(19) DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) 144915 B

(21) Ansøgning nr. 3588/74
(22) Indleveringsdag 4. jul. 1974
(24) Løbedag 4. jul. 1974
(41) Alm. tilgængelig 6. jan. 1975
(44) Fremlagt 5. jul. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 5. jul. 1973, 32111/73, GB

(51) Int.Cl.³ C 07 D 501/32
C 07 D 501/06

(71) Ansøger GLAXO LABORATORIES LIMITED, Greenford, GB.

(72) Opfinder Brian Burton, GB: William Graham, GB.

(74) Fuldmægtig Kontor for Industriel Eneret v. Svend Schønning.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af cephalexin eller et bis-di=metylformamidsolvat deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af cephalexin eller et bis-dimetylformamidsolvat deraf. Specielt beskæftiger opfindelsen sig med fremstilling af cephalexin ud fra 7β-amino-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre, der undertiden betegnes 7-aminodesacetoxycephalosporansyre eller simplere 7-ADCA.

Cephalexin, hvis systematiske navn er 7β-(D-2-amino-2-fenylacetamido)-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre, er velkendt som et værdifuldt oralt indgiveligt cephalosporinantibiotikum og kan fremstilles ved acylering af 7-ADCA eller et karboxylderivat, fx et salt eller en ester, deraf til ind-

DK 144915 B

førelse af D-α-aminofenylacetylgruppen i 7-stillingen, om nødvendigt efterfulgt af deesterificering. 7-ADCA eller karboxylatderivatet deraf, der anvendtes som udgangsmateriale, kan selv hensigtsmæssigt vindes ud fra en ved gæring dannet penicillinforbindelse, fx penicillin G eller penicillin V, ved fremgangsmåder som indebærer ringudvidelse af en penicillinsulfoxydester, fx som beskrevet i britiske patentskrifter nr. 1.299.734, 1.312.232 og 1.312.233, og påfølgende N-deacylering (og deesterificering) af den resulterende 7β-acylamido-3-metylceph-3-em-4-karboxylatester, idet deacyleringen fx udføres ved den imid-halogenidteknik som er beskrevet i USA-patentskrift nr. 3.697.515 og de britiske patentskrifter nr. 1.241.655 og 1.227.014.

Eksisterende industrielle processer til fremstilling af cephalexin benytter i almindelighed acyleringsmidler såsom D-fenylglycylklorid som N-beskyttede derivater, dvs. derivater hvor aminogruppen er beskyttet ved substituering med en hydrolytisk fraspaltelig beskyttelsesgruppe såsom en t-butoxykarbonylgruppe eller en reduktivt fraspaltelig beskyttelsesgruppe såsom en 2,2,2-triklorætoxykarbonylgruppe for til et minimum at nedbringe uønskede bireaktioner som involverer aminogruppen under acyleringsreaktionen. Hvor der bruges sådanne acyleringsmidler er efterfølgende reaktioner til fjernelse af N-beskyttelsen nødvendig for at regenerere aminogruppen i cephalexinets 7-sidekæde, og sådanne efterfølgende reaktioner komplicerer nødvendigvis en præparativ sekvens og bidrager til de samlede omkostninger.

Et eksempel på den kendte teknik til fremstilling af cephalexin ses i DK patentansøgning 267/72 svarende til GB patent 1.336.802. Fremstillingen sker i seks trin: (1) en p-nitrofenyl- eller 2,2,2-triklorætylester af 7-ADCA acyleres i acetonitril med et substitueret fenylglycin eller et blandet anhydrid af fenylglycin, hvor glycindelens aminonitrogen er beskyttet, fx med enaminen fra metylacetoacetat eller t-butoxykarbonyl. (2) Produktet behandles med en syre, fx p-toluensulfonsyre, til udfældelse af et salt af cephalosporinesteren; herved fjernes metylacetoacetat-enaminen. (3) Cephalosporinesteren eller dens salt skilles fra acetonitril-mediet. (4)

Den N-enaminblokerede cephalosporinester eller cephalosporinestersaltet opløses i N,N-dimetylformamid (DMF) eller N,N-dimetylacetamid (DMAC). (5) Opløsningen behandles i surt medium med et reduktionsmiddel, fx zink eller hydrogen i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator. Herved fjernes estergruppen på karboxylgruppen i 4-stillingen og desuden eventuelt ikke fjernede aminonitrogenbeskyttende grupper i 7-sidekæden. (6) Til slut behandles reaktionsblandingen med base for at øge pH så cephalexin udfældes som kompleks med DMF eller DMAC.

Det ses således at det ved kendt teknik er nødvendigt at fjerne en beskyttelsesgruppe på aminonitrogenet i 7-sidekæden. Det ville være fordelagtigt ved fremstilling af cephalexin at bruge acyleringsmidler i syreadditionssaltform, fx D-fenylglycylklorid-hydroklorid, da den protonerede aminogruppe i sådanne reagenser er effektivt deaktiveret mod bireaktioner og da behovet for et særligt N-beskyttelsesfjernelsestrin efter acyleringen så ville undgås. Denne undgåelse af en særlig N-beskyttelsesfjernelsesbehandling ville være særlig fordelagtig ved fremstilling af cephalexin ved acylering af 7-ADCA (frem for en ester deraf). Ved fremstilling af cephalexin ud fra 7-ADCA og fx fenylglycylklorid-hydroklorid, behøves der ikke noget efterfølgende beskyttelsesfjernelsestrin for at regenerere 4-karboxylgruppen eller sidekædens aminogruppe, hvorved man til et minimum nedbringer det antal reaktioner som behøves for at fremstille det ønskede produkt.

Omsætningen af 7-ADCA med sådanne acyleringsmidler som fenylglycylklorid-hydroklorid giver imidlertid anledning til et antal problemer. Ved anvendelse af konventionel acyleringsteknik, fx omsætning i et organisk opløsningsmiddel i nærværelse af et hydrogenhalogenidbindende middel, vil reaktionen således i mange tilfælde ikke forløbe til fuldførelse, så at cephalexinproduktet er forurenet med uomsat 7-ADCA eller opnås i lavt udbytte. Fenylglycylklorid-hydroklorid har også tendens til at fremme forskellige uønskede bireaktioner, herunder omdannelse til fenylglycin og kobling med andre tilstedeværende kemiske individer under dannelse af sådanne produkter som fenylglycylcephalexin og fenylgly-

cylfenylglycin, der yderligere forurener det ønskede slutprodukt. Udbytterne af cephalexin er således i almindelighed lave, og der er ofte adskillige separations- og/eller rensningstrin nødvendige til udvinding af acceptabelt rent cephalexin til farmaceutisk brug, således at de forskellige processer i almindelighed ikke er økonomisk levedygtige ved industriel fremstilling af cephalexin.

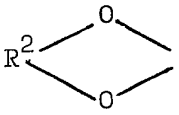
Det har imidlertid nu vist sig at 7-ADCA kan omdannes til cephalexin i højt udbytte og i en tilstand forholdsvis uforurenet med uomsat 7-ADCA, hvis 7-ADCA silyleres forud for acyleringen med fenylglycylklorid-hydroklorid og såfremt acyleringsreaktionen gennemføres i dimetylformamid ved lav temperatur i nærværelse af visse svage tertiære nitrogenbaser. Det derved fremstillede cephalexin fraskilles så, efter påfølgende desilylering under oparbejdningsprocesser, som et bis-dimetylformamidsolvat; dette solvat er i det væsentlige uforurenet med fx biprodukter stammende fra fenylglycylklorid-hydroklorid og kan omdannes direkte uden yderligere rensningstrin til et cephalexinprodukt af farmaceutisk kvalitet såsom hydratet. Simpelheden af denne proces kombineret med de høje udbytter af i det væsentlige rent cephalexin der kan opnås gør at denne fremgangsmåde er af betydelig værdi ved industriel fremstilling af cephalexin.

I overensstemmelse med det anførte er fremgangsmåden ifølge opfindelsen ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte. I sammenligning med det fra DK-patentansøgning 267/72 opnår man ikke blot den fordel at undgå et reaktionstrin med fjernelse af en beskyttelsesgruppe på aminonitrogenet i 7-sidekæden, men man opnår generelt et lavere antal trin, herunder at man undgår at bruge et særligt opløsningsmiddel (acetonitril), som skal fjernes særskilt. De komplikationer, som acyleringen med hydrokloridet af fenylglycin medfører, overvindes elegant på meget enkel måde ved at arbejde ved lav temperatur i det endelige opløsningsmiddel i nærværelse af en tertiær nitrogenbase.

Baser som kan bruges i trin (a) er fx aromatiske heterocykliske baser såsom pyridin, kinolin og homologer dertil og/eller substituerede derivater deraf, fx α-, β- og γ-picolin, metylisonikotinat eller kinaldin; samt N,N-disubstituerede

aniliner som fx N,N-dimetylanilin eller N,N-diætylanilin. Det foretrækkes ifølge opfindelsen at bruge en tertiær nitrogenbase med pKa i området 4,4-5,5, ifølge opfindelsen fortrinsvis pyridin. Ifølge opfindelsen udføres acyleringen, især ved anvendelse af pyridin fortrinsvis ved temperaturer mellem -20°C og -40°C, fx ved ca. -30°C. I almindelighed kan den optimale reaktionstemperatur for acylering i nærværelse af en base bestemmes ad empirisk vej.

Der kan bruges mange forskellige silylerede derivater af 7-ADCA ved acyleringstrinnet, og de kan fremstilles på en hvilken som helst hensigtsmæssig måde. Silyleringsmidlet er fordelagtigt en halogensilan eller en silazan, fx i forbindelse med en af formlerne R_3SiX; R_2SiX_2; R_3Si,NR_2; $R_3Si.NHSiR_3$; $R_3Si.NH.COR$; $R_3Si.NH.CO.NH.SiR_3$; $R_3Si.NH.CO.NR.SiR_3$ eller $RC(OSiR_3):NSiR_3$, hvor X er et halogenatom, fx kloratom, og de forskellige grupper R, der kan være ens eller forskellige, er hydrogenatomer eller alkylgrupper, såsom metyl, ætyl, n-propyl eller isopropyl; arylgrupper såsom fenyl; eller aralkylgrupper som fx benzylgrupper. Nogle af disse forbindelser er ikke nødvendigvis særlig stabile under de reaktionsbetingelser hvor R er hydrogen for alle grupperne R's vedkommende, og det foretrækkes i almindelighed at alle grupperne R er kulbrintegrupper. Foretrukne kulbrintegrupper R er metyl og fenyl som fx i hexametyldisilazan, $(Me_3Si)_2NH$. Andre værdifulde silyleringsmidler er forbindelser med formlerne $(R^1O)_2SiX_2$ og



SiX_2, hvor R^1 er en alkylgruppe med fx 1-6 kulstofatomer og R^2 er en lavere alkylengruppe med fx 2-4 kulstofatomer, mens X har den foran angivne betydning.

Eksempler på egnede silyleringsmidler er trimetylklorsilan, hexametyldisilazan, triætylklorsilan, metyltriklorsilan, dimetyldiklorsilan, triætylbromsilan, tri-n-propylklorsilan, brommetyldimetylklorsilan, tri-n-butylklorsilan, metyldiætylklorsilan, dimetylætylklorsilan, fenyldimetylbromsilan, benzylmetylætylklorsilan, fenylætylmetylklorsilan, trifenylklorsilan, tri-o-tolylklorsilan, tri-p-dimetylaminofenylklorsilan, N-ætyltriætylsilyl-

amin, hexaætyldisilazan, trifenylsilylamin, tri-n-propylsilylamin, tetraætyldimetyldisilazan, tetrametyldiætyldisilazan, tetrametyldifenyldisilazan, hexafenyldisilazan, hexa-p-tolyldisilazan, N,O-bis-trimetylsilylacetamid, N-trimetylsilylacetamid, N-(trifenylsilyl)-ætylkarbamat, N-(triætylsilyl)-urinstof, dimetoxyklorsilan, diætoxydiklorsilan og diklorpropylendioxysilan.

I almindelighed foretrækkes der at bruge ca. 2 ækvivalenter af silyleringsmidlet i forhold til den til silylering værende mængde af 7-ACDA, således at der frembringes et O,N-bissilyleret derivat.

Såfremt der bruges et silylhalogenid som silyleringsmiddel, kan silyleringen gennemføres i et inaktivt organisk opløsningsmiddel såsom benzen, toluen, dimetylformamid, metylenklorid, ætylenklorid, tetrahydrofuran, eller acetonitril i nærværelse af en nitrogenbase som fx triætylamin, dimetylanilin, kinolin, lutidin eller pyridin, idet basen tjener som hydrogenhalogenidacceptor; den anvendte mængde nitrogenbase er fortrinsvis i det væsentlige ækvivalent med den anvendte mængde silylhalogenid. Derefter kan det resulterende silylerede derivat isoleres, fx ved afdampning af opløsningsmidlet. Hvor der bruges en silazan som silyleringsmiddel gennemføres silyleringen hensigtsmæssigt under opvarmning af silazanen og 7-ADCA, således at den ammoniak eller de aminderivater der dannes som biprodukter ved reaktionen afdestilleres.

De på denne måde vundne silylerede derivater af 7-ADCA kan ifølge opfindelsen acyleres ved at man fx opløser derivatet i dimetylformamid, tilsætter den tertiære nitrogenbase og regulerer opløsningens temperatur til den ønskede værdi, hvorefter man til slut tilsætter fenylglycylklorid- hydroklorid, med fordel under omrøring af reaktionssystemet. Fenylglycylklorid-hydrokloridet kan eventuelt tilsættes portionsvis over en passende tidsperiode.

Ved en foretrukken udførelsesform for den foreliggende fremgangsmåde silyleres en dimetylformamidopløsning eller -suspension af 7-ADCA ved omsætning med et silylhalogenid såsom trimetylklorsilan, og det resulterende silylerede 7-ADCA-derivat acyleres direkte i samme opløsning uden nogen mellemliggende adskillelse. Silylering og acylering i overensstemmelse med den udførelsesform der gør den samlede proces særlig simpel og hensigtsmæssig, idet fx undgåelse af nødvendigheden af at ændre opløs-

ningsmidlet efter silyleringen letter i væsentlig grad kravene til anlægget og arbejdsomkostningerne. I en sådan proces er det således efter silyleringen simpelthen nødvendigt at tilsætte den tertiære nitrogenbase til dimetylformamidopløsningen, regulere temperaturen og tilsætte phenylglycylklorid-hydrokloridet. Endvidere foretrækkes det at omrøre reaktionssystemet under i det mindste denne sidste tilsætning, og også her kan portionsvis tilsætning af phenylglycylklorid-hydrokloridet anvendes.

Hvor der bruges et hydrogenhalogenidbindemiddel under silyleringen kan alle de dannede uopløselige salte om ønsket fraskilles, fx ved filtrering eller centrifugering, før acyleringen. Ved processer hvor opløsningsmidlet skal fjernes og erstattes med dimetylformamid efter silyleringen, kan sådanne salte således fx frafiltreres før fjernelse af opløsningsmidlet, medens man i tilfælde hvor dimetylformamid bruges som opløsningsmiddel under hele processen kan fraskille sådanne salte før tilsætning af den tertiære nitrogenbase og phenylglycylklorid-hydroklorid.

Hvor der bruges overskud af en stærk base såsom triætylamin som hydrogenhalogenidbindemiddel ved silyleringsreaktionen, kan det være ønskeligt at neutralisere al tilbageværende stærk base før acyleringen af det silylerede 7-ADCA-derivat eftersom en sådan tilbageværende stærk base ellers ville kunne gribe ind i acyleringsreaktionen. Al tilbageværende stærk base neutraliseres hensigtsmæssigt ved tilsætning af et mineralsk syresalt af en svag nitrogenbase (fx med en pKa på ikke over 7,o) til reaktionssystemet før tilsætning af phenylglycylklorid-hydrokloridet og et eksempel på et egnet salt til dette formål er kinolin-hydroklorid. I tilfælde hvor opløsningsmidlet ændres efter silyleringen kan saltet tilsættes enten før eller efter fjernelse af det oprindelige opløsningsmiddel og tilsætning af dimetylformamidet.

Der opretholdes hensigtsmæssig temperaturkontrol under hele acyleringsreaktionen, der skrider forholdsvis hurtigt frem og normalt vil være fuldført i løbet af en time. Acyleringsgraden kan overvåges fx ved at man bestemmer andelen af tilbageværende silyleret 7-ADCA ved papirkromatografi, fx under anven-

delse af en blanding af n-propanol og vand (7:3) på Whatman 3 mm papir pufret til pH 6,o med fosfatopløsning.

Ved acyleringstrinet foretrækkes det ifølge opfindelsen at bruge et svagt overskud af phenylglycylklorid-hydroklorid, nemlig 1,o5-1,2 ækvivalenter og med fordel ca. 1,1 ækvivalent i forhold til mængden af silyleret 7-ADCA. Den tertiære nitrogenbase bruges fortrinsvis i mængder på o,25 til 2 ækvivalenter i forhold til mængden af silyleret 7-ADCA. Fordelagtige resultater kan opnås når pyridin er den tertiære nitrogenbase ved at man anvender o,5 ækvivalent i forhold til mængden af silyleret 7-ADCA.

Efter fuldførelse af acyleringsreaktionen fx som det kan ses på forbruget af tilstedeværende silyleret 7-ADCA, behandles den resulterende opløsning om nødvendigt med en forbindelse indeholdende aktivt hydrogen, fx vand, syrnet eller basegjort vand, en alkohol eller fenol, til fjernelse af eventuelle tilstedeværende silylgrupper i cephalexin-reaktionsproduktet. Lavere alkoholer såsom metanol eller ætanol er de foretrukne desilyleringsmidler til dette formål, og industriel metylalkohol-denatureret sprit er et særlig fordelagtigt og let tilgængeligt reagens til formålet. Uopløselige materialer der måtte være til stede i reaktionsblandingen, fx uopløselige salte afledet af en hydrogenhalogenidbinder anvendt under silylering kan også hensigtsmæssigt fraskilles på dette trin, fx ved filtrering eller centrifugering.

Derefter kan cephalexin skilles fra reaktionsblandingen som et bis-dimetylformamidsolvat i overensstemmelse med (b) i processen ved at man fortynder reaktionsblandingen med vand, fx ved at tilsætte 1-2 dele og hensigtsmæssigt ca. 1,7 rumfangsdele vand pr. lo rumfangsdele dimetylformamid, hvorefter man kan regulere opløsningens pH-værdi til ca. 6,9 ved tilsætning af base. Basen tilsættes fortrinsvis portionsvis over en passende periode, fx ca. en time, og en foretrukken base er ifølge opfindelsen ammoniakvand, fx med en vægtfylde på 0,880. Det resulterende bundfald cephalexin-bis-dimetylformamidsolvat, der er forholdsvis frit for forurening med 7-ADCA og fenylglycylklorid-hydrokloridbiprodukterne, kan isoleres ved konventionel teknik, såsom filtrering, centrifugering eller dekantering.

Det på denne måde vundne bis-dimetylformamidsolvat kan evt. efterfølgende omdannes til cephalexin, fx ved at man opløser solvatet i en tynd vandig mineralsyreopløsning, fx tynd saltsyre, hvorefter man opvarmer opløsningen, fx. til ca. 60°C, og tilsætter en base såsom ammoniak eller en organisk nitrogenbase såsom triætylamin for at fremkalde udfældning af cephalexinet, der derefter kan isoleres fx ved filtrering. Om ønsket kan blandingen afkøles og/eller behandles med et ikke-opløsningsmiddel for cephalexin, fx acetone, før man isolerer bundfaldet, for at forbedre udbyttet af dette produkt. Den på denne måde vundne faste remanens tørres med fordel i vacuum og kan derefter bringes i ligevægt med vanddamp i løbet af en periode på nogle timer for at give hydratiseret cephalexin. Cephalexin af farmaceutisk acceptabel kvalitet kan isoleres ved hjælp af sådan teknik uden at man behøver yderligere rensningsprocesser.

Nogle eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Det N,N-dimetylformamid der brugtes i eksemplerne 1-5 tørredes ved henstand over molekylesigtematerialer og acetonitrilet ved passage nedad gennem en kolonne af Woelms basiske aluminoxyd. Optiske drejninger og ultraviolette spektra måltes på opløsninger i pH 4,4 puffer (0,08 M vandigt natrium acetat), ved en koncentration på 0,5%.

Eksempel 1

a) Fremstilling af Cephalexin-bis-dimetylformamidsolvat under anvendelse af N,N-dimetylformamid som opløsningsmiddel ved silylering og acylering.

Til en under omrøring værende suspension af 21,4 g (o,1 mol) 7β-amino-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre i 3oo ml N,N-dimetylformamid ved stuetemperatur sattes så 2o,5 g (o,2 mol) triætylamin og 21,7 g (o,2 mol) trimetylklorsilan. Blandingen omrørtes uden ydre opvarmning eller afkøling i 25 minnutter og derefter i yderligere 5 min. efter tilsætning af kinolin, 1,25-hydroklorid (2,8 g, o,o16 mol indeholdende o,o2 mol hydrogenklorid). Blandingen afkøledes til -4o°C og der tilsattes 8,4 g (o,1o6 mol) pyridin øjeblikkelig efterfulgt af 23,2 g (94% rent, 1,o6 mol ækvivalenter) D(-)α-fenylglycylklorid-hydroklorid i én portion. Man lod reaktionstemperaturen stige til -3o°C, hvor den holdtes i 15 min. Der tilsattes 6 ml tør industriel metylalkohol-denatureret sprit (i det følgende betegnet IMS), og man lod blandingen varme op til 0°C hvorefter den filtreres. Filterlejet vaskes med 5o ml N,N-dimetylformamid og filtratet og vaskevæsken forenedes og fortyndedes med 6ɔ ml vand. Opløsningen blandedes godt og reguleredes fra pH 2,4 til 5,2 ved hjælp af en opløsning af ammoniakvand med en massefylde o,88o. Efter omrøring i 3o min. med periodisk tilsætning af ammoniakvand for at opretholde pH-værdien, reguleredes blandingen til pH 6,o. Efter yderligere 3o min. ved denne pH-værdi bragtes blandingen til pH 6,9 hvor den omrørtes ved 0°C i 15 min. hvorpå det udfældede faste stof frafiltreredes. Lejet opstemningsvaskedes med en blanding af 1oo ml N,N-dimetylformamid og 1o ml vand og derpå med 1oo ml ætylacetat og 1oo ml æter før den tørredes i vacuum til konstant vægt; der vandtes 45,8 g (93%) cephalexin-bis-N,N-dimetylformamidsolvat som et hvidt fast stof, α_D + 1o3,6°, $E^{1\%}_{1\ cm}$ (262 nm) 154.

b) Omdannelse af Cephalexin-bis-N,N-dimetylformamidsolvat til hydratiseret Cephalexin

44,67 g Cephalexin-bis-N,N-dimetylformamidsolvat fremstillet som i eksempel 1 a), opløstes i 93 ml af en blanding af vand (11o ml) og koncentreret saltsyre (8 ml). Opløsningen omrørtes med 3,o g trækul i 5 min. og filtreredes gennem kiselgur

idet resten af syreopløsningen brugtes til at gennemskylle filteret. Filtratet og vaskevæsken forenedes og opvarmedes til 6o°C og pH reguleredes fra 1,6 til 3,6 ved tilsætning af 12 ml triethylamin. Man lod blandingen afkøle til 5o°C og der tilsattes 4oo ml acetone, hvorefter suspensionen afkøledes til 0°C ved hvilken temperatur den omrørtes i 15 min. før filtrering. Filterlejet opslemningsvaskedes med en blanding af 8o ml acetone og 2o ml vand ved 0°C og vaskedes derefter ved overføring med 2 x 5o ml acetone. Det faste stof tørredes i vacuum ved 4o°C i 3o min. og henstod derefter i vacuum ved stuetemperatur i nærværelse af vand i en time før den henstod natten over i en atmosfære af vanddamp; der fremkom 29,26 g (87,5% af det teoretisk mulige ud fra cepalexin-bis-N,N-dimetylformamidsolvat) hydratiserede cephalexin med tilfredsstillende infrarødt og kærnemagnetisk resonansspektrum; α_D + 15o°; $E^{1\%}_{1\ cm}$ (262 nm) 227 (til tør); vandindhold 6,2%.

Eksempel 2

==========

Fremstilling af Cephalexin-bis-dimetylformamidsolvat med acetonitril som silyleringsopløsningsmiddel

Til en under omrøring værende suspension af 1o,7 g (o,o5 mol) 7β-amino-3-metylceph-3-em-4-karboxysyre i 15o ml acetonitril ved stuetemperatur sattes der 1o,25 g (o,1 mol) triætylamin og 1o,85 g (o,1 mol) trimetylklorsilan. Blandingen omrørtes i 3o min. uden ydre opvarmning eller afkøling og derefter i yderligere 2o min. efter tilsætning af 1,4 g kinolin, 1,25-hydroklorid (o,oo8 mol indeholdende o,o1 mol hydrogenklorid). Suspensionen overførtes til en evaporationkolbe under anvendelse af 1oo ml acetonitril til vaskning af den oprindelige kolbe, og reaktionsblandingen plus vaskevæske inddampedes ved 45°C i vacuum for at give silylderivatet forurenet med basehydroklorider, som et lysegult fast stof.

Det på den ovenfor beskrevne måde isolerede faste stof overførtes til en passende reaktionskolbe som en opslemning i 5o ml N,N-dimetylformamid under anvendelse af yderligere 1oo ml N,N-dimetylformamid til fuldførelse af overføringen.

Suspensionen afkøles til -5o°C og under omrøringen tilsattes der 4,2 g (o,o53 mol) pyridin, øjeblikkelig efterfulgt af 11,6 g 94% ren D(-)α-fenylglycylklorid-hydroklorid (1,o6 mol

ækvivalent) i én portion. Man lod reaktionstemperaturen stige til -3o°C og den holdtes i 15 min. Der tilsattes 3 ml tør IMS og man lod blandingen varme op til 0°C, hvorefter det udfældede faste stof filtreredes. Filterlejet vaskedes med 25 ml N,N-dimetylformamid og filtratet og vaskevæsken forenedes og fortyndedes med 3o ml vand. Opløsningen blandedes godt og reguleredes fra pH 2,4 til 5,2 ved hjælp af en ammoniakopløsning med massefylde o,88o. Efter omrøring i 3o min. ved pH 5,2 reguleredes blandingen til pH 6,o, hvor den holdtes i 3o min. før regulering til pH 6,9 og omrøring ved 0°C i 3o min. før filtrering. Filterlejet opslemningsvaskedes med en blanding af 5o ml N,N-dimetylformamid og 5 ml vand og derpå 5o ml ætylacetat og 5o ml æter før den tørredes ved 4o°C i vacuum til konstant vægt og frembringelse af 22,o g (89% af det teoretisk mulige) cephalexin-bis-N,N-dimetylformamidsolvat som et flødefarvet- hvidligt fast stof, α_D + 1o6,25°, $E_{1\ cm}^{1\%}$ (262 nm) 158.

Eksempel 3

==========

Fremstilling af cephalexin-bis-dimetylformamidsolvat i N,N-dimetylformamid

På lignende måde som beskrevet i eksempel 1, men under udeladelse af kinolin-hydrokloridet og nedsættelse af pyridin-anvendelsen til 3,93 g (o,o5 mol) omdannedes 22,o g 97,4% ren 7β-amino-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre til 46,17 g (93,7% af det teoretisk mulige) cephalexin-bis-dimetylformamidsolvat α_D + 1o5,5° (c = 1,o%), $E_{1\ cm}^{1\%}$ (262 nm) 16o,5.

Eksempel 4

==========

Fremstilling af cephalexin-bis-dimetylformamidsolvat med N,N-dimetylformamid som opløsningsmiddel for silylering og acylering og N,O-bis-trimetylsilylacetamid som silyleringsreagens

Til en under omrøring værende suspension af 1o,7 g (o,o5 mol) 7β-amino-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre i 15o ml N,N-dimetylformamid ved 4o°C sattes der 14,1 ml 87% rent N,O-bis-trimetylsilylacetamid (o,o5 mol). Blandingen omrørtes i 2o min. ved 4o°C og afkøledes derefter til -4o°C og der tilsattes 4,3 ml (o,o53 mol) pyridin, straks efterfulgt af 11,6 g

94% rent D(-)-α-phenylglycylklorid-hydroklorid (o,o53 mol) i én portion. Reaktionstemperaturen lod man stige til -3o°C hvor den holdtes i 25 min.

Derefter oparbejdedes reaktionsblandingen og produktet isoleredes som beskrevet i eksempel 1; der vandtes 22,35 g (9o,5%) N,N-dimetylformamidsolvat som et hvidt fast stof, α_D + 1o5,8° $E^{1\%}_{1\ cm}$ (262 nm) 162,5

Eksempel 5

==========

Fremstilling af cephalexin-bis-dimetylformamidsolvat med anvendelse af N,N-dimetylformamid som opløsningsmiddel for silylering og acylering og N-trimetylsilylacetamid som silyleringsreagens

Til en under omrøring værende suspension af 1o,7 g (o,o5 mol) 7β-amino-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre i 15o ml N,N-dimetylformamid ved 4o°C sattes der 12,9 g (o,1 mol) N-trimetylsilylacetamid. Blandingen omrørtes i 2o min. ved 4o°C og afkøledes til -4o°C hvorpå der tilsattes 4,3 ml (o,o53 mol) pyridin straks fulgt af 11,6 g 94% rent D(-)-α-phenylglycylklorid-hydroklorid (o,o53 mol)i én portion. Man lod reaktionstemperaturen stige til -3o°C og her holdtes den i 25 min.

Reaktionsblandingen oparbejdedes og produktet isoleredes som beskrevet i eksempel 1, hvorved der vandtes 23,15 g (93,8%) cephalexin-bis-N,N-dimetylformamidsolvat som et hvidt fast stof med α_D + 1o4,3°, $E^{1\%}_{1\ cm}$ (262 nm) 163.

Eksempel 6

==========

Fremstilling af cephalexin-bis-dimetylformamidsolvat i N,N-dimetylformamid med brug af forskellige baser

a) α-pikolin. Der sattes 14,1 ml (o,1 mol) triætylamin til en under omrøring værende suspension af 1o,7 g (o,o49 mol) 7β-amino-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre i 15o ml N,N- dimetylformamid ved stuetemperatur, efterfulgt af 12,8 ml (o,1 mol) trimetylsilylklorid. Efter 3o min. afkøledes blandingen til -4o°C og der tilsattes 4,93 g (o,o53 mol) α-pikolin efterfulgt af 11,6 g 94% rent α-phenylglycylklorid-hydroklorid (o,o53 mol) i én portion. Man lod temperaturen stige til -3o°C og her holdtes den i 3o min. Der tilsattes 3 ml tør IMS og man lod reaktionsblandingens

temperatur stige til 0°C, hvorefter den filtreredes. Filterkagen vaskedes med 25 ml N,N-dimetylformamid og filtratet fortyndedes med 3o ml vand. Filtratets pH-værdi reguleredes derefter til 6,o med ammoniakvand med massefylde o,88o og derefter til 6,9 efter 3o min. omrøring ved stuetemperatur. Efter afkøling til 0°C omrørtes suspensionen ved 0°C i 15 min. og filtreredes. Kagen omslemmedes med 55 ml N,N-dimetylformamid/vand 1o:1, og lejet vaskedes ved fortrængning med 5o ml ætylacetat og 5o ml æter og tørredes i vacuum ved 4o°C, hvorved der vandtes 21,2g (87,6%) cephalexin-bis-dimetylformamidsolvat som et hvidt fast stof, α_D + 1oo,5° (c=o,5%) $E^{1\%}_{1\ cm}$ (262 nm) 156,8.

b) N,N-dimetylanilin. På lignende måde som i eksempel 6a, men ved erstatning af α-pikolinet med 12,9 g (o,1o6 mol) N,N-dimetylanilin omdannedes 1o,9 g (o,o5o mol) 7β-amino-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre til cephalexin-bis-dimetylformamidsolvat i en mængde på 21,o g svarende til et udbytte på 85,1%; α_D + 1o1,3° (c=o,5%), $E^{1\%}_{1\ cm}$ (262 nm) 157.

c) Kinolin På lignende måde som i eksempel 6a, men med anvendelse af 6,85 g (o,o53 mol) kinolin/som base i koplingsreaktionen omdannedes 1o,9 g (o,o5 mol) 7β-amino-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre til 2o,57 g (83,5%) cephalexin-bis-dimetylformamidsolvat med α_D + 1o1° (c=o,5%) $E^{1\%}_{1\ cm}$ (262 nm) 158.

d) N,N-diætylanilin. På lignende måde som i eksempel 6a, men ved anvendelse af 7,91 g (o,o53 mol) diætylanilin i en koplingsreaktion der varede 9o min. ved -5o°C omdannedes 1o,9 g (o,o5 mol) 7β-amino-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre til cephalexin-bis-dimetylformamidsolvat i en mængde på 2o,7o g (84,2%) α_D + 1o1° (c=o,5%) $E^{1\%}_{1\ cm}$ (262 nm) 162.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af cephalexin eller et bis-dimetylformamidsolvat deraf, k e n d e t e g n e t ved at man (a) acylerer et silyleret derivat af 7-ADCA ved omsætning med phenylglycylklorid-hydroklorid i dimetylformamid ved en temperatur på ikke over 0°C i nærværelse af en tertiær nitrogenbase med en pKa i området 3,0-7,0 og (b) udfælder det derved dannede cephalexin-produkt, om nødvendigt efter behandling med en forbindelse indeholdende aktivt hydrogen for at fjerne eventuelle tilstedeværende silylgrupper fra cephalexin-reaktionsproduktet, som et bis-dimetylformamidsolvat ved fortynding af reaktionsopløsningen med vand og regulering af pH-værdien til ca. 6,9 ved tilsætning af en base, hvorpå (c) man om ønsket omdanner bis-dimetylformamidsolvatet til cephalexin ved at opløse det i en fortyndet vandig mineralsyreopløsning, opvarme den derved dannede opløsning og tilsætte en base dertil for at udfælde cephalexin.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at den tertiære nitrogenbase har en pKa i området 4,5 - 5,5.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at den tertiære nitrogenbase er pyridin.

4. Fremgangsmåde ifølge hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved at acyleringen udføres ved en temperatur på mellem -2o og -4o°C.

5. Fremgangsmåde ifølge hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved at der bruges 1,o5 - 1,2 ækvivalenter phenylglycylklorid-hydroklorid pr. ækvivalent silyleret 7-ADCA.

6. Fremgangsmåde ifølge hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved at der bruges ammoniakvand som base ved pH-reguleringen i trin (b).

Fremdragne publikationer:
DK patentansøgning nr. 267/72 (patent nr. 142950).