



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5794/86

(51) Int.Cl.5

C 07 D 501/36

(22) Indleveringsdag: 02 dec 1986

C 07 D 501/06

(41) Alm. tilgængelig: 04 jun 1987

(44) Fremlagt: 27 jul 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 03 dec 1985 DE 3542644

(71) Ansøger: *HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT; Brueningstrasse 45; D-W 6230 Frankfurt am Main 80, DE

(72) Opfinder: Ottmar *Jaenicke; DE, Hans *Wagner; DE, Manfred *Worm; DE

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

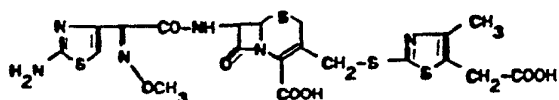
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af cefodizim i nærværelse af et silyleringsmiddel

(56) Fremdragne publikationer

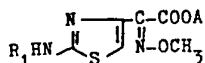
(57) Sammendrag:

5794-86

Cefodizim, et kendt antibiotikum, med formlen

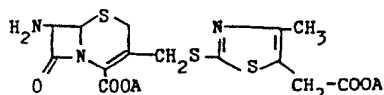


fremstilles ved en flertrinsmetode, hvor (a) ATS med formlen



omsættes med en forbindelse med formlen $R-SO_2-Hal$,

(b) TACS med formlen



fortsættes

omsættes med et silyleringsmiddel, og (c) produkterne fra (a) og (b) i deres reaktionsopløsninger omsættes med hinanden, og eventuelle beskyttelsesgrupper fraspaltes.

Ved denne metode undgås dannelsen af svært-fjernelige biprodukter næsten fuldstændigt.

I formlerne betyder:

R₁ H eller en aminobeskyttelsesgruppe,

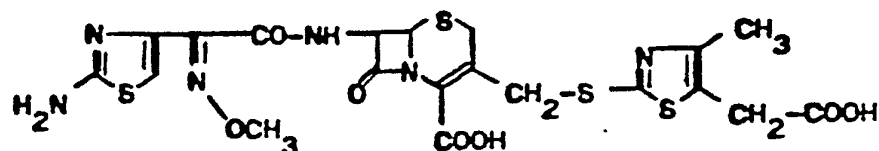
A H eller et ækvivalent af et alkali- eller jordalkalimetal, ammonium eller en organisk nitrogenbase,

R eventuelt substitueret alkyl, aryl eller aralkyl,

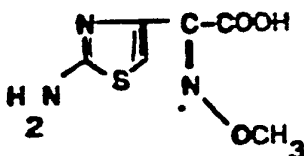
Hal et halogenatom.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af det kendte antibiotikum cefodizim, og denne fremgangsmåde er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 1 anførte.

5 Cefodizim (HR 221) med formlen

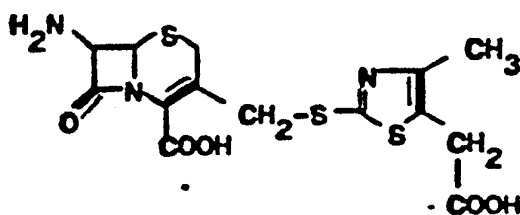


10 er et antibiotikum, hvis fremstilling og gode antibiotiske virkning er kendt i litteraturen. Det kan opnås ved omsætning af ved carboxylgruppen aktiveret ATS med formlen



15

med TACS med formlen



20

En særlig egnet fremgangsmåde til fremstilling af cephalosporiner beskrives i EP-OS nr. 23.453. Hvis den anvendes til fremstilling af cefodizim, opstår imidlertid udoover det ønskede cefodizim, et biprodukt i størrelsesordenen ca. 5-15%. Indholdet af biprodukt kan formindskes ved forskellige på hinanden følgende rensningstrin, men kan ikke fjernes fuldstændigt fra cefodizim. Desuden er disse rensningstrin (f.eks. chromatografi og omkrystallisation) omkostningsintensive, da de er omstændelige og formindsker det samlede udbytte betragteligt.

Derfor er der yderligere blevet foretaget en række forsøg for at ændre reaktionsparametrene med det formål at undertrykke dannelsen af biproduktet, som f.eks.

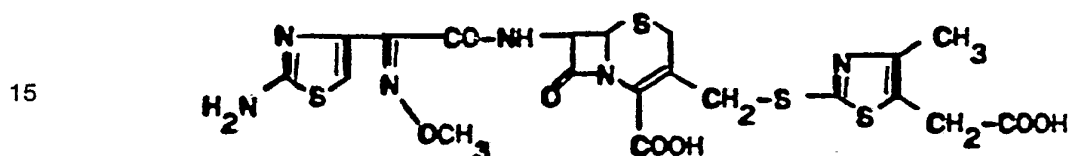
35

0

variation i molforholdene, temperaturen, reaktionstiden, opløsningsmidlet, den eventuelt tilsatte base, aktive-ringsreagenset eller ved andre tilsætninger. Ingen af disse forsøg giver godt resultat. Dannelsen af det nævnte biprodukt kan ikke formindskes.

Ved undersøgelsen af yderligere tilsætninger har det nu overraskende vist sig, at man ved tilsætning af et silyleringsmiddel til TACS næsten fuldstændig kan forhindre dannelsen af biproduktet.

Den foreliggende opfindelse angår således en fremgangsmåde til fremstilling af cefodizim med formelen



hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man (a) først i et organisk opløsningsmiddel og eventuelt i nærværelse af en base omsætter en forbindelse med formel (II) (ATS)



25 hvor

R_1 er hydrogen eller en aminobeskyttelsesgruppe, og A er et hydrogenatom eller et ækvivalent af et alkali- eller jordalkalimetal, ammonium eller en organisk nitrogenbase,

30 med en forbindelse med formel (III)

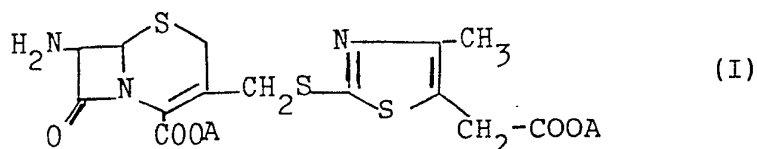


hvor

35 R er en eventuelt substitueret alkyl-, aryl- eller aralkylgruppe, og

Hal er et halogenatom,

(b) i et organisk opløsningsmiddel og eventuelt i nærværelse af en base omsætter en forbindelse med formel (I) (TACS)



hvor

A er som defineret ovenfor, med et silyleringsmiddel, og

(c) bringer de to ifølge (a) og (b) opnåede produkter til omsætning i deres reaktionsopløsninger og fraspalter en i slutproduktet med formel (I) eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgruppe R_1 .

Udover hydrogen eller ammonium kan A også stå for et ækvivalent af et alkalimetal, som f.eks. natrium eller kalium, et jordalkalimetal, som f.eks. calcium eller magnesium, eller en organisk nitrogenbase, som f.eks. diethyl-, trimethyl-, triethyl-, methyl-, propyl-, N,N-dimethylethanol- eller -ethanolamin,

I betragtning som beskyttelsesgrupper R_1 kommer sådanne, der i cephalosporin- eller peptidkemien er beskrevet som aminobeskyttelsesgrupper, f.eks. dem, der beskrives i EP-OS nr. 23.453, side 3, linie 43-63. I den foreliggende opfindelse anvendes fortrinsvis forbindelser, hvor R_1 er hydrogen. Ved denne ikke-obligatoriske beskyttelse af amonogruppen kan man således spare to reaktionstrin (beskyttelse, fraspaltning), hvilket fører til en yderligere udbyttetigning.

I betragtning som forbindelser med formel (III) kommer alle de forbindelser, der i litteraturen er beskrevet som egnet til omsætning med en carboxylsyre, som f.eks.

0

methansulfonylchlorid eller tosylchlorid, hvorved der kan opstå en aktiveret carboxylsyregruppe $-\text{COOSO}_2\text{R}$.

5

På grund af deres gode reaktionsevne og lette tilgængelighed foretrækkes sådanne forbindelser som p-tosylchlorid eller også phenylsulfonylchlorid. Der foretrækkes endvidere forbindelser med formel (III), hvor Hal er chlor.

10

Omsætningen af forbindelsen med formel (II) med en forbindelse med formel (III) kan gennemføres i et vandfrit organisk opløsningsmiddel, som f.eks. acetone, ethylacetat, tetrahydrofuran, acetonitril, carbontetrachlorid, methylenchlorid, toluen, dioxan, isopropylether, N-methylpyrrolidon, dimethylformamid, fortrinsvis dimethylacetamid, ved temperaturer mellem ca. -30 og 0°C , fortrinsvis mellem -10 og -15°C .

15

Hvis forbindelsen med formel (II) anvendes i form af en fri syre (A er hydrogen), er det hensigtsmæssigt at tilsætte en base, fortrinsvis en organisk nitrogenbase, som f.eks. triethylamin, N,N-dimethylanilin, tributylamin, N-methylmorpholin, pyridin, picolin, eller også f.eks. natrium- eller kaliumcarbonat eller -bicarbonat, især triethylamin. Tilsætningen af basen kan falde bort, hvis carboxylsyren med formel (II) anvendes i form af et af ovennævnte salte.

20

25

Den videre omsætning gennemføres nu således, at forbindelsen med formel (I) (TACS) omsættes i et vandfrit organisk opløsningsmiddel, som f.eks. methylenchlorid, dimethylacetamid, methyl-tert.-butylether, methylisobutylketon, butylacetat eller amylacetat, især methylenchlorid eller methyl-tert.-butylether, med ca. 3 mol-ækvivalenter af et silyleringsmiddel, fortrinsvis med trimethylchlorsilan, i nærværelse af en - beregnet på silyleringsmidlet - ca. støkiometrisk mængde af en organisk nitrogenbase, især triethylamin, og derefter bringes til omsætning med den ved omsætning af en forbindelse med formel (III) aktiverede carboxylsyre med formel (II).

30

35

0

I stedet for trimethylchlorsilan kan også anvendes andre silyleringsmidler, som f.eks. bis-trimethylsilylacetamid, dichlordimethylsilan, trichlormethylsilan eller N,N'-bis-trimethylsilylurinstof, af disse yderligere silyleringsmidler foretrækkes især bis-trimethylsilylacetamid. Et ringe overskud, der overskrider 3 molækvivalenter overskydende silyleringsmiddel, virker ikke skadeligt på omsætningen.

10 Ved anvendelse af bis-trimethylsilylacetamid eller N,N'-bis-trimethylsilylurinstof er det ikke nødvendigt at tilsætte en base ved silyleringen, da der i dette tilfælde ikke optræder nogen hydrogenchloridsyre, der skal bindes.

15 Silyleringen af forbindelsen med formel (I) gennemføres ved temperaturer mellem ca. 20 og 25°C, den kan f.eks. også stige til ca. 40°C (kogepunkt for methylenchlorid).

Sammenligningen af aktiveret ATS med det silylerede TACS sker hensigtsmæssigt således, at opløsningen af 20 det aktiverede ATS ved temperaturer mellem ca. -20 og 0°C, fortrinsvis mellem -10 til -12°C, sættes så langsomt til opløsningen af det silylerede TACS, at den optrædende reaktionsvarme kan bortledes godt, f.eks. i løbet af 1/4 til 2 timer.

25 Efter kort omrøring oparbejdes reaktionsblandingen derefter på kendt måde. Således kan den f.eks. hældes ud i vand, hvis pH-værdi holdes ved ca. 6,0-7,5 ved tilsætning af f.eks. en organisk nitrogenbase, især triethylamin. Efter faseadskillelse kan den organiske fase 30 igen ekstraheres med vand, hvori er opløst natriumacetat. Fra de kombinerede vandfaser, der eventuelt kan klares med f.eks. aktivt kul, kan cefodizimet derefter fraskilles som fri syre ved tilsætning af en mineralsyre, f.eks. svovlsyre, ved indstilling af pH-værdi på ca. 2,8.

35

0

Hvis carboxylsyren med formel (II) anvendes med en aminobeskyttelsesgruppe R_1 , skal denne gruppe fraspaltes på kendt måde før oparbejdning.

5 Efter tørring ved let forhøjet temperatur og vakuum opnås således cefodizimsyren i meget ren form.

Udover ovennævnte reducere af biproduktet til et indhold langt under 1%, hvilket ikke kunne forventes, skal henvises til, at der i udførelseseksempel 8-12 i ovennævnte EP-OS nr. 23.453 ved acyleringen anvendes reaktionstemperaturer på mellem -70 og -72°C . Overfor dette er det muligt at gennemføre den her omhandlede omsætning ved temperaturer mellem ca. -20 og 0°C , uden at det derved kommer til en kvalitets- eller udbytteforringelse. Denne kendsgerning er af stor interesse ved 15 den tekniske produktion af cefodizim, da kortere opholdstider og en mindre afkølingsydelse er forbundet dermed.

20 Eksempel 1

Trin 1

17,5 kg (87,5 mol) ATS overføres i 52 kg dimethylacetamid med 8,95 kg (88,6 mol) triethylamin i ammoniumsaltet ved en temperatur på $20-22^{\circ}\text{C}$ og en omrørings- 25 tid på 30 minutter.

12,9 kg (68,0 mol) p-toluensulfochlorid opløses ved $20-25^{\circ}\text{C}$ i løbet af 30 minutter i 13,2 kg dimethylacetamid, og denne opløsning sættes ved -10 til -14°C til suspensionen 30 af triethylammoniumsaltet af ATS i løbet af 30 minutter og omrøres i yderligere 2,5 timer.

35

0

Trin 2

23,7 kg (59,0 mol) TACS suspenderes i 212 kg methylenchlorid, 19,7 kg (181,0 mol) trimethylchlorsilan tilsættes ved 20-25°C, og 18,2 kg (180,0 mol) triethylamin tilsættes i løbet af 30 minutter ved en temperatur på 20-41°C (tilbagesvalingstemperatur for methylenchlorid).

Efter afsluttet tilsætning afkøles opløsningen hurtigt til -15°C, og den ifølge trin 1 opnåede opløsning af aktiveret ATS tilsættes i løbet af 30 minutter ved -10 til -12°C. Efter en omrøringstid på yderligere 5 minutter får reaktionsblandingen i løbet af 5-10 minutter lov til at løbe til en blanding af 143 liter vand og 19,3 kg triethylamin, idet pH-værdien holdes mellem 6 og 7,5. Efter faseadskillelse ekstraheres methylenchloridfasen endnu en gang med 70 liter vand, hvori er opløst 2,2 kg natriumacetat.3 H₂O, og fra de kombinerede vandfaser udfældes efter klaring med 1,2 kg aktivt kul og 1,2 kg dicalit cefodizimet i form af en fri syre ved tilsætning af 18%'s svovlsyre, indtil en pH-værdi på 2,8 er målt. Efter frafiltrering og tørring ved 40°C og 100 mm Hg opnås 30,6 kg cefodizim med en renhed på 96-97 areal% ifølge HPLC-analyse.

Eksempel 2

Trin 1 svarer til angivelserne i eksempel 1.

Trin 2

23,7 kg (59,0 mol) TACS suspenderes i 212 kg methylenchlorid og blandes med 36,0 kg (177,0 mol) bis-trimethylsilylacetamid. Der omrøres i 30 minutter ved 20-25°C, den klare opløsning afkøles til -15°C, og opløsningen af det ifølge trin 1 opnåede, aktiverede ATS tilsættes i løbet af 30 minutter ved -10 til -12°C. Efter en omrøringstid på 5 minutter får reaktionsblandingen

0

lov til i løbet af 5-10 minutter at løbe til 143 liter vand, og samtidigt holdes pH-værdien mellem 6,0 og 7,5 med triethylamin. Efter faseadskillelsen ekstraheres den organiske fase endnu en gang med 70 kg vand indeholdende 2,2 kg natriumacetat. $3 \text{ H}_2\text{O}$. De kombinerede, vandige faser klares med 1,2 kg aktivt kul og 1,2 kg dicalit, og produktet udfældes ved tilsætning af 18%'s svovlsyre indtil opnåelse af en pH-værdi på 2,8. Efter frafiltrering og tørring ved 40°C og 100 mm Hg opnås 30,0 kg cefodizim i form af en fri syre i en renhed på 95-97 areal% ifølge HPLC-analyse.

15

20

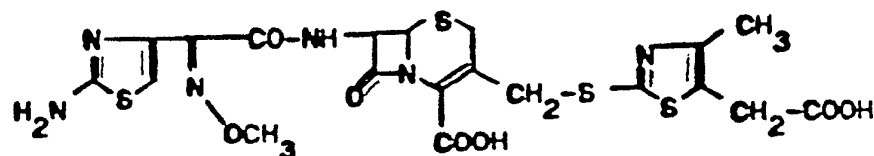
25

30

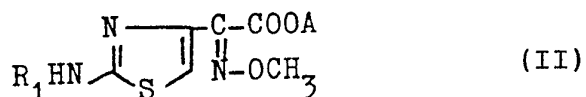
35

Patentkrav

1. Fremgangsmåde til fremstilling af cefodizim med formlen



kendetegnet ved, at man
(a) først i et organisk opløsningsmiddel og eventuelt i nærværelse af en base omsætter en forbindelse med formel (II) (ATS)



hvor

R₁ er hydrogen eller en aminobeskyttelsesgruppe, og
A er et hydrogenatom eller et ækvivalent af et alkali- eller jordalkalimetal, ammonium eller en organisk nitrogenbase,
med en forbindelse med formel (III)

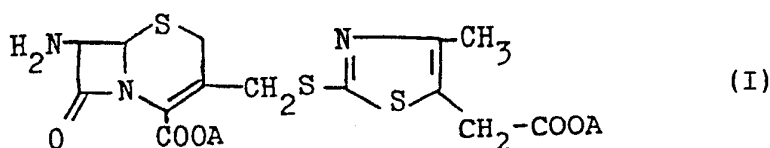


hvor

R er en eventuelt substitueret alkyl-, aryl- eller aralkylgruppe, og

Hal er et halogenatom,

(b) i et organisk opløsningsmiddel og eventuelt i nærværelse af en base omsætter en forbindelse med formel (I) (TACS)



0

hvor

A er som defineret ovenfor,
med et silyleringsmiddel, og

5

(c) bringer de ifølge (a) og (b) opnåede produkter til omsætning i deres reaktionsopløsninger og fraspalter én i slutproduktet med formel (I) eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgruppe R_1 .

10

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at i forbindelsen med formel (III) står R for p-tosyl eller phenyl og Hal for chlor, idet R fortrinsvis er p-tosyl.

15

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at i forbindelsen med formel (II) (ATS) står R_1 og A for hydrogen.

20

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at det i fremgangsmådetrin (a) anvendte opløsningsmiddel er acetone, dimethylacetamid, ethylacetat, tetrahydrofuran, acetonitril, carbontetrachlorid, methylenchlorid, toluen, dioxan, isopropylether, N-methylpyrrolidon eller dimethylformamid, fortrinsvis dimethylacetamid.

25

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at silyleringsmidlet er trimethylchlorsilan, dichlordimethylsilan, trichlormethylsilan, bis-trimethylsilylacetamid eller N,N'-bis-trimethylsilylurinstof, fortrinsvis trimethylchlorsilan.

30

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes 3 molækvivalenter af silyleringsmidlet, beregnet på TACS.

35

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at det på fremgangsmådetrin (b) anvendte opløsningsmiddel er methylenchlorid, dimethylacetamid, methyl-tert.-butylether, methybisobutylketon, butylacetat eller amylacetat, fortrinsvis methylenchlorid eller methyl-tert.-butylether.

0

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1-7, k e n d e-
t e g n e t ved, at den under de enkelte fremgangsmådetrin
eventuelt tilsatte base er triethylamin.

5

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1-7, k e n d e-
t e g n e t ved, at omsætningen ifølge fremgangsmådetrin
(a) gennemføres ved temperaturer mellem ca. -30 og 0°C.

10

10. Fremgangsmåde ifølge krav 1-8, k e n d e-
t e g n e t ved, at omsætningen ifølge fremgangsmådetrin
(b) gennemføres ved temperaturer mellem ca. -20 og 0°C.

15

20

25

30

35