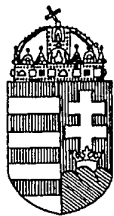


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

207 516 B

(21) A bejelentés száma: 5326/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 10. 16.
(30) Elsőbbségi adatok:
258 918 1988. 10. 17. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 405/06

C 07 B 57/00

(40) A közzététel napja: 1992. 01. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 04. 28. SZKV 93/04

(72) Feltalálók:

Brennan, John, Indianapolis, Indiana (US)
Eckrich, Thomas Michael, Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmas:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képviseelő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54)

Eljárás

**cisz-3-amino-4-[2-(2-furil)-vinil]-1-(metoxi-karbonil-metil)-azetidín-2-on
di-p-toluoil-borkósavas sóin keresztül történő rezolválására**

(57) KIVONAT

A találmány *cisz- $\alpha,\alpha/\beta,\beta$ -3-amino-4-[2-(2-furil)-vinil]-1-(metoxi-karbonil-metil)-azetidín-2-on di-p-toluoil-borkósavas sói rezolválására alkalmas eljárásra vonatkozik.*

Az eljárás abban áll, hogy

a) a *cisz- $\alpha,\alpha/\beta,\beta$ -racemát* valamely poláros szerves oldatát legalább 0,5 mólegyenértéknyi, optikailag aktív di-p-toluoil-borkósavval érintkeztetik, és

b) az eközben képződött oldhatatlan sót elkülönítik, majd a szabad enantiomert felszabadítják.

A találmány tárgya eljárás *cisz-3-amino-4-[2-(2-furil)-vinil]-1-(metoxi-karbonil-metil)-azetidín-2-on* di-*p*-toluoil-borkősavas són keresztül történő rezolválására.

Egy fontos, klinikai vizsgálaton kiválasztott vegyületet, a (6*R*,7*S*)-7-(*R*)-fenil-glicilin-amido-3-klór-1-azabiciklo[4.2.0]-okt-2-en-8-on-2-karbonsavat, amely loracarbef néven ismert, különböző utakon szintetizálhatunk. A loracarbef fontosabb teljes szintéziseinek egyike, amelyiket Evans és Sjogren dolgozott ki, a 4665 171 számú USA-beli szabadalmi leírásból vált ismertté. Evans és Sjogren módszere egy királis 2 + 2 (ketén + imin) cikloaddíciót szolgáltat és ennek megfelelően a királis *cisz* β-laktámok széles változatához való hozzájutást teszi lehetővé. Jóllehet, az Evans és Sjogren módszere gondoskodik egy (A) általános képletű királis közbenső vegyület használatáról egy Schiff-bázissal való 2 + 2 cikloaddícióban, ahol X' klór- vagy brómatom, trifluor-acetoxi-csoport vagy -OP(=)X₂ általános képletű csoport, amelyben X halogénatom, a fenti közbenső vegyületet hét lépésben szintetizálják L-fenil-glicinből. Az eredményként keletkező cikloaddíció egy (B) általános képletű vegyületet, illetve vegyületeket szolgáltat, amelyekben Ar jelentése fenilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-fenil-csoport, halogén-fenil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-fenil-csoport, naftilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport, benzotienilcsoport vagy benzofuril-csoport; R fenilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-fenil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-fenil-csoport vagy halogén-fenil-csoport; Y jelentése -CH=CH- vagy -CH₂-CH₂ csoport; és R' fenilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-fenil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxi-fenil-csoport, halogén-fenil-csoport, furil- vagy naftilcsoport.

Az Evans és Sjogren módszer nyilvánvaló hiányosságai között megemlítjük a nagyon költséges kiindulási anyagot, az L-fenil-glicint és azt, hogy a királis közbenső vegyület számos lépésben lineáris módon szintetizálható, továbbá a királis közbenső vegyületet Li(NH₃)-terc-C₄H₉CH-val vonják ki és azt utána eldobják, hogy szabad 3-amino-azetidínt kapjanak.

Akirális alternatívaként Hatanaka et al. a Tetrahedron Letters Vol. 24, No. 49, pp 4837-4838 (1983) irodalmi helyen eljárást ismertetnek 3-hidroxí(±)-1-karbasefalosporin előállítására 2 + 2 cikloaddíció útján lényegében ugyanolyan módon, mint Evans és Sjogren, de királis közbenső vegyület mint keténforrás nélkül. A Hatanaka-módszer számos olyan közbenső terméket szolgáltat, mint az Evans és Sjogren szintézis, bár nem-királis formában. Az akirális szintézis előnye a lépések gazdaságosságában és a kiindulási anyag megfelelő megválasztásában van.

A találmány felhasználható 1-karba(1-detia)-cefalosporinok szintetizálására, mivel megoldást biztosít nem-királis *cisz*-azetidín közbenső termék rezolválására, amelyet nem-királis *cisz*-2+2 cikloaddíció nyújt. A találmány tárgya eljárás egy fontos közbenső termék rezolválására 1-karba(1-detia)-cefalosporinok

teljes szintézisében di-*p*-toluoil-borkősav felhasználásával.

Cisz-3-amino-4-[2-(2-furil)-vinil]-1-(metoxi-karbonil-metil)-azetidín-2-on a találmány szerinti eljárással enantiomer *cisz*-α,α- és *cisz*-β,β-komponensekre rezolválható, mimellett a kívánt β,β-enantiomer szelektíven kikristályosodik az oldatból di-*p*-toluoil-borkősáv felhasználásával.

A találmány tárgya tehát eljárás *cisz*-α,α/β,β-3-amino-4-[2-(2-furil)-vinil]-1-(metoxi-karbonil-metil)-azetidín-2-on vegyületnek alkotó enantiomerjeire történő rezolválására oly módon, hogy

a) a *cisz*-α,α/β,β-racemát valamely poláros szerves oldatát legalább 0,5 mólegyenértéknyi optikailag aktív di-*p*-toluoil-borkősavval érintkeztetjük; és

b) az eközben képződött oldhatatlan só elkülönítjük, és a szabad enantiomert felszabadítjuk.

A találmány szerint a *cisz*-α,α/β,β-azetidín elemgyet, amelyet az (I) és (II) képletű enantiomerek alkotnak, olyan optikailag tiszta izomerekké választjuk szét, amelyek mindegyike mentes a másiktól. Ezt a szétválasztást úgy végezzük, hogy az (I) és (II) képletű enantiomerek racém elegyét feloldjuk valamely poláros oldószerben, előnyösen acetonitrilben vagy 1,2-diklór-etánban, és az oldatot megközelítően 50 °C-ra melegítjük. Ezután di-*p*-toluoil-(D)-borkősavat adunk az oldathoz, majd az oldatot fokozatosan szobahőmérsékletre engedjük lehűlni éjszakán át. Ily módon az (I) képletű diasztereomer di-*p*-toluoil-(D)-borkősav só képződik jó hozammal és rendkívül nagy tisztaságban. A keletkező (I) képletű szabad aminosztereomer szabványos sav/bázis feldolgozás útján kapjuk.

A szakterületen járatos szakember tudja, hogy egy diasztereomernek poláros szerves oldatból való szelektív kikristályosodását a koncentráció is befolyásolja. A viszonylag kis koncentráció általában nagyobb tisztaságú, tiszta diasztereomert ad kisebb hozamban, míg a racemát és a rezolváló szer nagyobb koncentrációja rendszerint nagyobb szilárdanyag hozamokat biztosít sokszor az optikai tisztaság nagyobb költsége mellett. Így az előnyös koncentráció tartomány a találmány szerinti eljárásnál tetrahidrofurban vagy CH₃CN-ben körülbelül 0,25 mól és körülbelül 0,75 mól között van, elsősorban pedig körülbelül 0,5 mól.

A megfelelő (II) képletű α,α-enantiomert a fenti műveletek útján kapjuk, csupán di-*p*-toluoil-(L)-borkősavat használunk rezolváló szerként.

A találmány szerinti eljárás kiterjed (I) és (II) enantiomert tartalmazó racém elegy olyan rezolválására is, amelynek eredményeként az (I) képletű enantiomer di-*p*-toluoil-(D)-borkősav sóját és a (II) képletű enantiomer di-*p*-toluoil-(L)-borkősav sóját kapjuk.

Számos optikailag aktív savat megvizsgáltunk számba jöhető rezolváló szerként különböző oldószerrendszerekkel. Az 1. táblázatban összefoglaljuk ezeknek a vizsgálatoknak az eredményeit (az X jel azt mutatja, hogy szilárd anyagot kaptunk).

1. táblázat

	H ₂ O	EtOH	DMF	IDMF	DMSO	THF	EtOAc	ACN	Aceton	1,2DCE
D(-)-mandulasav										
D-10-kámfor-szulfonsav										
1- α -bróm-kámfor-szulfonsav										
NH ⁴ L(+)-borkősav						X				
dibenzoil-1-borkősav×H ₂ O										
D (+)-almasav										
di-p-toluoil-1-borkősav×H ₂ O							X	X		X
L(-)-N-benzoil- α -alaninsav										
kinasav										
L-mentoxi-ecetsav										
D-kámforsav										
L-2-pirrolidon-5-karbonsav								X		X
(-)-3-pinaekarbonsav								X		
L-almasav										
abietinsav										
L(+)-aszparaginsav										
N-acetil-glutaminsav										

EtOH = etanol; DMF = dimetil-formamid; DMSO = dimetil-szulfoxid; THF = tetrahydrofuran; EtOAc = etil-acetát; ACN = acetonitril; 1,2 DCE = 1,2-diklór-etán

A 2. táblázatban a kapott szilárd anyagok elemzésének az eredményeit foglaljuk össze, amelyeket a 2. táblázat vizsgálatai szemléltetnek.

2. táblázat

Rezolváló szer	Oldószer	Hozam	Összetétel
1-(+)-borkősav	tetrahydrofuran	50,5%	racém
di-p-toluoil-(D)-borkősav	etil-acetát	7,6%	21% β,β -enantiomerfelesleg (ee)
di-p-toluoil-(D)-borkősav	acetonitril	15,0%	94% ee β,β
di-p-toluoil-(D)-borkősav	1,2-diklór-etán	3,0%	96% ee β,β
D-kámforsav	acetonitril	15,3%	nincs amin
D-kámforsav	1,2-diklór-etán	36,0%	nincs amin
pinán-karbonsav	acetonitril	15,0%	nincs amin
di-p-toluoil-(L)-borkősav	acetonitril	11,0%	95,6% ee α,α

Az 1. és a 2. táblázatból világosan látható, hogy az (I) képletű β,β -izomer hatásos elválasztását akkor érjük el, ha di-p-toluoil-(D)-borkósavat használunk rezolváló szerként, előnyösen pedig acetonitril és 1,2-diklór-etánt alkalmazunk oldószerként.

Említésre méltó az is, hogy di-p-toluoil-(L)-borkósavnak rezolváló szerként való használata esetén a (II) képletű α,α -izomert nagy enantiomerfeleslegben kapjuk.

A találmány szerinti eljárás magában foglalja a cisz- β,β -3-amino-4-[2-(2-furil)-vinil]-1-il-1-(metoxi-karbonil-metil)-azetidin-2-on új di-p-toluoil-(D)-borkósav sójának és a cisz- α,α -3-amino-4-[2-(2-furil)-vinil]-1-il-1-(metoxi-karbonil-metil)-azetidin-2-on új di-p-toluoil-(L)-borkósav sójának az előállítását is.

Az eljárás során képződött diasztereomert kiválasztjuk a rezolváló elegyből és a szabad amino-azetidinont kinyerjük a sóformából hagyományos módszerekkel, így például a sós vizes közegben bázissal kezeljük a szabad amin képzése érdekében, amelyet azután vízzel nem elegyedő oldószerrel, így etil-acétáttal történő extrahálással, kivonjuk a vizes fázisból. Az eljárás a két enantiomer azetidinon nagyfokú szétválasztását teszi lehetővé, amely a termék észlelt enantiomerfeleslegében (ee = enantiomeric excess) mutatkozik meg.

A találmány szerinti eljárás előnyös változata szerint az (I) képletű β,β -izomer annak di-p-toluoil-(D)-borkósavas sójaként kristályosodik ki, a szakember előtt világos, hogy amennyiben di-p-toluoil-(L)-borkósavat használunk, akkor szelektíven a (II) képletű α,α -izomer kristályosodik ki a racém elegyből. Az α,α -izomer (II) teljes kikristályosodása után a visszamaradó anyalúg nagy optikai tisztaságban tartalmazza a β,β -izomert (I).

A találmány szerinti eljárást a következőkben példákban is bemutatjuk, de a találmány oltalmi köre nem korlátozódik csupán a példákra.

1. példa

Cisz- β,β -3-amino-4-[2-(2-furil)-vinil]-1-(metoxi-karbonil-metil)-azetidin-2-on di-p-toluoil-(D)-borkósav sója

1,0 g (4 mmól) cisz- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -4-[2-(2-furil)-vinil]-1-il-1-(metoxi-karbonil-metil)-azetidin-2-ont és 1,618 g (4 mmól) di-p-toluoil-(D)-borkósavat 8 ml acetonitrilben szuszpendálunk és a szuszpenziót 50 °C-ra melegítjük, éjszakán át keverjük és fokozatosan szobahőmérsékletre engedjük lehűlni. A keletkező szilárd any-

got szűrővel elkülönítjük és acetonitrilrel mossuk. Ily módon 370 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Az anyalúgot 8 ml acetonitrilrel hígítjuk és az elegyet 5 óra hosszat hűtőszekrényben tároljuk. A keletkező szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük és acetonitrilrel mossuk. Ily módon további 262 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 632 mg (a két hozam) (egy enantiomer 48,3%); ee = 98,95%. A 3,5-dinitro-benzamid vegyületet hagyományos módon állítottuk elő és az optikai tisztaság meghatározásához egy YMC-AKO3S-5300A, 25 cm, 4,6 mm OD királis HPLC oszlopot (YMC Corporation) és egy Pirkle kovalens D-naftilalanin királis oszlopot (Regis) használtunk.

2. példa

Cisz- α,α -3-amino-4-[2-(2-furil)-vinil]-1-(metoxi-karbonil-metil)-azetidin-2-on di-p-toluoil-(L)-borkósav sója

Az 1. példában leírt módon járunk el, de di-p-toluoil-(L)-borkósavat használunk di-p-toluoil-(D)-borkósav helyett és így a cím szerinti vegyületet kapjuk. Kitermelés: 75 mg; optikai forgatóképesség = +40,9°, 5,8 mg/ml koncentrációnál 25 °C-on.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás cisz- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -3-amino-4-[2-(furil)-vinil]-1-il]-1-(metoxi-karbonil-metil)-azetidin-2-on vegyületnek alkotó enantiomerjeire történő rezolválására, *azzal jellemezve*, hogy

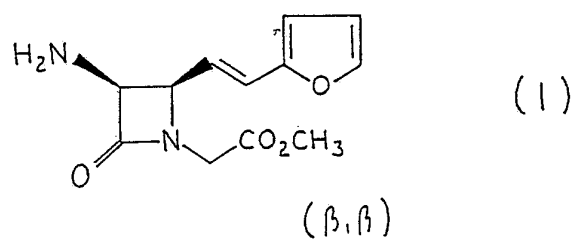
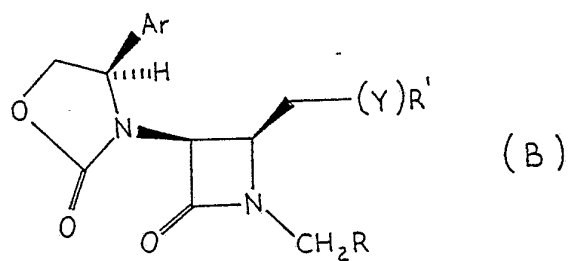
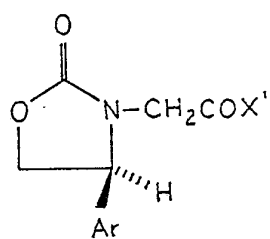
a) a cisz- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -racemát valamely poláros szerves oldatát legalább 0,5 mólegyenértéknyi, optikailag aktív di-p-toluoil-borkósavval érintkeztetjük; és

b) az eközben képződött oldhatatlan só elkülönítjük, majd a sóból felszabadítjuk a szabad enantiomereket.

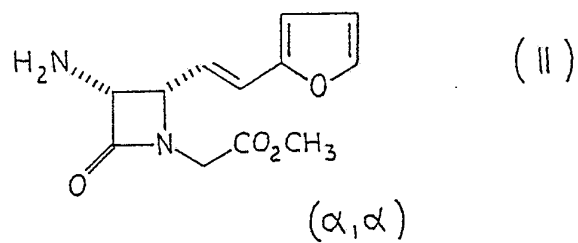
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy poláros szerves oldószerként acetonitril vagy 1,2-diklór-etánt használunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy rezolváló szerként di-p-toluoil-(D)-borkósavat használunk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy rezolváló szerként di-p-toluoil-(L)-borkósavat használunk.



(β,β)



(α,α)