV; R^1 = metoksy, Z = tert-butoksy) (26 g)
25 i THF (160 ml) ble tilsatt etylazodikarboksylat (26 ml) og p-toluen-sulfonsyre-monohydrat (13 g). Etter henstand i 1 time ved værelsestemperatur nøytraliseres reaksjonsblandingen med fast $NaHCO_3$, filtreres og oppløsningsmidlet fordampes i vakuum. Residuet tas opp i etylacetat, vaskes med vann og renses ved
30 kolonnekromatografi, noe som gir 22 g metyl-2 β -thiohydrazodikarboksyetyl- α -tert-butoksyisopropyliden-4-oxo-3 β -fenoksyacetamido-1-azetidin-acetat.

150883

8

NMR (CDCl_3): 1,21 og 1,25 δ (2 t, 2 $\text{CH}_3\text{-C(H}_2\text{)}$), 1,22 δ (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2,15 δ (s, $\text{CH}_3\text{-C=}$), 3,80 δ (s, CH_3OCO), 3,96-4,41 δ (m, 2 $\text{C(H}_3\text{)-CH}_2\text{-O-CO}$), 4,56 δ (midten av to sterkt asymmetriske dubletter, $\text{CO-CH}_2\text{-O}$), 5,26 δ (dd, CH-N(H)), 5,88 δ (d, CH-C(H)) og 6,8-7,9 δ (m 2NH og 5 aromatiske protoner).

IR (CHCl_3) 1770 cm^{-1} (β -lactam C=O)
1725 cm^{-1} (C=O i gruppene N-COO og av umettet ester)
1690 cm^{-1} (amid C=O)

B) Metyl-7-fenoksyacetamido-3-tert-butoksymetyl(Δ^2 og Δ^3)-cefem-4-karboksylat.

(Blanding av forbindelsen I; R^1 = metoksy, Z = tert-butoksy).

En oppløsning av metyl-2 β -thiohydrazodikarboksyetyl- α -tert-butoksyisopropyliden-4-oxo-3 β -fenoksyacetamido-1-azetidin-acetat (avsnitt A) (1,8 g) i en blanding av DMF (15 ml) og THF (5 ml) avkjøles til -78°C og behandles med 3,36 g kalium-tert-butoksyd. Etter omrøring i $\frac{1}{2}$ time, tilsettes reaksjonsblandingen raskt eddiksyre (2,6 ml) og temperaturen stiger til 20°C . Oppløsningsmidlet fordampes i vakuum og residuet tas opp i etylacetat, vaskes med vann og kromatograferes forsiktig og gir en blanding av metyl-7-fenoksyacetamido-3-tert-butoksymetyl-2-cefem-4-karboksylat og metyl-7-fenoksyacetamido-3-tert-butoksy-metyl-3-cefem-4-karboksylat.

Δ^2 -isomer:

NMR (CDCl_3): 1,20 δ (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3,80 δ (s, $\text{CH}_3\text{=}$), 3,98 δ (bred s, $\text{C=C-CH}_2\text{O}$), 4,58 δ (s, $\text{CO-CH}_2\text{-O}$), 5,10 δ (bred s, C(4)H), 5,33 δ (d, C(6)H), 5,75 δ (dd, C(7)H-), 6,33 δ (bred s, =C(2)H), 6,8-7,6 δ (m, NH og 5 aromatiske protoner).

IR (CH_3Cl_3): 1780 cm^{-1} (β -lactam C=O)
 1740 cm^{-1} (mettet ester C=O)
 1690 cm^{-1} (amid C=O)

5 Δ^3 -isomer:

NMR(CDCl_3): $1,21\text{ }\delta$ (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), $3,56\text{ }\delta$ (bred s, C(2) H_2),
 $3,86\text{ }\delta$ (s, CH_3O), $4,36\text{ }\delta$ (bred s, C=C- CH_2 -O),
 $4,58\text{ }\delta$ (s, CH_2O), $5,15\text{ }\delta$ (d, C(6)H), $5,90\text{ }\delta$ (dd,
 10 C(7)H), $6,8-7,6\text{ }\delta$ (m, NH og 5 aromatiske pro-
 toner).

IR (CHCl_3): 1785 cm^{-1} (β -laktam C=O)
 1725 cm^{-1} (umettet ester C=O)
 1690 cm^{-1} (amid C=O)

15 EKSEMPEL 4

A) Metyl-2 β -thiohydrazodikarboksyetyl- α -pivaloyloksyisopropyliden-4-oxo-3 β -fenoksyacetamido-1-azetidin-acetat (E + Z-isomere)

20 (Blanding av forbindelsene II og III; R^1 = metoksy, R^4 =
 etyl, Z = pivaloyloksy).

Til en oppløsning av metyl- α -pivaloyloksyiso-propyliden-3-
 fenoksymetyl-1 α ,5 α -4-thia-2,6-diaza-[3,2,0]-2-hepten-6-acetat-
 7-on (blanding av forbindelsene IV og V; R^1 = metoksy, Z =
 25 pivaloyloksy) (3 g) i aceton (15 ml) som inneholdt noen få
 dråper vann, ble etylazodikarboksylat (3 ml) og p-toluen-
 sulfonsyre-monohydrat (1,5 g) tilsatt i denne rekkefølge.
 Etter henstand i 5 timer ved værelsestemperatur nøytraliseres
 30 oppløsningen med NaHCO_3 , oppløsningsmidlet fjernes i vakuum
 og residuet tas opp i etylacetat og vann. Det organiske lag
 vaskes med vann, fordampes til tørrhet og residuet kromato-
 graferes, noe som gir metyl-2 β -thiohydrazodikarboksyetyl- α -
 pivaloyloksyisopropyliden-4-oxo-3 β -fenoksyacetamido-1-azeti-
 35 din-acetat (3,2 g) som en blanding av E + Z-isomere.

NMR (CDCl₃): 1,23 δ(s, C(CH₃)₃ og 2t, 2 CH₃-C(H₂)),
2,14 δ(s, CH₃-C=), 3,83 δ(s, CH₃OCO),
4,62 δ(midten av to sterkt asymmetriske dub-
letter, CO-CH₂-O), 5,37δ og 5,95δ (brede
5 signaler, β-lactam-protoner), 6,9-7,7 δ(m,
2 NH og 5 aromatiske protoner).

B) Metyl-7-fenoksyacetamido-3-pivaloyloksymetyl-(Δ² og Δ³)-ce-
fem-4-karboksylat.

10 (Blanding av forbindelsen I, R¹ = metoksy, Z = pivaloyloksy).

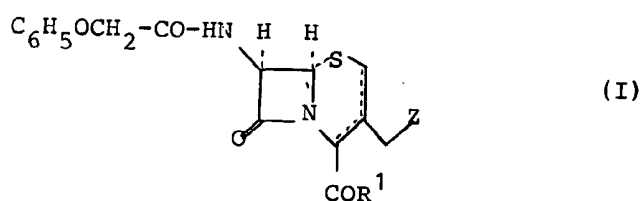
En oppløsning av metyl-2β-thiohydrazodikarboksy-etyl-α-piva-
loyloksyisopropyliden-4-oxo-3β-fenoksyacetamido-1-azetidin-
acetat (blanding av E + Z-isomere, avsnitt A) (700 mg) i en
15 blanding av DMF (15 ml) og THF (5 ml) avkjøles til -78°C og
behandles med 1,12 g kalium-tert-butoksyd. Etter omrøring i
½ time, tilsettes reaksjonsblandingen raskt eddiksyre (1,5
ml) og temperaturen stiger til 20°C. Oppløsningsmidlet for-
dampes i vakuum og residuet tas opp i etylacetat, vaskes
20 med vann og kroamtograferes til den ønskede blanding av for-
bindelser.

Blanding av Δ²- og Δ³-isomere.

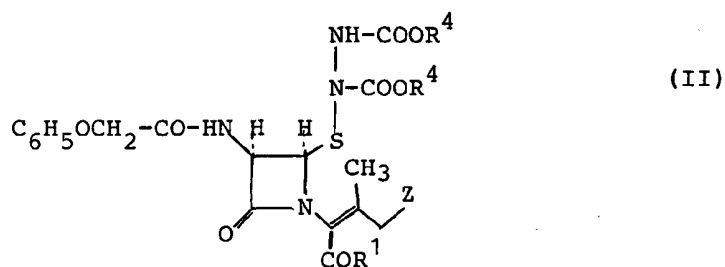
25 NMR (CDCl₃): 1,22 og 1,27 δ(to s, (CH₃)₃C), 3,39 δ(midten
to sterkt asymmetriske dubletter, C(2)H₂ av
Δ³-isomer), 3,85 δ(s, CH₃O), 4,61 δ(s, CO-CH₂-
O), 5,3-5,9 δ(m, β-lactam protoner av Δ²- og
Δ³-isomere), 6,48 δ(bred s, =C(2)H av Δ²-iso-
mer), 6,85-7,66 δ(m, NH og 5 aromatiske pro-
30 toner).

P a t e n t k r a v .

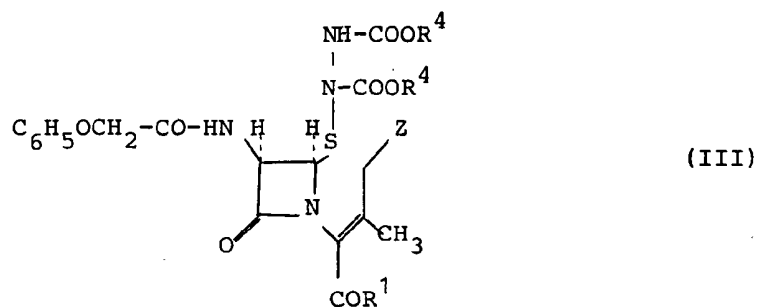
Fremgangsmåte for fremstilling av cefalosporiner med den generelle formel (I)



der R^1 betyr en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer, en benzyl-
 oksy-, p-metoksybenzyloksy-, p-nitrobenzyloksy-, benzhydryloksy-,
 trifenylmetyloksy-, fenacyloksy-, p-halogenfenacyloksy- eller
 trikloretoksygruppe og Z betyr en gruppe med den generelle formel
 15 -O-CO-R eller -O-R, hvor R er en alkylrest med 1-6 karbonatomer
 k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter en forbindelse
 med den generelle formel



E-isomer, eller



Z-isomer,

150883

12

der R^1 og Z har den ovenfor angitte betydning og R^4 betyr en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, eller en blanding av disse isomerer, oppløst i vannfri tetrahydrofuran og/eller vannfri dimetylformamid ved en temperatur av -100 til $+120^{\circ}\text{C}$ med litium-
5 diisopropylamid eller kalium-tert-butoksyd og hvis ønskelig overfører den oppnådde blanding bestående av de tilsvarende Δ^2 og Δ^3 -cefemderivater med den generelle formel I på i og for seg kjent måte til Δ^3 -cefemderivatet med den generelle formel I.

10

15

20

25

30

35