



(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 570/97

(51) Int.Cl.⁶ : C07D 501/18

(22) Anmeldetag: 4. 4.1997

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1998

(45) Ausgabetag: 25. 6.1999

(56) Entgegenhaltungen:

WO A1, 95/35020 (ANTIBIOTICS S.P.A.)
CHEMICAL ABSTRACTS 114, 61761T (SAKANE K. ET AL.)
CHEMICAL ABSTRACTS 114, 142931A (INAMOTO Y. ET AL.)

(73) Patentinhaber:

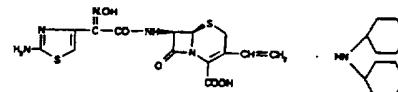
BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.
A-6250 KUNDL, TIROL (AT).

(72) Erfinder:

LUDESCHER JOHANNES DR.
BREITENBACH, TIROL (AT).
STURM HUBERT DR.
INNSBRUCK, TIROL (AT).
WOLF SIEGFRIED
BRIXLEGG, TIROL (AT).

(54) NEUES KRISTALLINES 7-(2)-(2-AMINOTHIAZOL-4-YL)-2-HYDROXYIMINOACETAMIDO)-3-VINYL-3-CEPHEM-4-CARBONSÄURE DICYCLOHEXYLAMMONIUMSALZ UND VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG

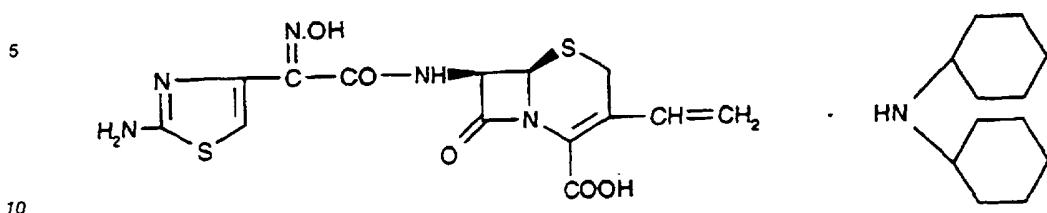
(57) Die Erfindung betrifft das neue Cefdinir.Dicyclohexylaminiumsalz der Formel
Verfahren zu dessen Herstellung und seine Verwendung zur
Reinigung von Cefdinir.



B

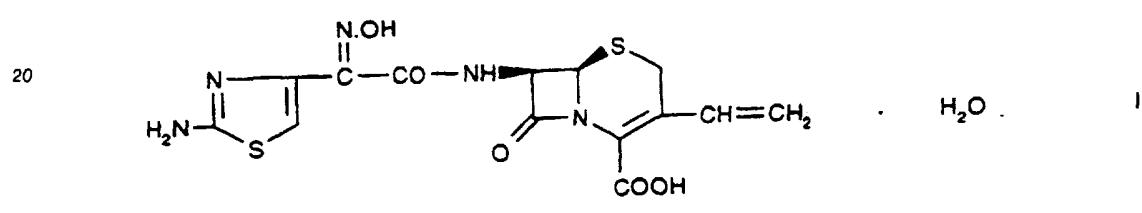
AT 405 283

Die Erfindung betrifft das neue kristalline Salz von 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure mit Dicyclohexylamin der Formel



sowie Verfahren zu dessen Herstellung und Verwendung zur Reinigung von 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.

15 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure als Monohydrat bzw. Cefdinir der Formel



ist eines der modernsten oral verfügbaren Cephalosporine mit erweitertem antibakteriellem Spektrum und hoher β -Lactamasesabilität (vergleiche Y.Inamoto, Toshiyuki Chiba, Toshiaki Kiamimura und Takao Takaya, J.Antibiotics Vol XLI, No 6, 829, 1988).

30 Die Herstellung von Cefdinir kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Beispielsweise kann, wie im obigen Literaturzitat beschrieben, das Antibiotikum durch Acylierung von 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester.Hydrochlorid mit 4-Bromacetoxycetylchlorid, anschließender Nitrosierung mit Natriumnitrit, weiterem Umsatz des Reaktionsproduktes mit Thioharnstoff und anschließender Esterspaltung mit Trifluoressigsäure-Anisol hergestellt werden. Dieser Weg hat den Nachteil, daß einerseits die komplette 7-Acylseitenkette am relativ teuren β -Lactamkern aufgebaut wird, und damit die Synthese des Wirkstoffs teuer ist. Allerdings sind alle Stufen durch die Anwesenheit der Benzhydrylgruppe leicht

35 reinvierbar, beispielsweise durch Chromatographie. In ES 2013828 wird eine einfache Synthese des Wirkstoffs durch Umsatz von 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure als Silylester mit 2-(Z)-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-acetoxyiminoacetylchlorid.Hydrochlorid, Entfernung der Silylschutzgruppe durch wäßrige Aufarbeitung

40 und Abspaltung der Acetoxygruppe durch basische oder saure Behandlung des entsilylierten Produktes beschrieben. Diese Synthese des Wirkstoffs ist im Vergleich wesentlich ökonomischer, jedoch problematisch zur Erzielung der für einen Wirkstoff notwendigen Reinheit.

45 Demnach besteht ein Bedarf nach einer effizienten Reinigungsmethode für Cefdinir, welches dem zweiten Syntheseweg oder ähnlichen Synthesewegen, beispielsweise Verwendung einer Tritylschutzgruppe für den zeitweiligen Schutz der Oximfunktion in der Seitenkette oder Verwendung eines anderen reaktiven Derivates einer geschützten Seitenkette, beispielsweise 2-(Z)-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-acetoxyiminoessigsäure-S-mercaptopbenzthiazolester oder 2-(Z)-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-triphenylmethyloximinoessigsäure-S-mercaptopbenzthiazolester oder dessen zusätzlich N-tritylgeschütztes Derivat, folgt, bzw. für Fehlcharge, wie sie auch nach Weg eins oder nach jedem beliebigen Syntheseweg erzeugt werden bzw. vorkommen können. Diese Aufgabe wurde durch das Auffinden des kristallinen Salzes der Formel I gelöst.

50 Das Dicyclohexylaminsalz der Formel I ist kristallin, zeichnet sich durch hohe Reinigungskraft bezüglich Neben-/Abbauprodukten des Cefdinirs aus und ist sehr einfach herzustellen. Überraschend ist insbesondere, daß Cefdinir unter den basischen Bedingungen bei der Salzherstellung der Verbindung der Formel I stabil bleibt, obwohl der Wirkstoff im Alkalischen instabil ist (Yoshihiko Okamoto et al., J. of Pharmaceutical Sciences, Vol 85, No 9, 976, 1996). Mit verschiedenen anderen Aminbasen, beispielsweise mit tert.-Oktylamin, wurde unter denselben Bedingungen (teilweise massive) Zersetzung beobachtet.

Erfindungsgemäß gelangt man zum Dicyclohexylaminsalz der Formel I folgendermaßen: Man löst bzw. suspendiert verunreinigtes Cefdinir in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, setzt Dicyclohexylamin zu, wobei die Verbindung der Formel I auskristallisiert oder die Suspension der Verbindung der Formel II in eine Kristallsuspension der Formel I übergeht, oder man setzt der erhaltenen Lösung ein Antilösungsmittel zu. Als Lösungsmittel eignen sich insbesondere polare organische Lösungsmittel wie spielsweise Aceton, in Kombination mit Wasser. Als Antilösungsmittel eignen sich apolare Lösungsmittel, wie Ether, beispielsweise Diethylether oder Tetrahydrofuran, oder Aceton.

- 10 Mengen bis zu einem doppelten Überschuß an Base bezogen auf eingesetztes Cefdinir eingesetzt. Will man eine nochmalige Reinigung des Cefdinirs über die erfundungsgemäße Verbindung der Formel I durchführen, ist es nicht notwendig, erst die Verbindung der Formel II oder deren Hydrat zu erzeugen. Man kann das Kristallisierungsverfahren mit der Verbindung der Formel I in einem der oben genannten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische wiederholen, ohne dann natürlich dem System Dicyclohexylamin zuzugeben.

- 15 Die Freisetzung der Verbindung der Formel II oder deren Hydrat gestaltet sich denkbar einfach: Man löst beispielsweise die erfundungsgemäße Verbindung der Formel I in Wasser und stellt den pH-Wert der Lösung mit einer Säure auf einen Wert von ca. 2 - 3, wobei das Produkt der Formel II als Hydrat kristallisiert. Als Säure eignet sich insbesondere Schwefelsäure. Will man das Dicyclohexylamin vor der 20 Fällung des Wirkstoffs entfernen, eignen sich dazu klassische Methoden wie Extraktion oder Kationentausch.

In den folgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern sollen, ohne jedoch den Umfang einzuschränken, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

25 **Beispiel 1: 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Dicyclohexylaminsalz**

- 10 g Cefdinir roh werden in einem Gemisch aus 50 ml H₂O und 50 ml Aceton suspendiert, und unter Röhren werden 5 ml Dicyclohexylamin zugegeben. Es tritt erst kurz Lösung ein, dann beginnt die 30 Titelverbindung zu kristallisieren. Man läßt die Suspension 10 Minuten stehen und tropft anschließend unter Röhren 250 ml Aceton zu. Man röhrt die Suspension dann noch weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur und isoliert anschließend das Produkt über eine Nutsche. Es wird mit insgesamt 60 ml Aceton gewaschen und über Nacht im Vakuumtrockenschränk bei 40° getrocknet.

Reinheit: 98.6 % Cefdinir

- 35 Zersetzung ab 175°.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.41 (d, 1H, J = 8.1 Hz, NH); 7.12 (s, 2H, NH₂); 6.99 (dd, 1H, J = 11.4 u. 17.7 Hz, CH = CH₂); 6.64 (s, 1H, thiazol); 5.60 (dd, 1H, J = 4.8 u. 8.1 Hz, H₇); 5.15 (d, 1H, J = 17.7 Hz, CH = CH₂); 5.04 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H₆); 4.94 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CH = CH₂); 3.52, 3.39 (AB d, 1H, J = 17 Hz, H₂); 3.21 (m, 2H); 2.05 (m, 4H); 1.8 (m, 4H); 1.6 (m, 2H); 1.2 - 1.4 (m, 10H).

40

Beispiel 2: 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Monohydrat aus 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Dicyclohexylaminsalz

- 45 10 g Cefdinir.Dicyclohexylaminsalz aus Beispiel 1 werden in 175 ml H₂O bei 35-40° gelöst, und die leicht trübe Lösung wird mit 1 g Kohle versetzt und 10 Minuten gerührt. Man filtriert von der Kohle ab, wäscht den Kohlekuchen mit insgesamt 25 ml H₂O und stellt den pH-Wert der vereinigten wäßrigen Lösungen langsam bei 35° mit 5 m H₂SO₄ auf 2.5, wobei die Titelverbindung ausfällt. Das Produkt wird mit 34 ml H₂O gewaschen und im Vakuumtrockenschränk über Nacht getrocknet.

50 Reinheit: 99 %

Das in Beispiel 1 eingesetzte rohe Cefdinir kann beispielsweise folgendermaßen erhalten werden:

- 55 40 g 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure werden in 400 ml Dichlormethan suspendiert. Der Suspension werden innerhalb ca. 10 Minuten 55.7 ml N,O-Bistrimethylsilylacetamid zugetropft. Nach ca. 2 Stunden Röhren bei einer Temperatur zwischen 20° und 25° liegt eine nur mehr leicht trübe Lösung vor. Man kühl auf 0° ab und gibt innerhalb 35 Minuten 52.2 g 2-(Z)-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-acetoxyiminoacetylchlorid.Hydrochlorid in kleinen Portionen zu. Man röhrt das Gemisch 90 Minuten bei 0° nach und trägt es

dann innerhalb ca. 20 Minuten unter Rühren in ein 5° kaltes Gemisch aus 44.55 g NaHCO₃, 600 ml H₂O und 100 ml Dichlormethan ein. Man röhrt 10 Minuten weiter, korrigiert den pH-Wert mit gesättigter NaHCO₃-Lösung auf 7.2 - 7.3, trennt die Phasen, verdünnt die wäßrige Phase mit 300 ml H₂O, gibt 28.7 g NH₄Cl zu, stellt den pH-Wert mit einer 10%igen K₂CO₃-Lösung auf pH 8 und röhrt das Gemisch 80 Minuten, wobei langsam eine Lösung entsteht und der pH-Wert mit weiterer K₂CO₃-Lösung auf 8 gehalten wird. Man säuert dann die Lösung mit 5 m H₂SO₄ auf pH 3 an, wobei das Produkt ausfällt. Die Titelverbindung wird über eine Nutsche isoliert, mit 500 ml H₂O gewaschen und über Nacht im Vakuumtrockenschränk getrocknet.

Reinheit HPLC: 94.3 %

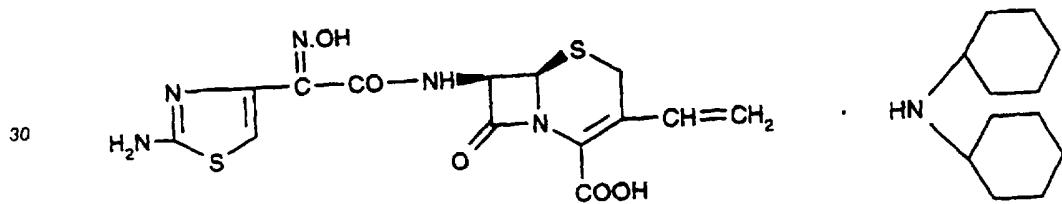
10 Referenzbeispiel: Reinigung von Cefdinir roh über Umfällung

15 10 g rohes Cefdinir werden in 50 ml H₂O suspendiert, die Suspension wird auf 5° gekühlt, und unter Röhren wird das Rohprodukt durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung und Einstellen eines pH-Wertes von 5.9 in Lösung gebracht. Man gibt 1 g Aktivkohle zu, röhrt das Gemisch 10 Minuten und filtriert über eine K-150 Schicht. Der Kohlekuchen wird mit insgesamt 20 ml H₂O gewaschen, und der pH-Wert der vereinigten wäßrigen Phasen wird bei 35° durch Zugabe von verdünnter HCl langsam auf 2.5 gestellt, wobei das Produkt ausfällt. Es wird über eine Nutsche isoliert, mit 40 ml H₂O gewaschen und über Nacht im Vakuumtrockenschränk bei Raumtemperatur getrocknet.

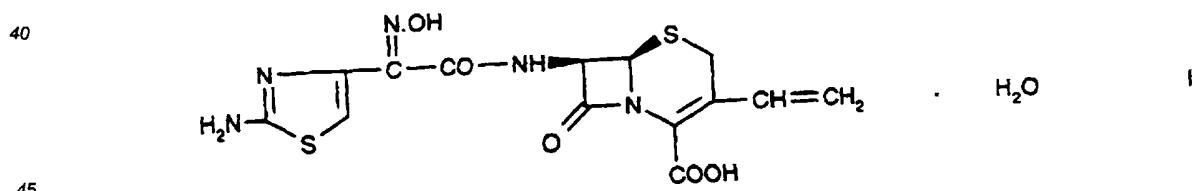
20 Reinheit: 97.9 %

Patentansprüche

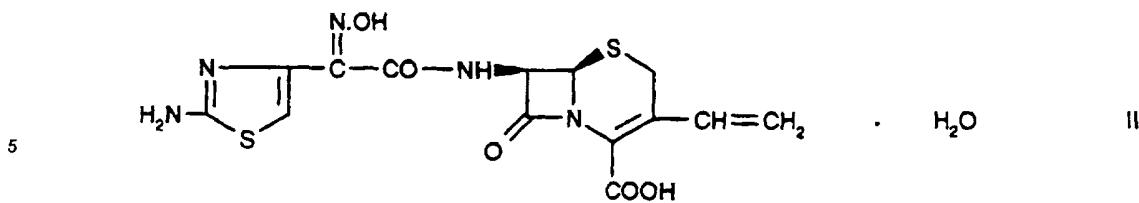
25 1. Neues kristallines 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure-Dicyclohexylammoniumsalz der Formel



40 2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel 1, dadurch gekennzeichnet, daß man gegebenenfalls verunreinigtes Cefdinir der Formel



50 3. Verfahren zur Reinigung von 7-(Z)-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure der Formel



dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel II oder deren Hydrat mit Dicyclohexylamin zur Verbindung der Formel I umsetzt und aus der Verbindung der Formel I die Verbindung der Formel II oder deren Hydrat freisetzt.

- 15 4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Lösungsmittel zur Herstellung der Verbindung der Formel I aus der Verbindung der Formel II ein Gemisch aus Wasser und Aceton verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Lösungsmittel zur Herstellung der Verbindung der Formel I aus der Verbindung der Formel II Methanol oder Ethanol, gegebenenfalls im Gemisch mit Wasser, verwendet.

20

25

30

35

40

59

55