

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144886 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

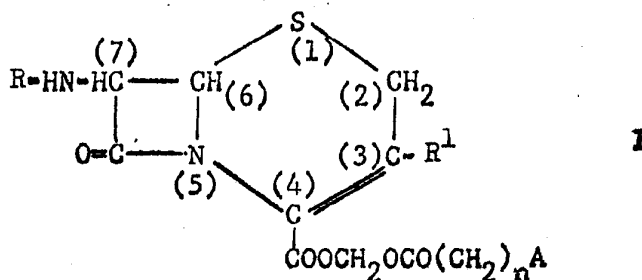
- (21) Ansøgning nr. 5387/73 (51) Int.Cl.³ C 07 D 501/04
(22) Indleveringsdag 4. okt. 1973
(24) Løbedag 4. okt. 1973
(41) Alm. tilgængelig 6. apr. 1974
(44) Fremlagt 28. jun. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 5. okt. 1972, 46063/72, GB

(71) Ansøger LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LØVENS KEMISKE FABRIK
PRODUKTIONSAKTIESELSKAB), 2750 Ballerup, DK.
(72) Opfinder Ernst Torndal Binderup, DK.

(74) Fuldmægtig -

- (54) Fremgangsmåde til fremstilling
af cephalosporinestre.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til
fremstilling af cephalosporinestre med den almene formel I



hvor R betyder hydrogen eller en acylgruppe, R¹ betyder en organisk

DK 144886 B

gruppe, n er et helt tal fra 0 til 5, og A er en alkylgruppe med fra 1 til 6 carbonatomer eller en phenylgruppe.

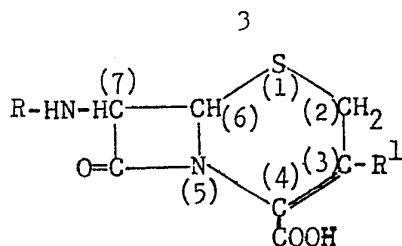
Acyloxymethylestre af denne type med en acylaminogruppe i 7-stillingen har vist sig at være værdifulde terapeutiske stoffer, fordi de i almindelighed resorberes godt fra mave-tarmkanalen og efter resorptionen hydrolyseres enzymatisk under dannelse af de tilsvarende frie syrer, som er antibiotisk aktive. Sådanne forbindelser, som i 7-stillingen har en fri aminogruppe, er vigtige mellemprodukter ved fremstilling af disse antibiotika.

Sådanne estre er hidtil fremstillet ved at omsætte et salt af den pågældende cephalosporin med en klormethylester, som beskrevet i J. Med. Chem. 9, 741 (1966) og i J. Antibiotics 24, 767 (1971). Denne reaktion involverer en vandring af dobbeltbindingen fra Δ^3 - til Δ^2 -stillingen og fører derfor til blandinger af Δ^2 - og Δ^3 -cephalosporinestre.

Eftersom Δ^2 -cephalosporinerne er biologisk inaktive, er det nødvendigt enten at adskille de to isomerer eller at omdanne Δ^2 -isomerer til Δ^3 -isomerer. Adskilleelsesprocessen er besværlig, og da Δ^2 -isomerer sædvanligvis er den overvejende i blandingen, er udbyttet af den ønskede Δ^3 -isomer lavt. En fremgangsmåde til omdannelse af Δ^2 -isomerer til den tilsvarende Δ^3 -isomer er beskrevet i J. Org. Chem. 35, 2430 (1970). I korthed går metoden ud på, at blandingen af de to isomerer underkastes en oxidationsproces, hvorved der dannes en blanding af Δ^2 - og Δ^3 -sulfoxider. Δ^2 -sulfoxidderivaterne omlejres let til de tilsvarende Δ^3 -sulfoxid-isomerer, når de behandles med en alkohol, og ved en reduktionsproces fås Δ^3 -cephem-estrene uden, at dobbeltbindingen vandrer. Ved denne proces kan de ønskede forbindelser fås i ren tilstand, men de to procestrin (en oxidation og en reduktion) kan ikke gennemføres uden et væsentligt stoftab og involverer i adskillige tilfælde yderligere trin til beskyttelse af evt. substituent, som er følsomme overfor oxidations- og reduktionsprocesser.

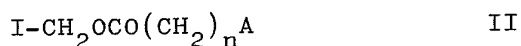
Det har været ønskeligt at finde en metode, ved hvilken vandrings af dobbeltbindingen kan undgås, og den foreliggende opfindelse angår en sådan særlig metode.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at et salt af en cephalosporansyre med den almene formel III



III

hvor R og R¹ har den ovennævnte betydning, omsættes med en forbindelse af formel II



hvor n og A har de ovennævnte betydninger. Der anvendes fortrinsvis alkalimetalsalte eller tert-aminsalte, men andre salte kan ligeledes anvendes. Ved at anvende jodmethylestre i stedet for klormethylestre opnås overraskende et så hurtigt reaktionsforløb, at der overhovedet ikke når at foregå nogen vandring af dobbeltbindingen. Isoleringen af reaktionsprodukterne er derfor meget simpel, og de ønskede Δ^3 -derivater fås i høje udbytter. Fremgangsmåden udføres fortrinsvis under afkøling og i passende inerte organiske opløsningsmidler, såsom dimethylformamid.

Fremgangsmåden er generelt anvendelig ved fremstilling af estre af de ovenfor nævnte typer af forbindelser.

Blandt disse forbindelser, som afledes af formel I, kan nævnes sådanne, som i 3-stillingen har en methyl-, acetoxymethyl-, alkylthiomethyl-, eller heterocyclisk substitueret methylsubstituent, og som ved 7-aminogruppen har et hydrogenatom eller er substitueret med en gruppe med en af de følgende delformler:



hvor R² er hydrogen, en fri eller beskyttet aminogruppe eller en azidogruppe, og R³ og R⁴ er hydrogen, hydroxy eller klor, hvilke substituenten skal eksemplificere, men ikke begrænse anvendeligheden af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Som det er bekendt, har de tilsvarende frie cephalosporansyrer en bredspektret antibiotisk aktivitet in vitro, men deres brug ved behandling af mennesker er begrænset som følge af deres utilstrækkelige resorption efter oral indgift. Imidlertid har det vist sig, at denne ulempe kan elimineres ved indgift af de nævnte cephalosporansyrer i form af estre af formel I, hvilke estre resorberes og fordeles bedre i organismen og giver anledning til tilfredsstillende terapeutiske koncentrationer af de tilsvarende syrer

i blod og væv som følge af en enzymatisk spaltning af estrene.

Forbindelserne af formel II er hidtil ukendte forbindelser med undtagelse af jodmethylacetatet. De fremstilles med næsten kvantitativt udbytte udfra de tilsvarende klormethylestre ved behandling med natriumjodid. De er mindre stabile end de tilsvarende klor- og brommethylestre ved stuetemperatur, men kan opbevares ved lavere temperaturer.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er beskrevet i detaljer i de følgende eksempler.

Eksempel 1

Pivaloyloxymethyl-7-phenylacetamido-3-methyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylat

Til en isafkølet suspension af 18 g kalium-7-phenyl-acetamido-3-methyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylat i 200 ml dimethylformamid blev der sat 13 g jodmethylpivalat. Blandingen blev omrørt i 10 min. under fortsat afkøling, fortyndet med 800 ml ethylacetat og vasket med vand, vandig natriumbicarbonat, og vand. Den organiske fase blev tørret og indampet i vakuum. Ved tilsætning af cyclohexan krystalliserede produktet. Udbytte 18,5 g. Smeltepunkt 162-162,5°C.

Udgangsmaterialet jodmethylpivalat kan fremstilles på følgende måde:

Jodmethylpivalat.

En opløsning af 1200 g natriumjodid i 3500 ml acetone blev omrørt ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære. Der tilsattes 300 g klormethylpivalat, og omrøringen fortsattes i 3 timer ved stuetemperatur. Det udfældede natriumklorid blev frafiltreret og acetonen afdampet i vakuum. Remanensen blev ekstraheret med petroleumsether, og den farvede ekstrakt udrystet med vandig natriumthiosulfat, indtil farven forsvandt. Den farveløse ekstrakt blev tørret, filtreret og petroleumsetheren afdampet i vakuum. Det tilbageblevne rå produkt blev destilleret i vakuum, idet der gennembobledes nitrogen under destillationen. Udbytte 403 g (93%) af en svagt gullig væske. Kogepunkt 71-73°C/12 mm Hg.

Analyse: $C_6H_{11}IO_2$,

	C	H	I
Beregnet:	29,77	4,58	52,43%
Fundet:	30,18	4,68	51,93%

Eksempel 2

Pivaloyloxymethyl-7-(D- α -azidophenylacetamido)-3-methyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved at følge den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde, idet man erstattede kalium-7-phenylacetamido-3-methyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylat med kalium-7-(D- α -azidophenylacetamido)-3-methyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylat. Smeltepunkt 111-112°C. $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c = 1, CHCl₃). Udbytte 85%.

Eksempel 3

Acetoxymethyl-7-(2-thienylacetamido)-cephalosporanat.

En suspension af 21 g natrium-7-(2-thienylacetamido)-cephalosporanat i 200 ml dimethylformamid blev afkølet i is, og der tilsattes 11 g jodmethylacetat. Efter omrøring i 15 min. under afkøling blev blandingen fortyndet med 800 ml ethylacetat og vasket med henholdsvis vand, vandig natriumbicarbonat og vand. Den organiske fase blev tørret og indampet i vakuum, og man fik et fast stof, der udkrystalliserede af methylenchlorid/diisopropylether i et udbytte på 20 g af den ønskede forbindelse. Smeltepunkt 137-139°C. $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Udgangsmaterialet jodmethylacetat kan fremstilles på følgende måde:

Jodmethylacetat.

Denne forbindelse er tidligere blevet fremstillet ud fra acetyljodid og paraformaldehyd (J. Am. Chem. Soc. 47, 2989 (1925) og Acta. Chem. Scand. 20, 1273 (1966)). I dette tilfælde blev det fremstillet ud fra klormethylacetat som beskrevet ovenfor i forbindelse med fremstillingen af jodmethylpivalat. Forbindelsen er en gullig væske. Kogepunkt 51-53°C/12 mm Hg.

Eksempel 4

Acetoxymethyl-7-(D- α -azidophenylacetamido)-cephalosporanat.

En suspension af 200 g kalium-7-(D- α -azidophenylacetamido)-cephalosporanat i 1700 ml dimethylformamid blev afkølet i is, og der tilsattes 93,6 g jodmethylacetat. Blandingen blev omrørt i 5 min. under afkøling, fortyndet med 6800 ml ethylacetat og vasket med vand, vandig natriumbicarbonat og vand. Den organiske fase blev tørret og indampet i vakuum. Det tiloversblevne, delvis krystallinske produkt blev omkrystalliseret af methanol/vand. Udbytte: 182,2 g. Smeltepunkt 100-101°C.

Eksempel 5

Pivaloyloxymethyl-7-(D- α -azidophenylacetamido)-cephalosporanat.

Ved at følge den i eksempel 4 beskrevne fremgangsmåde, idet man dog anvender jodmethylpivalat i stedet for jodmethylacetat, blev den ønskede forbindelse fremstillet som et skum.

NMR-spektret (CDCl_3 , TMS som intern standard) udviste signaler ved

$\delta = 1,23$ (s); $2,07$ (s); $3,42$ (d); $3,59$ (d); $4,84$ (d); $5,11$ (d); $5,01$ (d); $5,13$ (s); $5,75$ (m); $5,89$ (d); $5,93$ (d); $7,18$ (d) og $7,42$ (s).

Eksempel 6

Benzoyloxymethyl-7-(D- α -azidophenylacetamido)-cephalosporanat.

Til en isafkølet suspension af 172 g kalium-7-(D- α -azidophenylacetamido)-cephalosporanat i 1400 ml dimethylformamid blev der sat 100 g jodmethylbenzoat. Den kolde blanding blev omrørt i 5 min., fortyndet med 5600 ml ethylacetat og vasket med vand, vandig natriumbicarbonat, og vand. Den organiske fase blev tørret og indampet i vakuum. Den delvis krystallinske remanens omkrystalliseredes af ethylacetat-cyclohexan. Udbytte: 142 g. Smeltepunkt $141-142^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

Analyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$

	C	H	N	S
Beregnet:	55,21	4,10	12,39	5,68
Fundet:	55,23	4,24	12,39	5,77

Udgangsstoffet jodmethylbenzoat er hidtil ukendt og fremstilledes ud fra klormethylbenzoat på samme måde som beskrevet ovenfor i forbindelse med fremstillingen af jodmethylpivalat. Kogepunkt $92-93^\circ\text{C}/0,55$ mm Hg.

Eksempel 7

Acetoxymethyl-7-(D- α -amino-p-hydroxyphenylacetamido)-cephalosporanat, hydrochlorid.

10,8 g natrium-7-(D- α -tert-butoxycarbonylamino-p-hydroxyphenylacetamido)-cephalosporanat og 80 ml dimethylformamid blev afkølet i is, og der tilsattes 4,4 g jodmethylacetat. Blandingen blev omrørt i 10 min. under afkøling og derefter fortyndet med 320 ml ethylacetat. Efter udvaskning flere gange med vand blev den organiske fase tørret og indampet i vakuum. Remanensen blev opløst i iskold trifluoreddikesyre og omrørt i 5 min. under isafkøling. Der-

efter blev blandingen indampet i vakuum, og remanensen blev behandlet med ethylacetat og vandig natriumbicarbonat. Den organiske fase blev skilt fra og vasket med vand. Den organiske fase blev omrørt med vand, medens der tilsattes saltsyre til pH:2,5. Den vandige fase blev skilt fra og frysetørret, hvorved man fik den ønskede forbindelse som et amorft pulver.

NMR-spektret (CD_3OD , TMS som intern reference) udviste toppe ved $\delta = 2,03$ (s); 2,08 (s); 3,45 (d) $J=19$; 3,57 (d) $J=19$; 4,77 (d) $J=13$; 5,01 (d) $J=13$; 5,03 (s); 5,08 (d) $J=5$; 5,83 (d) $J=5$; 5,82 (d) $J=5,5$; 5,93 (d) $J=5,5$; 6,90 (d) $J=8,5$; 7,35 (d) $J=8,5$.

Eksempel 8

Acetoxymethyl-7-(D- α -amino-m-chloro-p-hydroxyphenylacetamido)-cephalosporanat, hydrochlorid.

Denne forbindelse blev fremstillet ved at følge den i eksempel 7 beskrevne fremgangsmåde, idet man erstattede natrium-7-(D- α -tert-butoxycarbonylamino-p-hydroxyphenylacetamido)-cephalosporanat med natrium-7-(D- α -tert-butoxycarbonylamino-m-chlor-p-hydroxyphenylacetamido)-cephalosporanat. Forbindelsen isoleredes som et amorft pulver, hvis NMR-spektrum (CD_3OD , TMS som intern reference) udviste toppe ved $\delta = 2,03$ (s); 2,08 (s); 3,47 (d) $J=19$; 3,58 (d) $J=19$; 4,78 (d) $J=13$; 5,02 (d) $J=13$; 5,05 (s); 5,08 (d) $J=5$; 5,83 (d) $J=5$; 5,82 (d) $J=5,5$; 5,92 (d) $J=5,5$; 6,9 - 7,6 (m).

Eksempel 9

Acetoxymethyl-7-aminocephalosporanat, hydrochlorid.

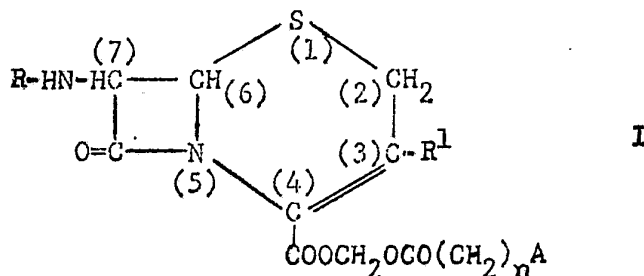
En suspension af 4,6 g kalium-7-aminocephalosporanat i 80 ml dimethylformamid blev afkølet i is, og der tilsattes 3,3 g jodmethylacetat. Blandingen blev omrørt i 8 min. under afkøling, fortyndet med 320 ml ethylacetat og vasket med 4 x 40 ml vand. Den organiske fase blev ekstraheret med iskold 0,1 N saltsyre. Den vandige fase blev skilt fra og gjort alkalisk ved tilsætning af vandig natriumbicarbonat. Den olie, som udskiltes, blev optaget i ethylacetat, og opløsningen blev tørret over MgSO_4 og filtreret.

Ved tilsætning af 1 N saltsyre i 2-propanol til ethylacetatopløsningen udkrystalliserede det ønskede hydrochlorid. Krystallerne blev frafiltreret og omkrystalliseret af methanol-ether. Smeltepunkt $> 170^\circ\text{C}$ (sønderdeling).

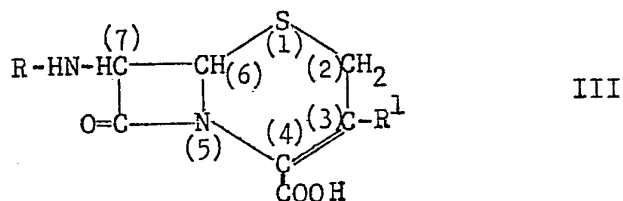
$[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ ($c = 1, 0,1 \text{ N HCl}$)

P a t e n t k r a v

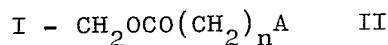
1. Fremgangsmåde til fremstilling af cephalosporinestre med den almene formel I



hvor R betyder hydrogen eller en acylgruppe, R^1 betyder en organisk gruppe, n er et helt tal fra 0 til 5, og A er en alkylgruppe med fra 1 til 6 carbonatomer eller en phenylgruppe, k e n d e t e g n e t ved, at et salt af en cephalosporansyre med den almene formel III



hvor R og R^1 har den ovennævnte betydning, omsættes med en forbindelse af formel II



hvor n og A har de ovennævnte betydninger.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen gennemføres under afkøling.

Fremdragne publikationer:
