

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164365 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0088/91

(51) Int.Cl.5

C 07 D 501/06

(22) Indleveringsdag: 18 jan 1991

C 07 D 501/20

(24) Løbedag: 27 sep 1979

(41) Alm. tilgængelig: 18 jan 1991

(44) Fremlagt: 15 jun 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 4065/79

(30) Prioritet: 19 mar 1979 US 21511

(71) Ansøger: *Bristol-Myers Squibb Company; 345, Park Avenue; New York; N.Y. 10154, US

(72) Opfinder: Derek *Walker; US, Herbert H. *Silvestri; US, Chester *Sapino; US, David A.*Johnson; US

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

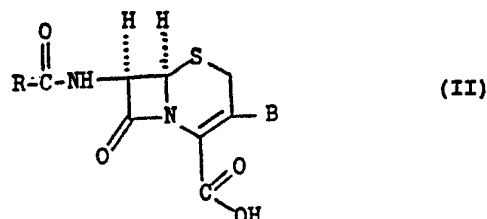
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af konventionelle cephalosporiner ved anvendelse af trimethylsilylestre eller andre lethydrolyserbare estre af 7-trimethylsilyloxycarbonyl aminocephalosporinsyre

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

88 - 91

En hidtil ukendt fremgangsmåde til fremstilling af en konventionel cephalosporin med formlen



hvor

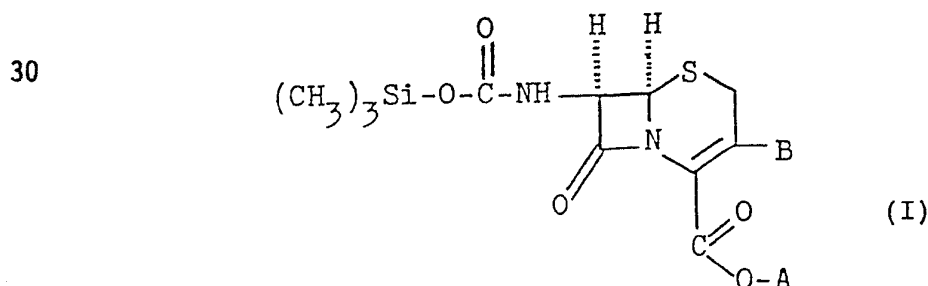
R-C(=O)- betegner remanensen efter fjernelse af hydroxylgruppen af en organisk carboxylsyre indeholdende fra 2 til 20 carbonatomer, og B betegner chlor, methoxy eller $-\text{CH}_2\text{E}$, hvor

E betegner hydrogen, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ eller $-\text{S}-\text{Z}$, i den heterocykliske ring Z, beskrives.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af antibakterielle forbindelser tilhørende den gruppe, der sædvanligvis kaldes cephalosporiner.

- 5 Selve patentlitteraturen rummer et stort antal beskrivelser vedrørende fremstillingen af cephalosporiner ved omsætning med en silyleret kerne (såsom 7-aminocephalosporansyre (7-ACA) eller 7-aminodesacetoxycephalosporansyre) af en sidekædesyre i form af dens syrechlorid. Når
 10 denne syre indeholder en fri aminogruppe, er denne gruppe fortrinsvis blokeret, såsom ved protonisering, og der anvendes således f.eks. 2-phenylglycylchlorid,hydrochlorid til fremstilling af cephalixin. Kernens 4-carboxylgruppe kan blokeres ved silylering eller ved esterificering.
- 15 Nogje eksempler på sådanne patentskrifter er U.S.A. patentskrifter nr. 3.671.449, 3.694.437, 3.741.959, 3.957.773, 3.965.098, 4.051,131 og britisk patentskrift nr. 1.073.530. I mange tilfælde fjernes 3-acetoxygruppen i 7-ACA før acylering med en heterocyklisk thiol, f.eks.
- 20 ceforanid (U.S.A. patentskrift nr. 4.100.346 og den deri omtalte kendte teknik), cefatrizin (U.S.A. patentskrift nr. 3.867.380), cefaparol (U.S.A. patentskrift nr. 3.641.021), cefazolin (U.S.A. patentskrifter nr. 3.516.997 og 3.819.623), cefazaflur (U.S.A. patentskrift
 25 nr.3.828.037) og lignende eller ved hjælp af andre typer thiolere som omtalt i U.S.A. patentskrift nr. 3.928.336.

Som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes forbindelser med formlen



35 hvori

B betegner chlor, methoxy eller $-\text{CH}_2\text{E}$, A betegner $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ eller en let fraspaltelig ester-beskyttende gruppe, der fortrinsvis er valgt fra gruppen bestående af

benzhydryl, benzyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, trichlorethyl, phenacyl, acetonyl, methoxymethyl, 5-indanyl, 3-phthalidyl, pivaloyloxymethyl og acetoxymethyl; 1-[(ethoxycarbonyl)oxy]ethyl; og

5

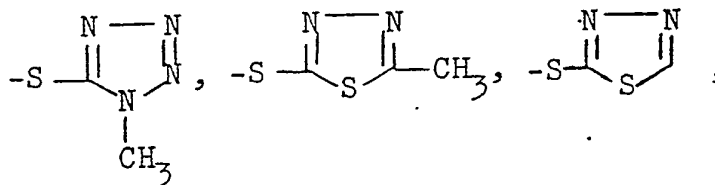
E betegner hydrogen, -O-C(=O)-CH_3 , -O-C(=O)-NH_2 eller -S-Z , hvori Z er en triazol-, tetrazol-, oxadiazol- eller thiadiazolring, hvilken heterocyklisk ring eventuelt er substitueret med en eller to, fortrinsvis en substituent, udvalgt fra gruppen bestående af halogen, C1-C4 alkyl og fortrinsvis methyl, C1-C4 alkoxy, cyano, nitro, C3-C4 cycloalkyl, C2-C4 alkenyl, trifluormethyl, C1-C4 alkylthio, di(C1-C4 alkyl)amino, phenyl, benzyl, alkoxyalkyl med indtil 4 carbonatomer, $\text{-COOSi(CH}_3)_3$ og $\text{-(CH}_2)_n\text{COOSi(CH}_3)_3$, hvori n betegner 1, 2 eller 3, fortrinsvis 1, hvilket svovlatom i -S-Z er bundet til et carbonatom i den heterocykliske ring Z.

20

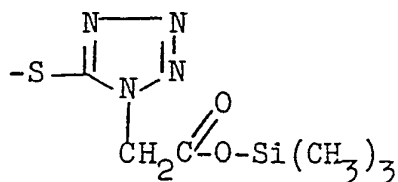
Foretrukne individuelle udførelsesformer af den foreliggende opfindelse er de forbindelser, hvori A

25

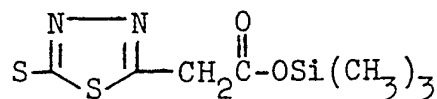
betegner $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$, og E betegner hydrogen, -O-C(=O)-CH_3 , -O-C(=O)-NH_2 ,



30



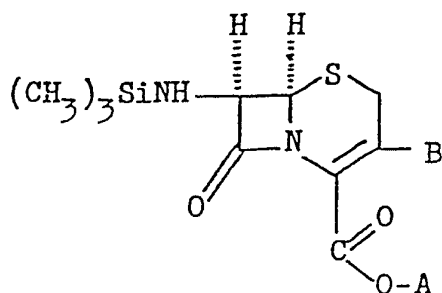
eller



35

Forbindelserne med formlen I fremstilles ved, at man sætter tør carbondioxid til en opløsning af en forbindelse med formlen

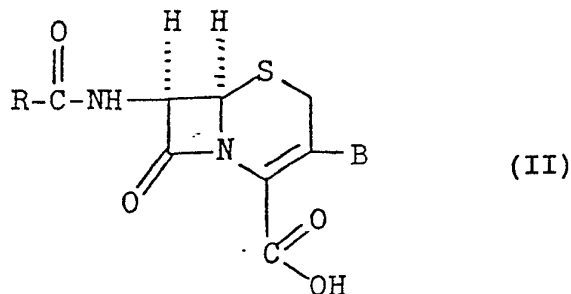
5



10 hvori A og B har de ovenfor anførte betydninger, i et vandfrit inert organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis i methylenchlorid, ved en temperatur i intervallet fra 0° til 100°, fortrinsvis 0° til 20°, indtil carbonyleringsreaktionen er tilendebragt.

15 Den foreliggende opfindelse tilvejebringer nærmere betegnet en fremgangsmåde til fremstilling af en konventionel cephalosporin med formlen

20



25

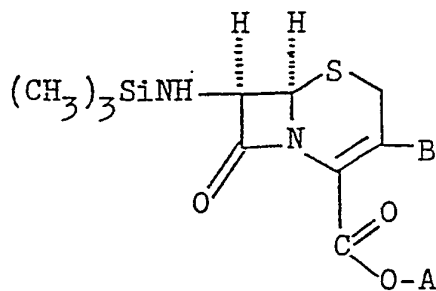
hvor

30

$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ betegner resten af en organisk carboxylsyre indeholdende fra to til tyve carbonatomer efter fjernelse af hydroxylgruppen, og B har den ovenfor anførte betydning, ved hvilken fremgangsmåde man i rækkefølge med syrechloridet af den organiske carboxylsyre acylerer en silyleret kerne med formlen

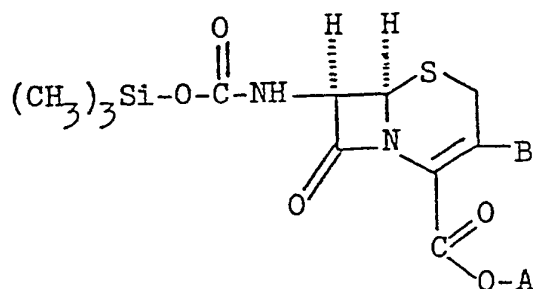
35

5



- 10 hvori A og B har de ovenfor anførte betydninger, og
 dernæst omdanner gruppen A til hydrogen og om ønsket
 fjerner en eventuel blokerende gruppe på A og B,
 hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man før
 acyleringen omdanner den silylerede kerne til en
 15 forbindelse med formlen

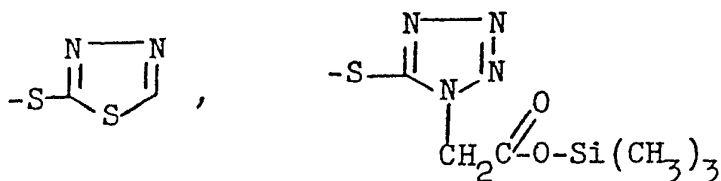
20



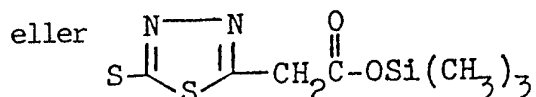
- 25 hvori A og B har de ovenfor anførte betydninger, ved at
 man sætter tør carbondioxid til en opløsning af den sily-
 lerede kerne i et vandfrit inert organisk opløsningsmid-
 del, fortrinsvis i methylenchlorid, ved en temperatur i
 intervallet fra 0° til 100°C, fortrinsvis 0° til 20°C,
 30 indtil carbonyleringsreaktionen er tilendebragt.

Foretrukne udførelsesformer af denne fremgangsmåde an-
 vender sådanne forbindelser, hvori A betegner $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$, B
 betegner chlor, methoxy eller $-\text{CH}_2\text{E}$, hvori E betegner

- 35 hydrogen, $\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$, $-\text{S}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}$, $-\text{S}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}-\text{CH}_3$,



5



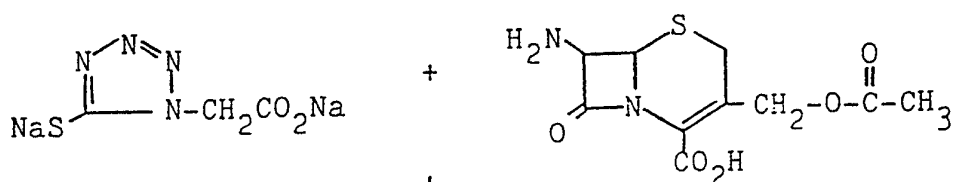
En konventionel cephalosporin som her defineret er en
 10 sådan, som tidligere har været beskrevet i patentlittera-
 turen eller den videnskabelige litteratur, herunder
 sammendrag deraf.

Fremstilling af reagenser

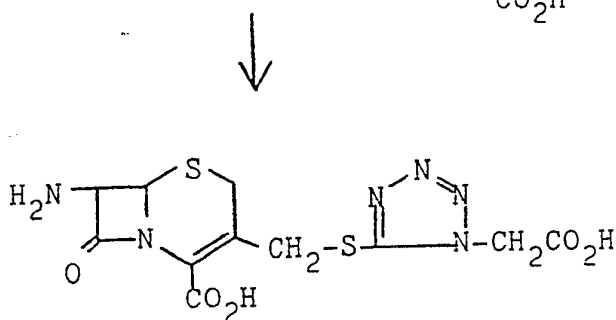
15 De følgende specifikke fremgangsmåder kan i alminde-
 lighed anvendes til fremstilling af 7-amino-3-
 heterocyclic-thiomethyl-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

a) 7-amino-3-(1-carboxymethyltetrazol-5-yl-thiome-
 thyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

20



25



30

1. I en trehalset kolbe, som er forsynet med omrører,
 temperaturregulator, termometer og nitrogentilførselsrør,
 anbringes 18 g (0,066 mol) 7-aminocephalosporansyre (som
 fortrinsvis har været omkrystalliseret ved hjælp af
 35 toluensulfonsyremetoden) og 300 ml 0,1M pH 6,4
 phosphatpuffer (20,7 g monobasisk natriumphosphat 0,1H₂O +
 8,5 g vandfri dibasisk natriumphosphat q.s. til 2 liter).

2. Under omrøring af den i trin 1 beskrevne blanding

tilsættes 1,5 g natriumbisulfit og 16 g (0,078 mol dinatrium-1-carboxymethyl-5-mercaptopotetrazol.

3. Under fortsat omrøring bobles nitrogen gennem blandingen i 10 minutter.

5 4. Under fortsat omrøring og nitrogentilførsel opvarmes opslæmningen over en 20 minutters periode til 56°C. I dette tidsrum tilsættes 6,5 g natriumbicarbonat i små portioner.

10 5. Under fortsat omrøring og nitrogentilførsel holdes temperatur af opløsningen på 56°C i 4 timer. pH-værdien bør forblive mellem 6,2 og 6,6.

6. Reaktionsblandingen afkøles på et isbad til 5°C.

7. 50 ml af en 1:1 phosphorsyre/vandopløsning sættes til blandingen eller koncentreret HCl til en pH-værdi på
15 2,0 til 3,0.

8. Produktet opsamles ved filtrering. Filterkagen vaskes med 20 ml koldt vand efterfulgt af 200 ml kold methanol.

b)

20 1. 2,72 g 7-aminocephalosporansyre og 1,16 g 5-mercpto-1-methyl-1H-tetrazol suspenderes i 14 ml vandfri acetonitril. Dernæst tilsættes 4,25 g bortrifluorid-diethylether komplekssalt og opløses deri. Opløsningen opvarmes til 50°C i 2 timer for at lade reaktionen for-
25 løbe. Reaktionsopløsningen afkøles, 14 ml vand tilsættes, og pH-værdien indstilles på 4,0 med ammoniakvand under isafkølede betingelser. De udfældede krystaller frafiltreres, vaskes med 5 ml vand og dernæst med 5 ml acetone og tørres derefter til dannelse af 3,00 g (91,5%
30 udbytte) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carboxy]syre, smeltepunkt 224-226°C, dek.

2. De følgende resultater opnås ved anvendelse af andre bortrifluoridkomplekssalte i stedet for det under 1
35 ovenfor anvendte bortrifluorid-diethylether komplekssalt:

Nr.	Bortrifluoridkompleks- salte (BF ₃ indhold, %)	Mængde	Reaktions- betingelser	Udbytte %
5. 1	Eddikesyrekomplekssalt (ca. 40%)	6,8 g	50°C, 2 timer	82,5
2	Phenolkomplekssalt (ca. 25%)	10,9 g	50°C, 2 timer	77,5
3	di-n-butyletherkompleks- salt (ca. 34%)	6,0 g	50°C, 2 timer	88,7
10 4	Eddikesyrekomplekssalt	2,4 g	0-5°C, 8 timer	90,5%

3. Anvendelse af propionitril i stedet for aceto-
15 nitril under 1 ovenfor resulterede i 87,8% udbytte.

4. Anvendelse af sulforan i stedet for acetonitril
under 1 ovenfor resulterede i 90,5%, forudsat reaktionsbe-
tingelser var 20°C, 10 timer.

5. Ved tilsætning af 1,25 ml 12N saltsyre under 1
20 ovenfor til reaktionsopløsningen, omrøring i 2 timer under
isafkølede betingelser og frafiltrering af de udfældede
krystaller, vaskning med to 5 ml portioner acetone og tør-
ring, opnåedes 3,20 g (88,0% udbytte) af hydrochloridsalt-
et af 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thio-
25 methyl]-Δ³-cephem-4-carboxylsyre, smeltepunkt 184-186°C.
dek.

c)

På samme måde som ved fremgangsmåden b ovenfor
omdannes 5-mercapto-1-carboxymethyl-1,2,3,4-tetrazol til
30 7-amino-3-[5-(1-carboxymethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiome-
thyl]-ceph-3-em-4-carboxylsyre, der smelter ved 183°C
under dekomponering.

De i de følgende eksempler anvendte syrechlorider kan
erstattes af en lang række andre syrechlorider til
35 fremstilling af konventionelle cephalosporiner. Sådanne
reaktioner er ikke begrænset til acylering af produktet i
eksempel 2.

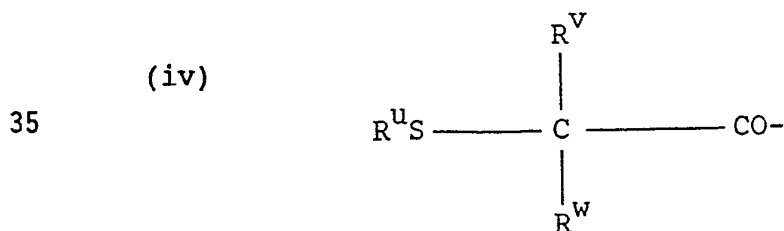
Således kan acylhalogenidet vælges til indføring af en

vilkårlig ønsket acylgruppe i 7-aminostillingen, således som det er velkendt inden for teknikken, f.eks. U.S.A. patentskrift nr. 3.741.959. Det er således muligt at indføre specifikke acylradikaler, herunder, men ikke
 5 begrænset til, de som defineres de ved følgende almene formler:

(i) $R^u C_n H_{2n} CO-$, hvor R^u betyder aryl (carboxylisk eller heterocyklisk), cycloalkyl, substitueret aryl, substitueret cycloalkyl eller en non-aromatisk eller
 10 mesoionisk heterocyklisk gruppe, og n er et helt tal fra 1 til 4. Eksempler på denne gruppe omfatter phenylacetyl, substitueret phenylacetyl, f.eks. fluorphenylacetyl, nitrophenylacetyl, aminophenylacetyl, acetoxypheylacetyl, methoxyphenylacetyl, methphenylacetyl eller hydroxyphenyl
 15 acetyl; N,N-bis-(2-chlorethyl)aminophenylpropionyl; thien-3-og -3-acetyl; 4-isoxazolyl og substitueret 4-isoxazolylacetyl; pyridylacetyl; tetrazolylacetyl eller en sydnonacetylgruppe. Den substituerede 4-isoxazolylgruppe kan være en 3-aryl-5-methylisoxazol-4-yl-gruppe, hvor
 20 arylgruppen f.eks. er phenyl eller halogenphenyl, f.eks. chlor- eller brom-phenyl. En acylgruppe af denne type er 3-o-chlorphenyl-5-methylisoxazol-4-yl-acetyl.

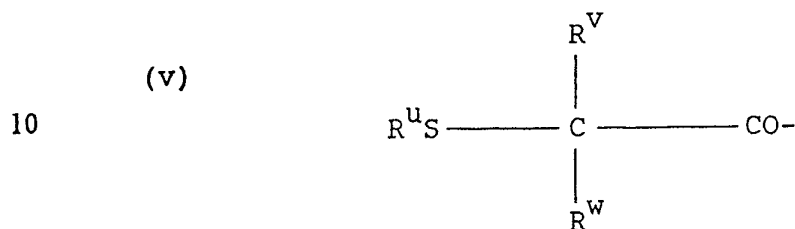
(ii) $C_n H_{2n+1} CO-$, hvor n er et helt tal fra 1 til 7. Alkylgruppen kan være ligekædet eller forgrenet og om
 25 ønsket afbrudt af et oxygen- eller svovlatom eller substitueret med f.eks. en cyanogruppe. Eksempler på sådanne grupper omfatter cyanoacetyl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl og butylthioacetyl.

(iii) $C_n H_{2n-1} CO-$, hvor n er et helt tal fra 2 til 7.
 30 Gruppen kan være ligekædet eller forgrenet og om ønsket afbrudt af et oxygen- eller svovlatom. Et eksempel på en sådan gruppe er allylthioacetyl.



hvor R^u har den under (i) anførte betydning og herudover

kan være benzyl, og R^V og R^W , som kan være ens eller forskellige, hver betegner hydrogen, phenyl, benzyl, phenethyl eller lavere alkyl. Eksempler på sådanne grupper omfatter phenoxyacetyl, 2-phenoxy-2-phenylacetyl, 2-phenoxypionyl, 2-phenoxybutyryl, benzyloxyacetyl, 2-methyl-2-phenoxypropionyl, p-cresoxyacetyl og p-methylthiophenoxyacetyl.

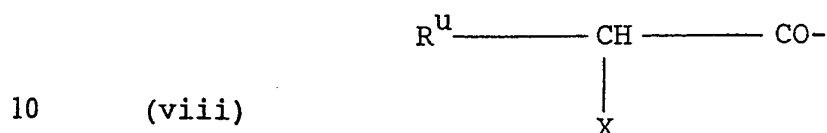


hvor R^U har den under (i) anførte betydning og herudover kan være benzyl, og R^V og R^W har de under (iv) anførte betydninger. Eksempler på sådanne grupper omfatter S-phenylthioacetyl, S-chlorphenylthioacetyl, S-fluorphenylthioacetyl, pyridylthioacetyl og S-benzylthioacetyl.

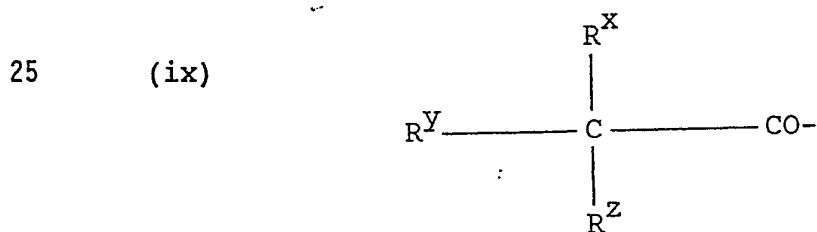
(vi) $R^U Z(CH_2)_m CO-$, hvor R^U har den under (i) anførte betydning og herudover kan være benzyl, Z er et oxygen- eller svovlatom, og m er et helt tal fra 2 til 5. Et eksempel på en sådan gruppe er S-benzylthiopropionyl.

(vii) $R^U CO-$, hvor R^U har den under (i) anførte betydning. Eksempler på sådanne grupper omfatter benzoyl, substitueret benzoyl (f.eks. aminobenzoyl), 4-isoxazolylog substitueret 4-isoxazolylylcarbonyl, cyclopentancarbonyl, sydoncarbonyl, naphthoyl og substitueret naphthoyl (f.eks. 2-ethoxynaphthoyl), quinoxalinylcarbonyl og substitueret quinoxalinylcarbonyl (f.eks. 3-carboxy-2-quinoxalinylcarbonyl). Andre mulige substituenten for benzoyl indbefatter alkyl, alkoxy, phenyl eller phenyl substitueret med carboxy, alkylamido, cycloalkylamido, allylamido, phenyl(lavere)-alkylamido, morpholinocarbonyl, pyrrolidinocarbonyl, piperidinocarbonyl, tetrahydropyridino, furfurylamido eller N-alkyl-N-anilino eller derivater deraf, og sådanne substituenten kan være i 2- eller 2- og 6-stillingerne. Eksempler på sådanne substituerede benzoylgrupper er 2,6-dimethoxybenzoyl, 2-biphenylcarbonyl, 2-methylamidobenzoyl

og 2-carboxybenzoyl. Hvor gruppen R^u betegner en substitu-
 eret 4-isoxazolylgruppe, kan substituenterne være som an-
 ført ovenfor under (i). Eksempler på sådanne 4-isoxazol-
 grupper er 3-phenyl-5-methylisoxazol-4-yl-carbonyl, 3-o-
 5 chlorphenyl-5-methylisoxazol-4-yl-carbonyl og 3-(2,6-
 dichlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl-carbonyl.



hvor R^u har den under (i) anførte betydning, og X betegner
 amino, substitueret amino (f.eks. acylamido eller en grup-
 pe opnået ved omsætning af aminogruupper og/eller gruppen
 15 eller grupperne i 7-sidekæden med et aldehyd eller en ke-
 ton, f.eks. acetone, methylethylketon eller ethylacetoace-
 tat), hydroxy, carboxy, esterificeret carboxy, triazolyl,
 tetrazolyl, cyano, halogeno, acyloxy(f.eks. formyloxy
 20 eller lavere alkanoyloxy) eller etherificeret hydroxy-
 gruppe. Eksempler på sådanne acylgrupper er α -aminophenyl-
 acetyl, α -carboxyphenylacetyl og 2,2-di-methyl-5-oxo-4-
 phenyl-1-imidazolidinyl.



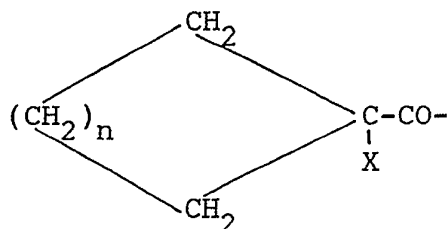
30 hvor R^X , R^Y og R^Z , som kan være ens eller forskellige,
 hver kan betegne lavere alkyl, phenyl eller substitueret
 phenyl. Et eksempel på en sådan acylgruppe er triphenyl-
 carbonyl.



hvor R^u har den under (i) anførte betydning og herudover kan være hydrogen, lavere alkyl eller halogen-substitueret lavere alkyl, og Y betegner oxygen eller svovl. Et eksempel på en sådan gruppe er $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}$.

5

(xi)



10

hvor X har den ovenfor under (viii) anførte betydning, og n er et helt tal fra 1 til 4. Et eksempel på en sådan acylgruppe er l-amino-cyclohexancarbonyl.

(xii) Aminoacyl, f.eks. $R^w\text{CH}(\text{NH}_2)$.

- 15 $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$, hvor n er et helt tal fra 1 til 10, eller NH_2 .
 $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$, hvor m er 0 eller et helt tal fra 1 til 10, og n er 0, 1 eller 2, R^w betegner et hydrogenatom eller en alkyl-, aralkyl- eller carboxygruppe eller en gruppe som defineret ovenfor under R^u , og Ar betegner en
 20 arylengruppe, f.eks. p-phenylen eller 1,4-naphthylen.
 Eksempler på sådanne grupper er anført i britisk patentskrift nr. 1.054.806. En gruppe af denne type er p-amino-phenylacetylgruppen. Andre acylgrupper af denne type indbefatter de, f.eks. δ -aminoadipoyl, der er afledt af
 25 naturligt forekommende aminosyrer og derivater deraf, f.eks. N-benzoyl- δ -aminoadipoyl.

- (xiii) Substituerede glyoxylylgrupper med formlen $R^y\text{CO}, \text{CO}-$, hvor R^y betegner en alifatisk, en aralifatisk eller en aromatisk gruppe, f.eks. en thienylgruppe, en
 30 phenylgruppe eller en mono-, di- eller tri-substitueret phenylgruppe, hvor substituenterne f.eks. er et eller flere halogenatomer (F, Cl, Br eller I), methoxygrupper, methylgrupper eller aminogru-
 pper eller en kondenseret benzenring.

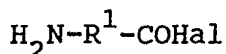
- 35 Når acylgruppen, som skal indføres, indeholder en aminogruppe, kan det være nødvendigt at beskytte denne under de forskellige reaktionsstadier. Den beskyttende gruppe er hensigtsmæssigt en, som kan fjernes ved hydro-

lyse uden at påvirke resten af molekylet, især lactam- og 7-amido-bindingerne. Den amin-beskyttende gruppe og den esterificerende gruppe i 4-COOH-stillingen kan fjernes under anvendelse af samme reagens. En fordelagtig fremgangsmåde består i at fjerne begge grupper i det sidste trin i sekvensen. Beskyttede amin-grupper omfatter urethan, arylmethyl (f.eks. trityl)-amino, arylmethylen-amino, sulphenylamino eller enamino-typer. Enamin-blokerende grupper er særligt værdifulde i tilfælde af o-amino-methylphenyleddikesyre. Sådanne grupper kan i almindelighed fjernes ved hjælp af et eller flere reagenser udvalgt blandt fortyndede mineralsyrer, f.eks. fortyndet saltsyre, koncentrerede organiske syrer, f.eks. koncentreret eddikesyre, trifluoreddikesyre og flydende hydrogenbromid ved meget lave temperaturer, f.eks. -80°C . En hensigtsmæssig beskyttende gruppe er t-butoxycarbonylgruppen, der let fjernes ved hydrolyse med fortyndet mineralsyre, f.eks. fortyndet saltsyre, eller fortrinsvis med en stærk organisk syre (f.eks. myresyre eller trifluoreddikesyre), f.eks. ved en temperatur på $0-40^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis ved stuetemperatur ($15-25^{\circ}\text{C}$). En anden hensigtsmæssig beskyttende gruppe er 2,2,2-trichlorethoxycarbonylgruppen, der kan fraspaltes med et middel, såsom zink/eddikesyre, zink/myresyre, zink/lavere alkoholer eller zink/pyridin.

NH_2 -gruppen kan også beskyttes som NH_3^+ ved anvendelse af aminosyrehalogenidet som et syreadditionssalt under betingelser, hvor aminogruppen forbliver protoniseret.

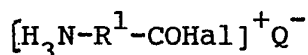
Den til dannelse af syreadditionssaltet anvendte syre er fortrinsvis en syre med en pK_a -værdi (i vand ved 25°C) på $>X+1$, hvor X er pK_a -værdien (i vand ved 25°C) af aminosyrens carboxygrupper. Syren er fortrinsvis monovalent. I praksis vil syren HQ (se nedenfor) i almindelighed have en $\text{pK}_a < 3$, fortrinsvis < 1 .

Særligt fordelagtige resultater har vist sig at blive opnået med fremgangsmåden ifølge opfindelsen, når syrehalogenidet er et salt af et aminosyrehalogenid. Aminosyrehalogenider har formlen



hvor R^1 betyder en divalent organisk gruppe, og Hal betyder chlorid eller bromid. Salte af sådanne aminosyre-halogenider har formlen

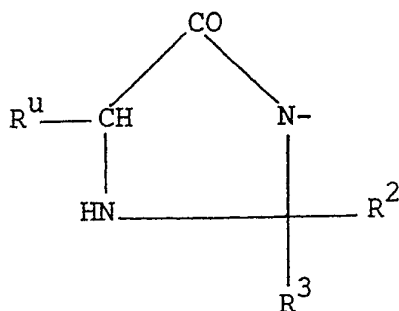
5



hvor R^1 og Hal har de ovenfor anførte betydninger, og Q^- betyder anionen af syren, idet HQ har en pK_a som defineret
 10 ovenfor. Syren HQ er fortrinsvis en stærk mineralsyre, som f.eks. en hydrohalogenidsyre, såsom saltsyre eller hydrogenbromidsyre. Et vigtigt aminosyrehalogenid er, på grund af de værdifulde cephemantibiotika, som indeholder den deraf afledte gruppe, D-N-(α -chlorcarbonyl- α -phenyl)-me-
 15 thylammoniumchlorid, D-[PhCH(NH₃)COCl]⁺Cl⁻, der her af nemheds grunde omtales som D- α -phenylglycylchlorid,hydrochlorid.

Cephalosporinforbindelser, som opnås ved hjælp af fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, og som
 20 har en acylamidogruppe $\text{R}^u\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CONH}-$, hvor R^u har den ovenfor anførte betydning, kan omsættes med en keton $\text{R}^2.\text{R}^3\text{CO}$, hvor R^2 og R^3 betyder lavere alkylgrupper (C1-C4), til dannelselse af forbindelser, som antages at indeholde gruppen:

25



30

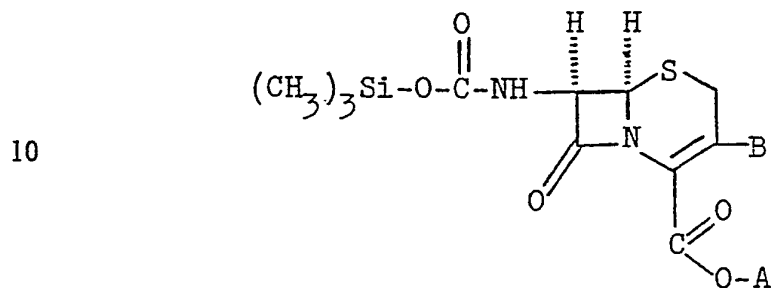
Forbindelser af denne type omfatter hetasporin og hetacephalexin.

Inden for rammerne heraf falder endvidere de acyl-
 35 grupper, som er anført i U.S.A. patentskrift nr. 4.013.648, spalte 7-20 inklusive, som betragtes som en del af den foreliggende beskrivelse.

Når acyleringsprocessen ifølge den foreliggende

opfindelse anvendes til fremstilling af cephalosporiner, isoleres slutprodukterne og renses i henhold til konventionelle metoder, som er velkendte inden for teknikken.

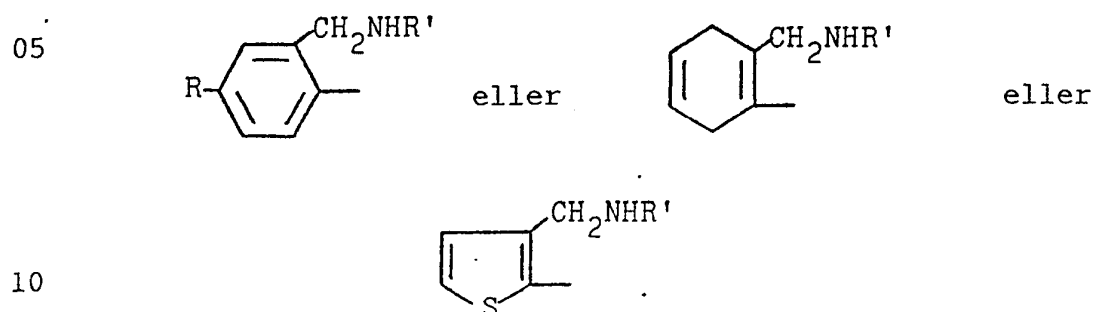
Foretrukne acylchlorider, som ifølge opfindelsen kan
5 anvendes til acylering af en forbindelse med formlen



15

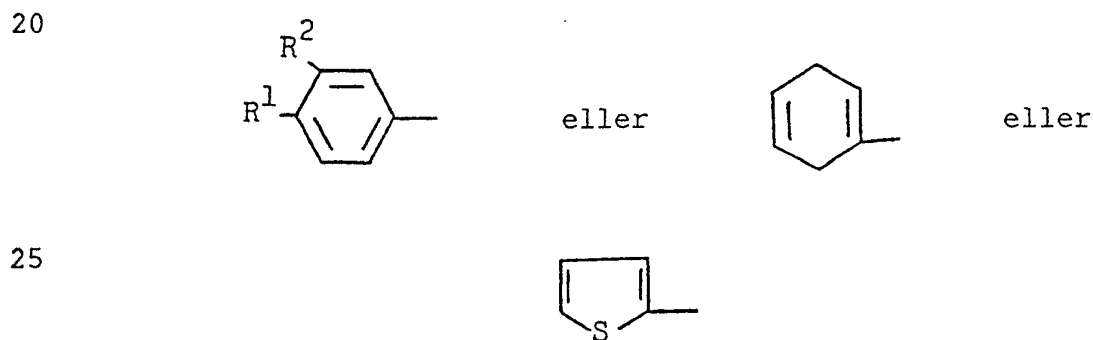
hvor A og B har de ovenfor anførte betydninger, omfatter følgende:

a) $A-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$, hvori A betyder

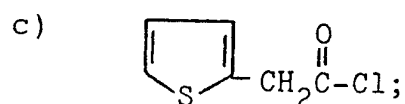


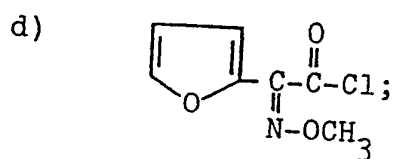
hvor R betyder hydrogen, hydroxy eller methoxy, og R' betyder hydrogen eller methyl, og aminogruppen er blokeret, om ønsket, ved hjælp af konventionelle blokerende grupper, herunder specielt ved protonisering,

b) $B-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}, \text{HCl}$, hvori B betegner

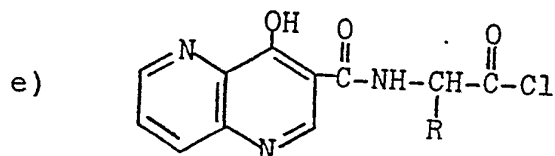


hvor R^1 betyder hydrogen, hydroxy eller acetoxy, og R^2 betyder hydrogen, chlor eller hydroxy, hvor R^1 er hydroxy, og R^2 betyder hydrogen, når R^1 er hydrogen eller acetoxy.





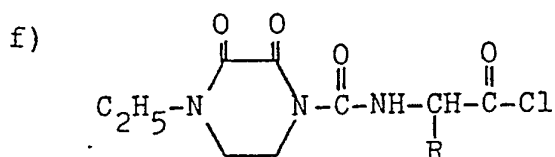
05



10

hvor R betyder phenyl, 4-hydroxyphenyl, 3,4-dihydroxyphenyl eller cyclohexa-1,4-dien-1-yl,

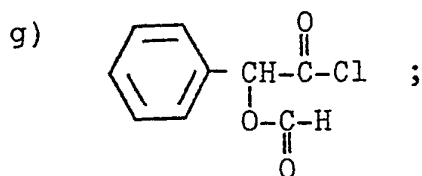
15



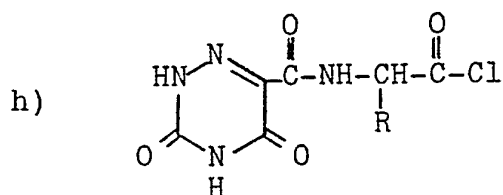
20

hvor R betyder phenyl, 4-hydroxyphenyl, 3,4-dihydroxyphenyl eller cyclohexa-1,4-dien-1-yl,

25

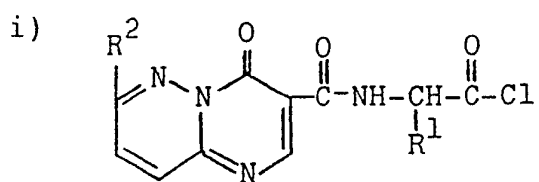


30



35

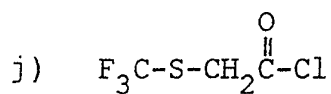
hvor R betyder phenyl, 4-hydroxyphenyl, 3,4-dihydroxyphenyl eller cyclohexadien-1-yl,



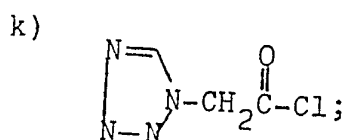
05

hvor R^1 betyder phenyl, 4-hydroxyphenyl, 3,4-dihydroxyphenyl eller cyclohexadien-1-yl, og R^2 betyder hydrogen eller hydroxy,

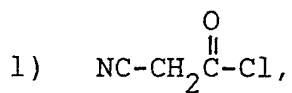
10



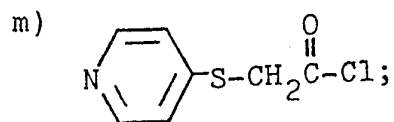
15



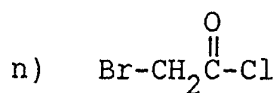
20



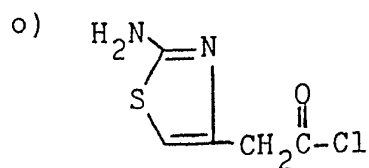
25

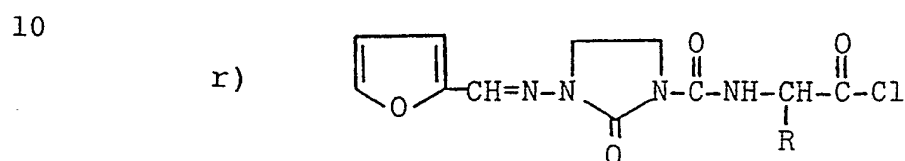
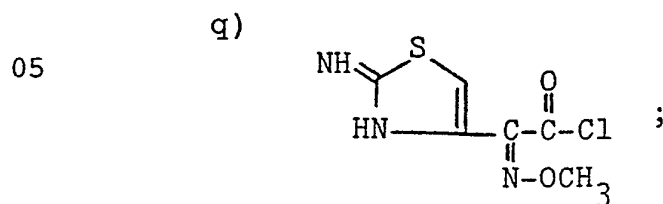
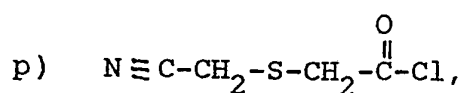


30

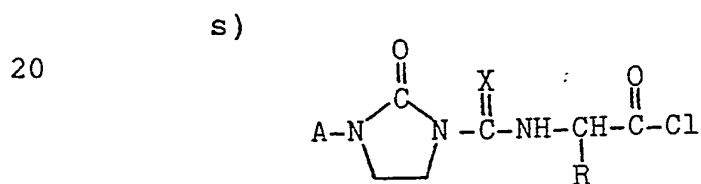


35

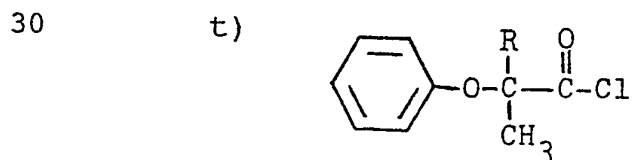




hvor R betyder phenyl, 4-hydroxyphenyl, 3,4-dihydroxyphenyl eller cyclohexadien-1-yl,

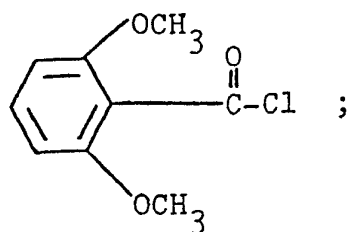


hvor A betegner hydrogen eller alkyl med 1 til 4 carbonatomer eller CH_3SO_2 , X betegner oxygen eller svovl, og R betegner phenyl, 4-hydroxyphenyl, 3,4-dihydroxyphenyl eller cyclohexa-1,4-dien-1-yl,



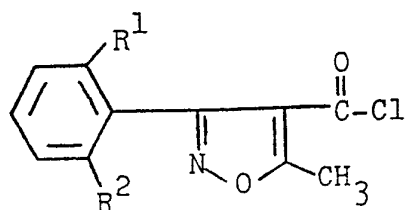
hvor R betyder hydrogen eller methyl,

u)



05

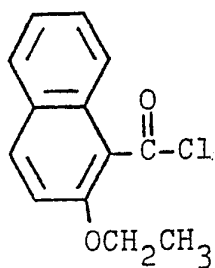
v)



10

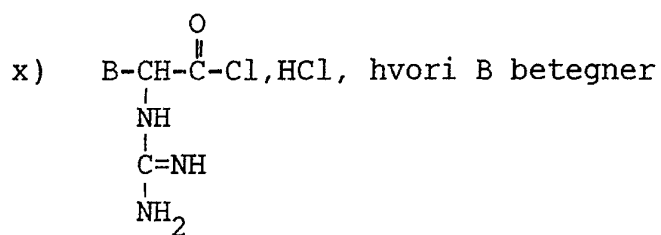
15 hvori hver af R^1 og R^2 betyder hydrogen, chlor eller fluor.

w)

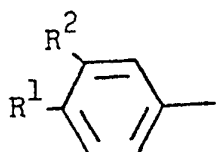


20

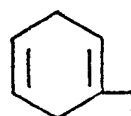
25



30

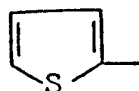


eller



eller

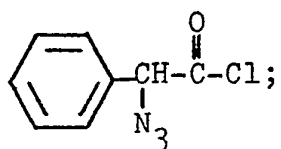
35



hvor R^1 betyder hydrogen, hydroxy eller acetoxy, og R^2 betyder hydrogen, chlor eller hydroxy, når R^1 er hydroxy, og R^2 betyder hydrogen, når R^1 er hydrogen eller acetoxy,

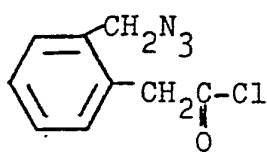
05

y)



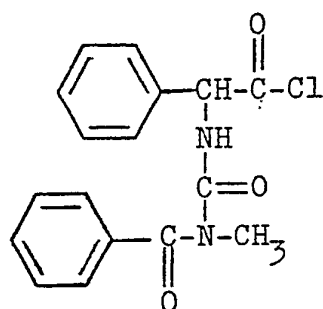
10

z)



15

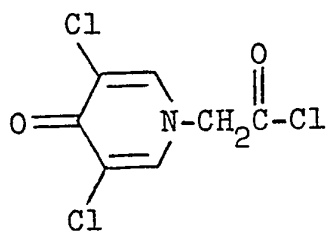
aa)



20

25

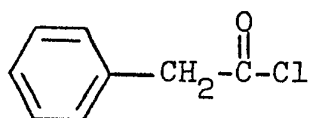
bb)



30

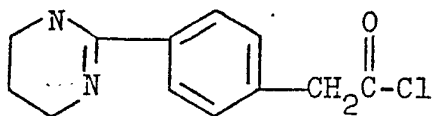
35

cc)



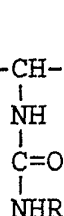
05

dd)



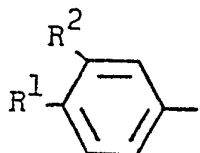
10

ee) B-CH-C(=O)Cl, hvori B betegner

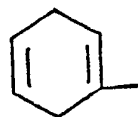


15

20

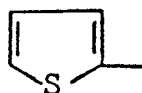


eller



eller

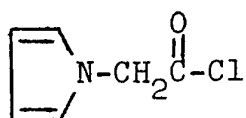
25



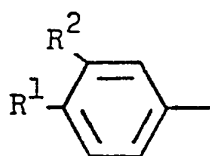
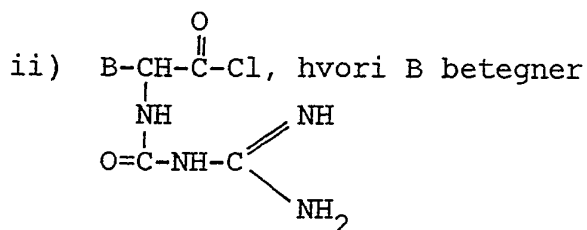
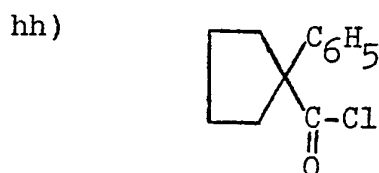
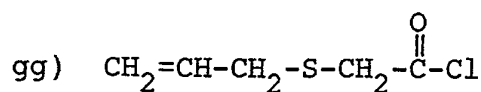
30

hvori R^1 betegner hydrogen, hydroxy eller acetoxy, og R^2 betegner hydrogen, chlor eller hydroxy, når R^1 er hydroxy, og R^2 betegner hydrogen, når R^1 er hydrogen eller acetoxy, og R betegner hydrogen eller cyanomethyl,

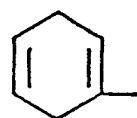
ff)



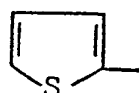
35



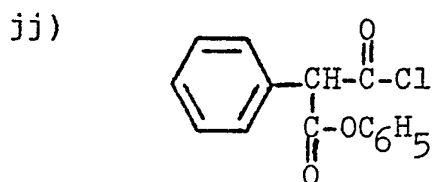
eller



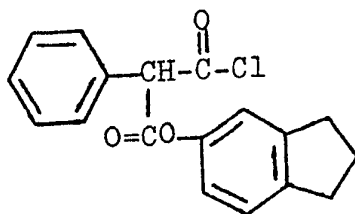
eller



hvori R^1 betegner hydrogen, hydroxy eller acetoxy, og R^2 betegner hydrogen, chlor eller hydroxy, når R^1 er hydroxy, og R^2 betegner hydrogen, når R^1 er hydrogen eller acetoxy,

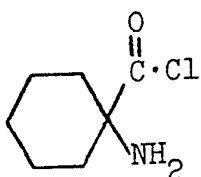


kk)



05

11)

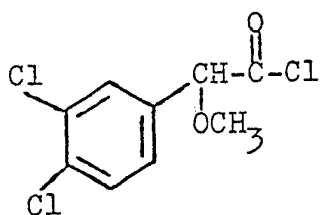


10

15

og aminogruppen er blokeret, om ønsket, ved konventionelle blokerende grupper, herunder især ved protonisering,

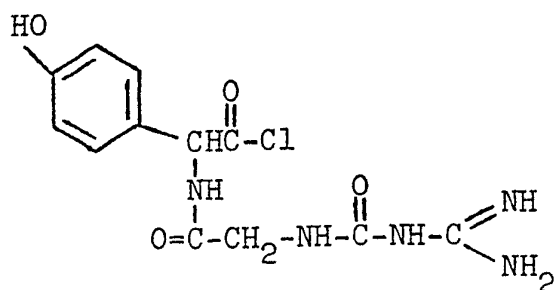
mm)



20

25

nn)

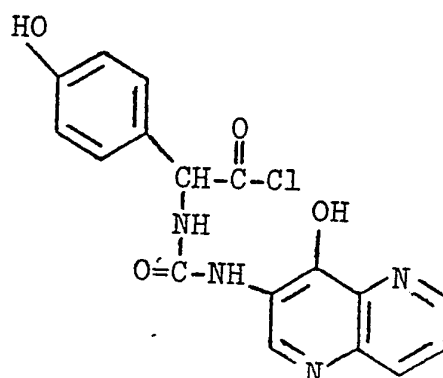


30

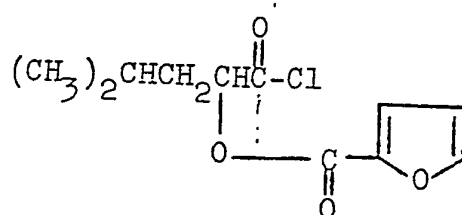
35

24

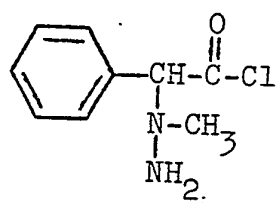
oo)



pp)

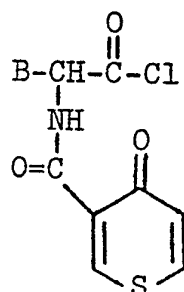


qq)



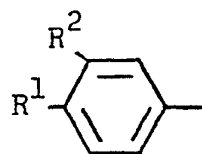
som hydrochloridet, om ønsket,

rr)

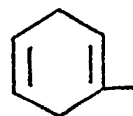


hvor B betegner

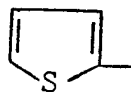
05



eller



eller

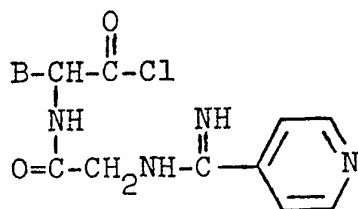


10

hvor R^1 betegner hydrogen, hydroxy eller acetoxy, og R^2 betegner hydrogen, chlor eller hydroxy, når R^1 er hydroxy, og R^2 betegner hydrogen, når R^1 er hydrogen eller acetoxy,

15

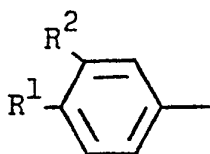
ss)



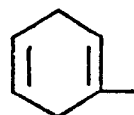
20

hvor B betegner

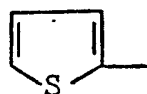
25



eller



eller

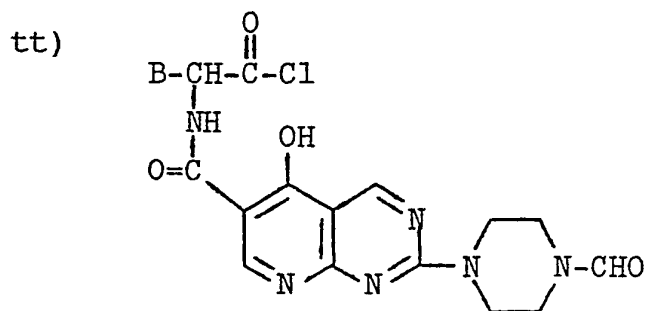


30

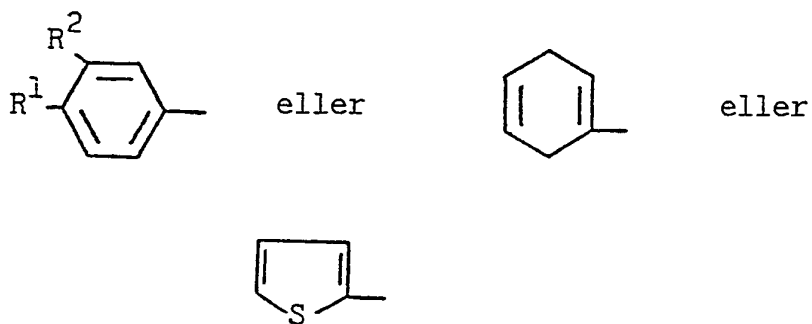
hvor R^1 betegner hydrogen, hydroxy eller acetoxy, og R^2 betegner hydrogen, chlor eller hydroxy, når R^1 er hydroxy, og R^2 betegner hydrogen, når R^1 er hydrogen eller acetoxy,

35

26

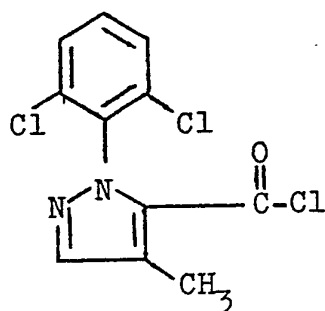


10 hvori B betegner



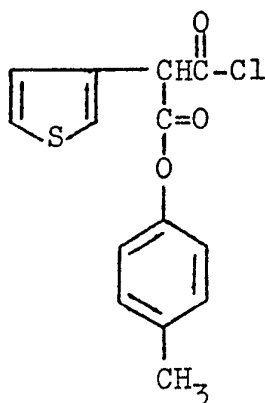
20 hvori R^1 betegner hydrogen, hydroxy eller acetoxy, og R^2 betegner hydrogen, chlor eller hydroxy, når R^1 er hydroxy, og R^2 betegner hydrogen, når R^1 er hydrogen eller acetoxy,

25 uu)



35

vv)



05

10

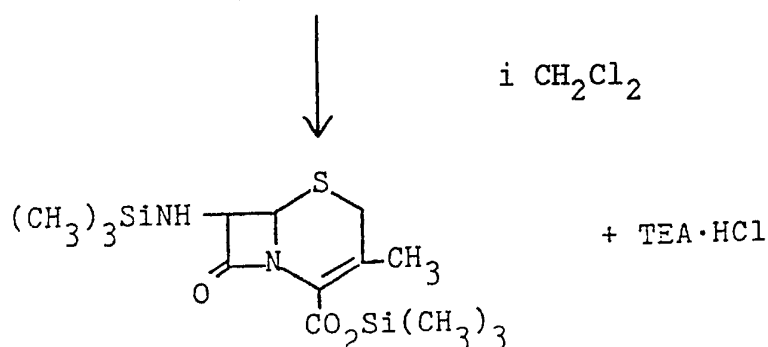
Syrechlorider fremstilles normalt under kraftige betingelser, såsom ved behandling af syren under tilbagesvaling med thionylchlorid, men de kan, når følsomme grupper er tilstede, herunder følsomme blokerende grupper, fremstilles under praktisk taget neutrale betingelser ved omsætning af et salt af syren med oxalylchlorid.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler svarende til følgende reaktionsforløb:

7-ADCA (7-aminodesacetoxycephalosporansyre; også her kaldet 7-aminodecephalosporansyre)
 + TEA (triethylamin)
 + TMCS (trimethylchlorsilan)

25

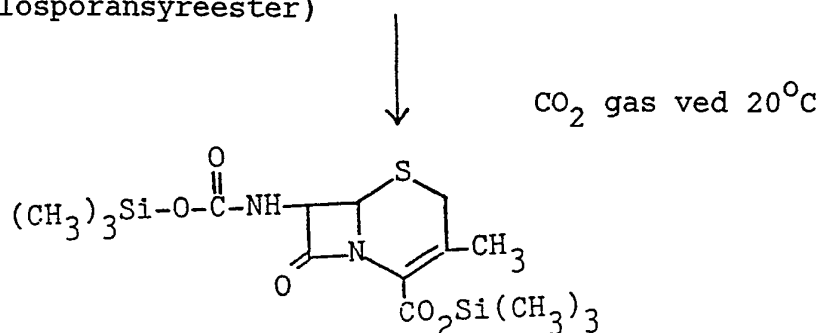
30



35

(i det efterfølgende kaldet bis-trimethylsilyl-7-aminode-
cephalosporansyreester)

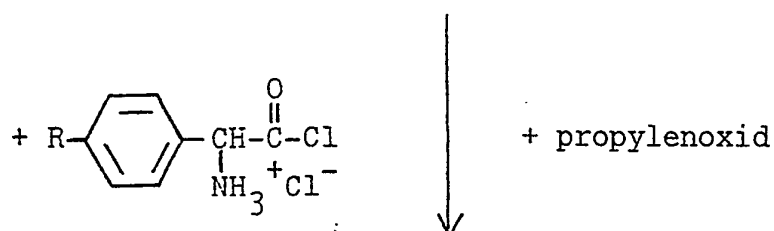
05



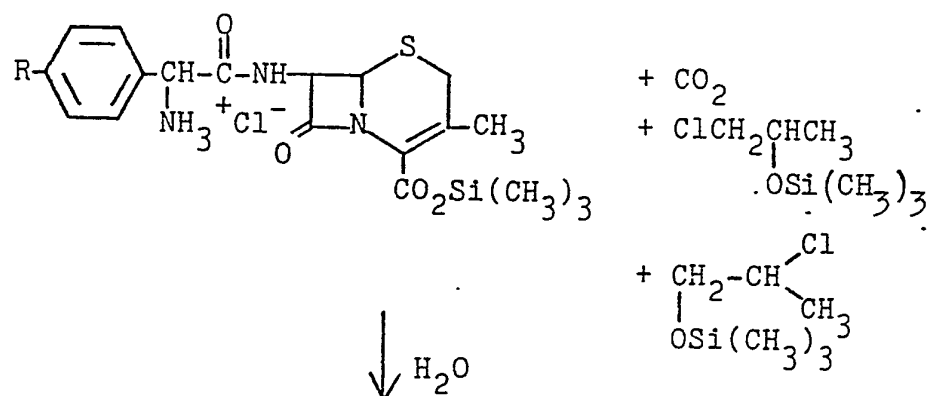
10

(i det efterfølgende kaldet trimethylsilyloxycarbonyl-7-
aminodecephalosporansyre-TMS-ester)

15

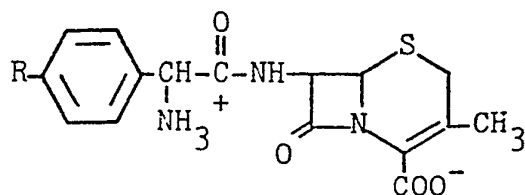


20



25

30



35

R = H for cephalixin

R = HO- for cefadroxil

Eksempel 1Fremstilling af bis-trimethylsilyl-7-aminodecephalosporansyreester

En suspension af 7-ADCA (også kaldet 7-aminodesacetoxycephalosporansyre eller 7-aminodecephalosporansyre) (10 g, 46,68 mmol) i tør methylenchlorid (100 ml) behandles med trimethylchlorsilan (11,8 g, 13,7 ml, 108 mmol) (TMCS) efterfulgt af triethylamin (10,86 g, 14,4 ml, 107 mmol) (TEA) dråbevis i løbet af 30 minutter. Reaktionsblandingen analyseredes dernæst for fuldstændig silylering ved NMR analyse. NMR indicerede et integralforhold mellem $-\text{CO}_2\text{SiMe}_3$ og 7-NHSiMe_3 på 468:462. Der opnåedes således 100% omdannelse.

15 Eksempel 2Fremstilling af trimethylsilyloxycarbonyl-7-aminodecephalosporansyre-TMS-ester

Reaktionsblandingen af bis-trimethylsilyl-7-aminodecephalosporansyreester forgassedes dernæst med carbondioxid ved 25°C i 4 timer under omrøring og analyseredes for fuldstændig carbonylering ved NMR. Der opnåedes 95% omdannelse.

Eksempel 325 Fremstilling af 7(D- α -amino-p-hydroxyphenylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre (Cefadroxil) DMF kompleks fra trimethylsilyloxycarbonyl-7-aminodecephalosporansyre-TMS-ester

Trimethylsilyloxycarbonyl-7-aminodecephalosporansyre-TMS-blanding (46,68 mmol) indeholdende triethylamin HCl omrørtes og afkøledes til 5°C. Opslæmningen behandledes med propylenoxid (3,7 ml, 52,7 mmol). D-(-)-2-(4'-hydroxyphenyl)glycylchlorid HCl hemidioxan opløsningsmiddel (13,7 g, 48,7 mmol) i fem portioner tilsattes ved 5°C i løbet af 3 timer under god omrøring. Blandingen omrørtes yderligere ved 5°C i 2 timer. Intet fast syrechlorid blev tilbage i reaktionsblandingen. Den endelige acylerings-

blanding behandledes med methanol (5 ml) efterfulgt af isvand (60 ml). pH-værdien indstilledes til 2,3 med triethylamin, medens temperaturen holdtes på 5°C. Den vandige fase fraskiltes, poleringsfiltreredes på et filter, 05 der forud var belagt med diatoméjord ("Dicalite") og vaskedes med vand (15 ml). Filtratet og vaskevæsken indstilledes til pH-værdi 4,5 med triethylamin og isopropanol (100 ml), og N,N-dimethylformamid (220 ml) tilsattes. Blandingen podedes med 10 mg cefadroxil-DMF-kompleks og 10 fik lov til at krystallisere ved 25°C i 7 timer under kraftig omrøring. Produktet opsamledes og vaskedes med dimethylformamid (DMF; 20 ml) og acetone (2 x 20 ml), og der opnåedes 11,51 g hvidt krystallinsk cefadroxil-DMF-kompleks i et udbytte på 55,96%. NMR og IR var identiske 15 med en standardprøve. NMR viste 1,9 mol DMF pr. mol cefadroxil.

Eksempel 4

Fremstilling af 7-(D- α -amino- α -phenylacetamido)-3-methyl-20 -3-cephem-4-carboxylsyre (cephalexin)

Trimethylsilyloxycarbonyl-7-aminodecephalosporansyre-TMS-ester (46,68 mmol) indeholdende triethylamin HCl omrørtes og afkøledes til 5°C. Opslæmningen behandledes med propylenoxid (3,7 ml, 52,7 mmol). D-(-)-phenylglycylchlorid HCl (10,2 g, 47,5 mmol) tilsattes i fem portioner ved 25 5°C i løbet af 5 timer under god omrøring. Blandingen omrørtes yderligere i 2 timer ved 5°C. Tyndtlagskromatografi (TLC) viste ufuldstændig acylering. Reaktionsblandingen opvarmedes derpå til 25°C og omrørtes i 1 time. Den endelige acyleringsblanding med behandledes med vand (50 ml). 30 pH-værdien indstilledes til 1,4 under omrøring ved 25°C i 20 minutter. Den vandige fase fraskiltes, poleringsfiltreredes med diatoméjord ("Dicalite"), og filterkagen vaskedes med vand (15 ml). DMF (10 ml) sattes til den rige, 35 polerede vandige portion. Den vandige opløsning opvarmedes derefter til 60-63°C og behandledes med triethylamin (11 ml) i løbet af 15 minutter til opretholdelse af pH-

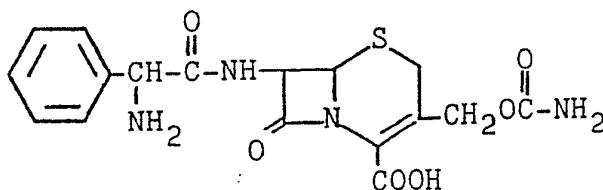
-værdien på 4,0. Den således fremstilledes krystallinske opslæmning omrørtes derpå ved 5-10°C i 1 time. Produktet opsamledes ved filtrering og vaskedes med vand (10 ml) og 15 ml isopropanol-vandblanding (4:1). 4,40 g cephalalexin, H₂O opnåedes således. NMR og IR var sammenlignelige med standardreferencen.

Eksempel 5

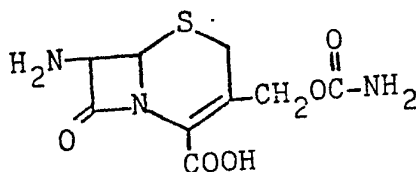
Cephaloglycin fremstilledes ved at følge fremgangsmåderne 1, 2 og 3, idet den deri anvendte 7-aminodecephalosporansyre (7-ADCA) erstattedes af en ækvimolær vægtmængde 7-aminocephalosporansyre (7-ACA).

Eksempel 6

Cephalosporinen med formlen



fremstilledes ved at følge fremgangsmåderne ifølge eksempel 1, 2 og 3, idet den deri anvendte 7-ADCA erstattedes af en ækvimolær vægtmængde af forbindelsen med formlen

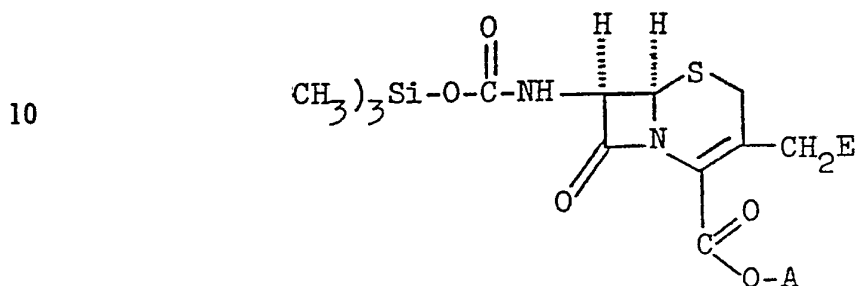


Eksempel 7

Cephalotin fremstilledes ved at følge fremgangsmåden i eksempel 5, bortset fra at det deri anvendte 2-phenylglycylchlorid, hydrochlorid erstattedes af en ækvimolær vægtmængde 2-thienylacetylchlorid.

Eksempel 8

Omsætning i henhold til de foregående fremgangsmåder
 5 af en forbindelse med formlen



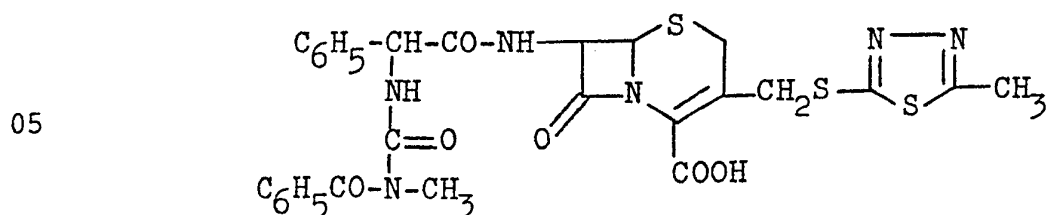
hvor

A er $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ eller en let spaltelig ester-beskyttende gruppe, og

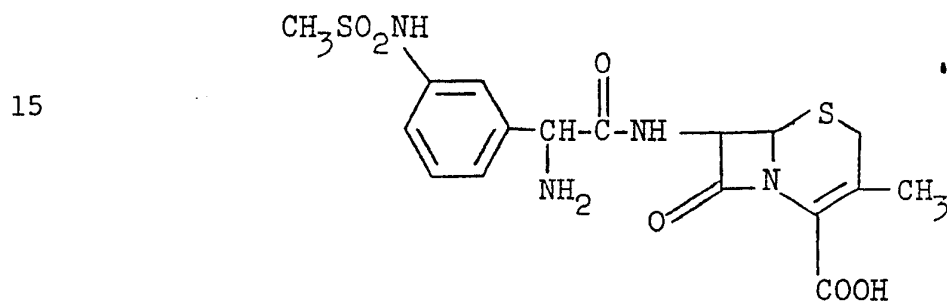
20

E betegner hydrogen, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2$ eller $-\text{S}-\text{Z}$, hvori Z er en triazol-, tetrazol-, oxadiazol- eller thiadiazol-ring, hvilken heterocyklisk ring eventuelt er substitueret
 25 med en eller to substituenten, udvalgt fra gruppen bestående af halogen, Cl-C4 alkyl, Cl-C4 alkoxy, cyano, nitro, C3-C4 cycloalkyl, C2-C4 alkenyl, trifluormethyl, Cl-C4 alkylthio, di(Cl-C4 alkyl)amino, phenyl, benzyl, alkoxyalkyl med indtil 4 carbonatomer, $-\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$ og $-(\text{CH}_2)_n\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$, hvori n betegner 1, 2 eller 3, hvilket
 30 svovlatom i $-\text{S}-\text{Z}$ er bundet til et carbonatom i den heterocykliske ring Z, med det passende syrechlorid eller syrechlorid,hydrochlorid, hvilket reagens indeholder blokerende grupper efter behov, efterfulgt af fjernelse af
 35 eventuelle blokerende grupper, indbefattet A, hvis fjernelse er ønskelig, giver følgende forbindelser:

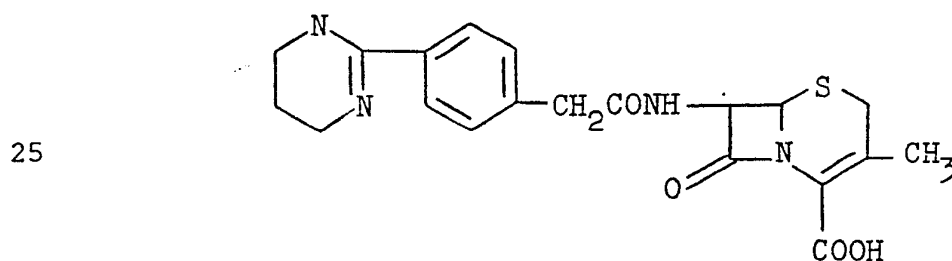
BRL-16931 med formelen



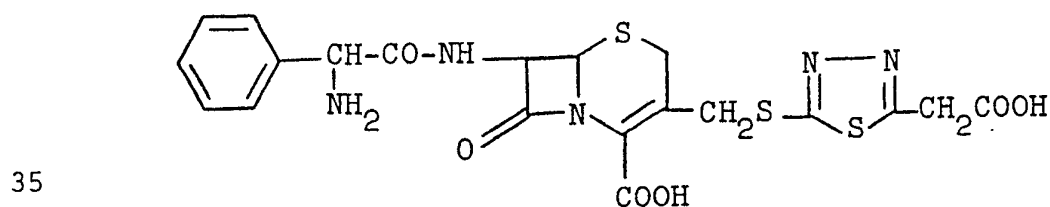
10 cephacetril, cefaparol, cefatrizin, cefazaflur, cefazedon, ceforanid, ceftezol, cefuroxim, cephalothin, cephanon, cefaloram, cephapirin, cephradine, cefaclor, FR-10612 med formelen



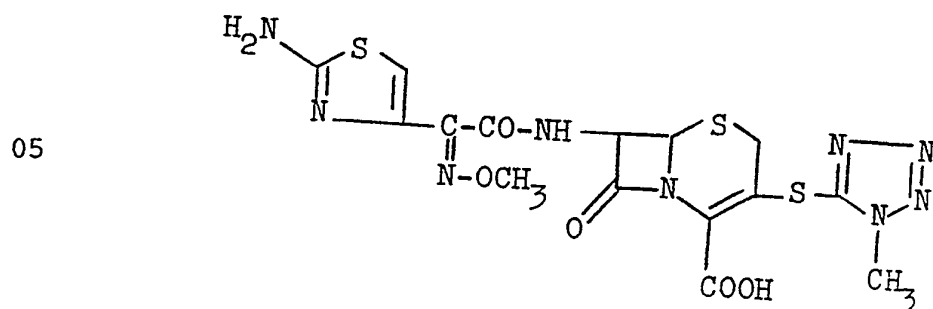
20 HR-580 med formelen



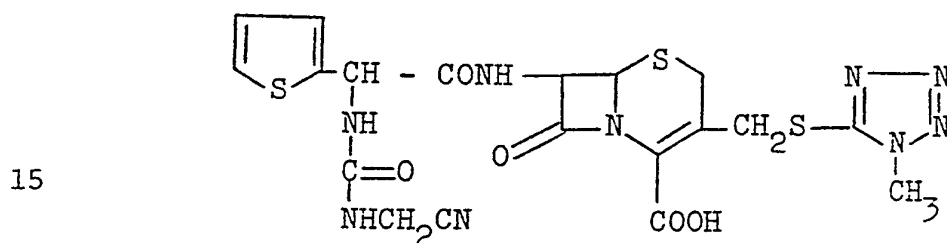
30 cefotaxim, PC-518 med formelen



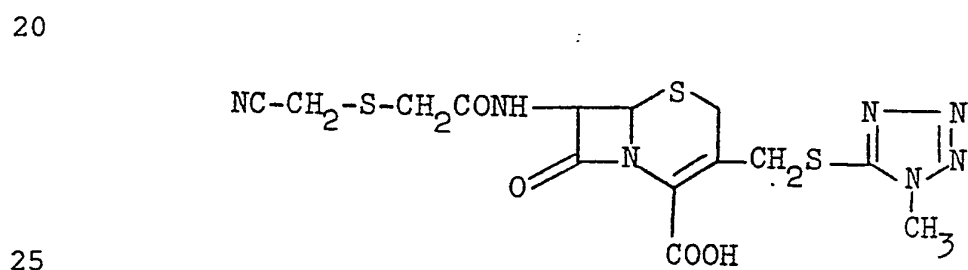
SCE-1365 med formelen



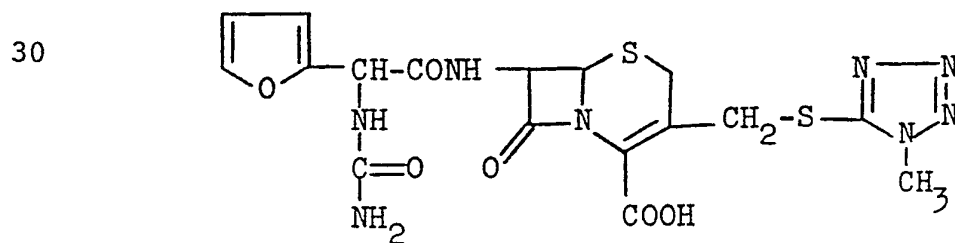
10 sigmacef (ST-21), SQ-14448 med formelen



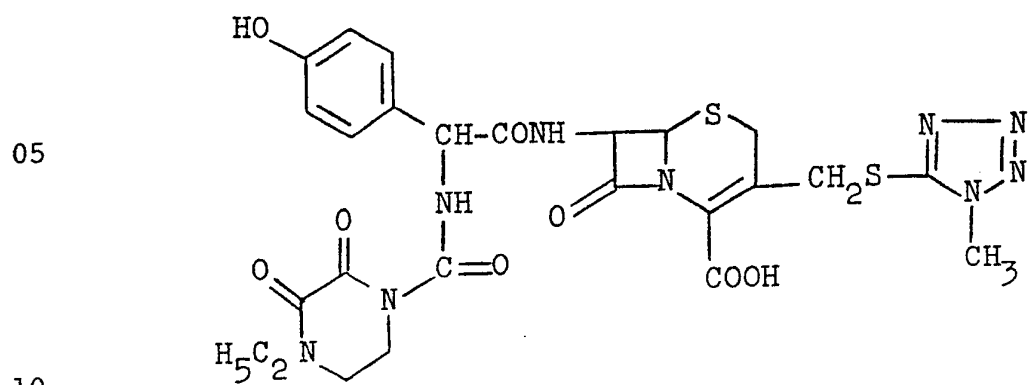
SQ-67590 med formelen



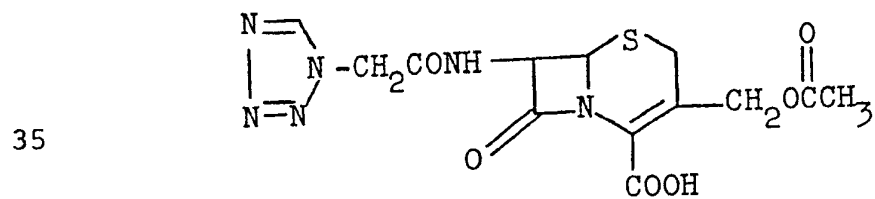
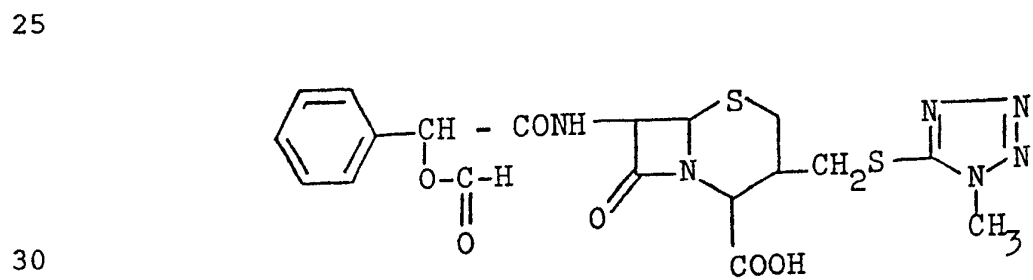
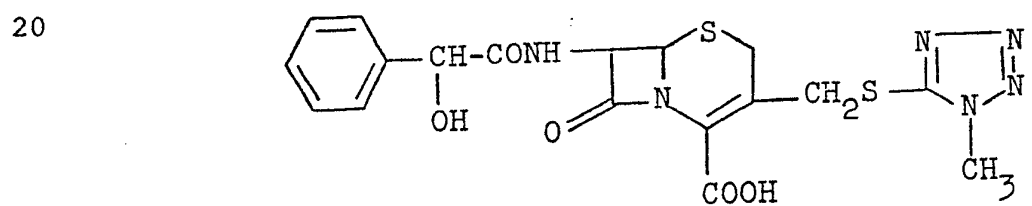
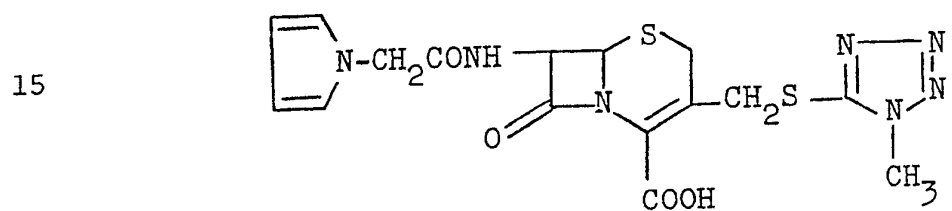
SQ-69613 med L- (S) konfigurationen og formelen



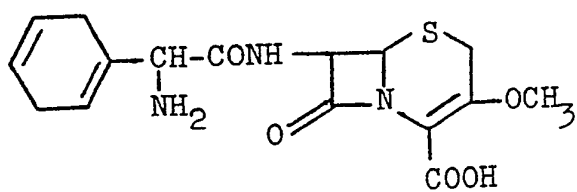
T-1551 med formelen



forbindelsen med formelen



og



05

10

15

20

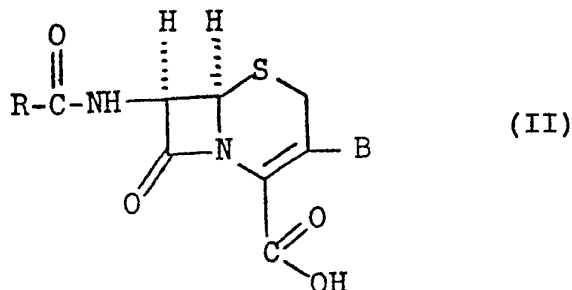
25

30

35

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af en konventionel cephalosporin med formelen



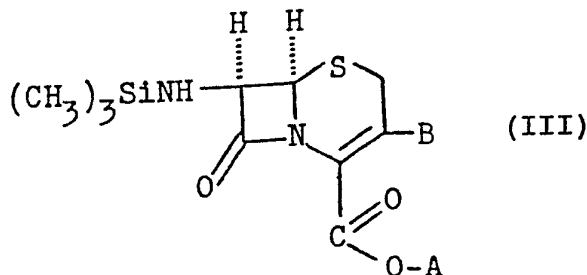
hvor

15 $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ betegner remanensen efter fjernelse af hydroxylgruppen af en organisk carboxylsyre indeholdende fra 2 til 20 carbonatomer, og B betegner chlor, methoxy eller $-\text{CH}_2\text{E}$, hvor

20 E betegner hydrogen, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ eller $-\text{S}-\text{Z}$, hvor Z er en triazol-, tetrazol-, oxadiazol- eller thiadiazolring, hvilken heterocyklisk ring eventuelt er substitueret med en eller to substituent, udvalgt fra gruppen bestående af halogen, Cl-C4 alkyl, Cl-C4 alkoxy, cyano, nitro, C3-C4 cycloalkyl, C2-C4 alkenyl, trifluor-

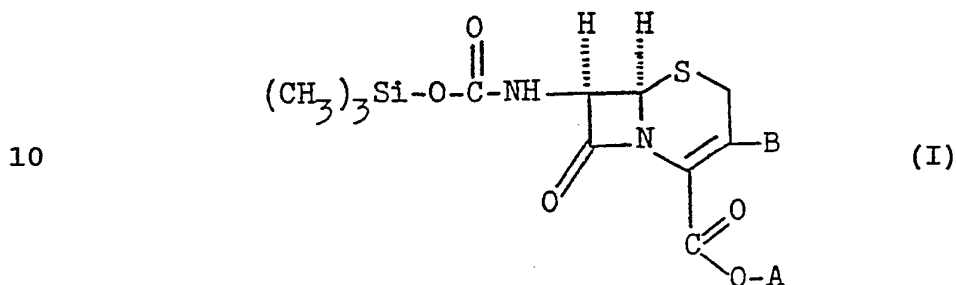
25 methyl, Cl-C4 alkylthio, di(Cl-C4 alkyl)amino, phenyl, benzyl, alkoxyalkyl med indtil 4 carbonatomer, $-\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$ og $-(\text{CH}_2)_n\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$, hvor n betegner 1, 2 eller 3, hvilket svovlatom i $-\text{S}-\text{Z}$ er bundet til et carbonatom i den heterocykliske ring Z,

30 ved hvilken fremgangsmåde man i rækkefølge med syrechloridet af den organiske carboxylsyre acylerer en silyleret kerne med formelen



hvor A betegner $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$, eller en let fraspaltelig ester-beskyttende gruppe, og B har den ovenfor anførte betydning, og dernæst omdanner gruppen A til hydrogen, kendet ved, at man før acylering omdanner

5 den silylerede kerne til en forbindelse med formlen



15 hvor A og B har de ovenfor anførte betydninger, ved at man sætter tør carbondioxid til en opløsning af den silylerede kerne i et vandfrit inert organisk opløsningsmiddel ved en temperatur i intervallet fra 0° til 100°C , indtil carbonyleringsreaktionen er afsluttet.

20

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af en konventionel cephalosporin, hvor

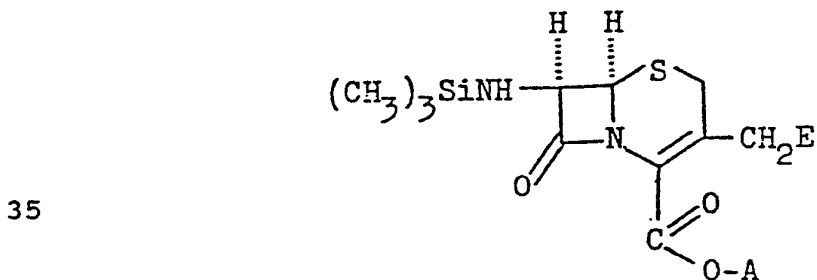
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ betegner resten af en organisk carboxylsyre inde-

25 holdende fra 2 til 20 carbonatomer efter fjernelse af hydroxylgruppen, og

E betegner hydrogen,

ved hvilken fremgangsmåde man i rækkefølge med syrechloridet af den organiske carboxylsyre acylerer en sily-

30 leret kerne med formlen

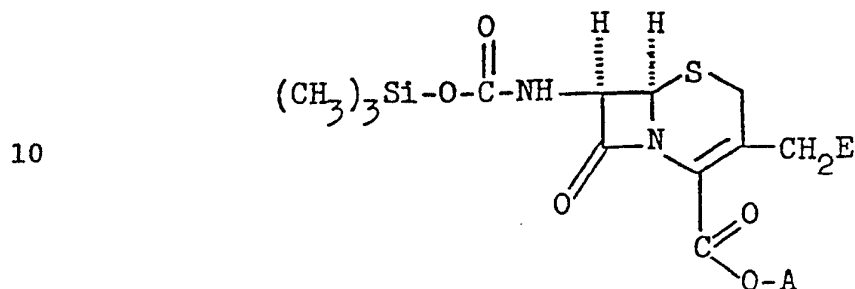


hvor

A betegner $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$, og

E betegner hydrogen, og dernæst omdanner gruppen A til hydrogen, k e n d e t e g n e t ved, at man før acylering

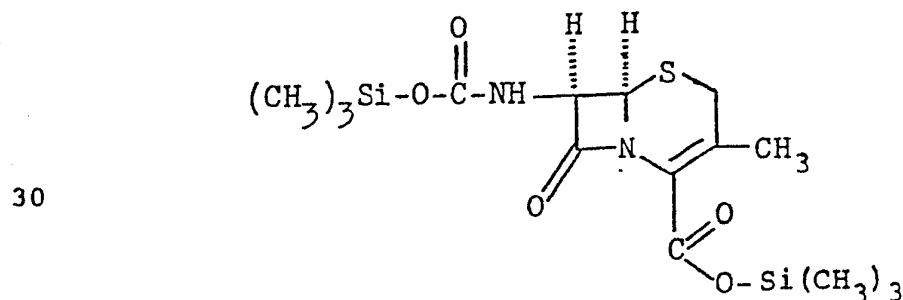
5 omdanner den silylerede kerne til en forbindelse med formelen



15

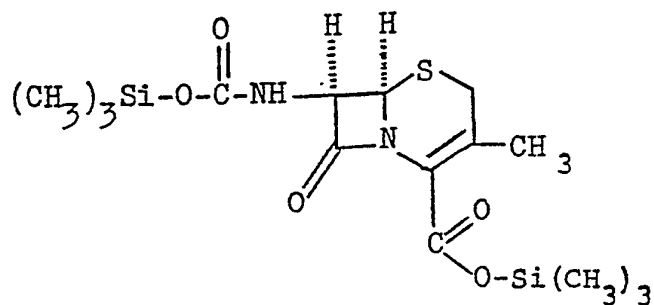
hvor A og E har de ovenfor anførte betydninger, ved at man sætter tør carbondioxid til en opløsning af den silylerede kerne i et vandfrit inert organisk opløsningsmiddel
20 ved en temperatur i intervallet fra 0° til 100°C , indtil carbonyleringsreaktionen er afsluttet.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2 til fremstilling af cephalalexin, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en
25 forbindelse med formelen



35 i et vandfrit inert organisk opløsningsmiddel med omtrentlig en ækvimolær vægtmængde D-(-)-2-phenylglycylchlorid,-hydrochlorid.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 2 til fremstilling af cefadroxyl, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en forbindelse med formlen



i et vandfrit inert organisk opløsningsmiddel med omtrent-
15 lig en ækvimolær vægtmængde D-(-)-2-p-hydroxyphenylglycyl-
chlorid,-hydrochlorid.