

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 157298 B

(21) Patentansøgning nr.: 2914/80
(22) Indleveringsdag: 04 jul 1980
(41) Alm. tilgængelig: 06 jan 1981
(44) Fremlagt: 04 dec 1989
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 05 jul 1979 US 054743

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 257/04

(71) Ansøger: *BRISTOL-MYERS COMPANY; 345 Park Avenue; New York; N.Y. 10022, US
(72) Opfinder: Gary M. F. *Lim; CA, Masaki *Endo; CA

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

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af en alkalisk, vandig opløsning af 5-mercaptotetrazolyl-1-eddikesyre**

(56) Fremdragne publikationer

DE off. g. skrift nr. 2538804

(57) Sammendrag:

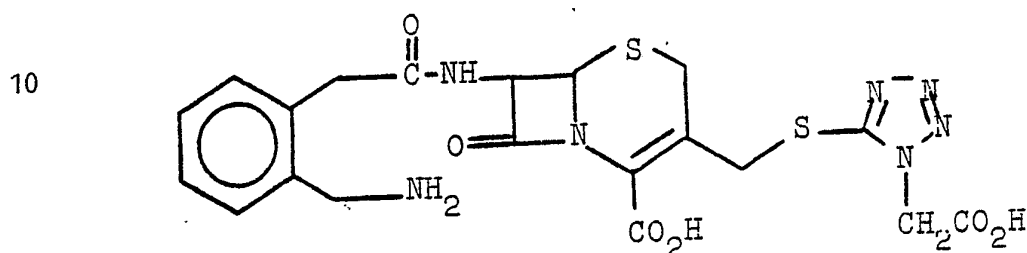
2914-80

5-Mercaptotetrazolyl-1-eddikesyre fremstilles ved bromering af tetrazolyl-1-eddikesyre med molekylær brom i et chloreret carbonhydrid til frembringelse af 5-bromtetrazolyl-1-eddikesyre, som udfældes, og som derefter omsættes med thiourinstof for at fortrænge bromet og efter alkalisk hydrolyse frembringe 5-mercaptotetrazolyl-1-eddikesyre eller om ønsket en alkalisk opløsning deraf.

DK 157298 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig kemisk fremgangs-
måde til fremstilling af en alkalisk, vandig opløsning af 5-mercapto-
tetrazolyl-1-eddikesyre, der anvendes som mellemprodukt ved den
kemiske fremstilling af antibakterielle midler.

05 5-Mercaptotetrazolyl-1-eddikesyre (1-carboxymethyl-5-mercapto-
tetrazol) er 3-substituenten i temmelig mange aktive antibiotika af
cephalosporin-klassen, f.eks. ceforanid

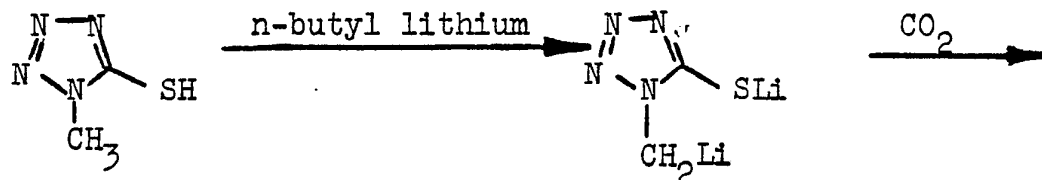


15 Ceforamid, 7-(2-aminomethylphenylacetamido)-3-(1-carboxyme-
thyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre er en kraftigt
virkende injicerbar cephalosporin; den er også blevet betegnet BL-
S786 i litteraturen. Den er fx. beskrevet i USA-patentskrift nr.
20 4.100.346.

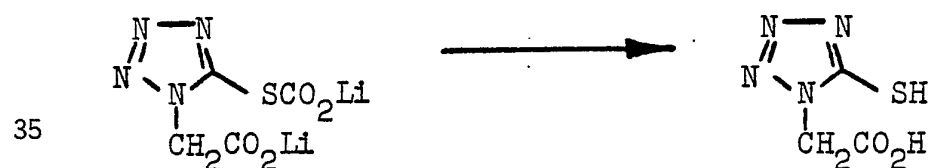
5-Mercaptotetrazolyl-1-eddikesyre er blevet fremstillet på følg-
ende måder:

a) Butyllithiation af 1-methyl-5-mercaptotetrazol efterfulgt af
omsætning med carbondioxid og sur hydrolyse.

25



30



b) Omsætning af ethylglycinat, carbondisulfid og natriumazid.

c) Omsætning af 2-carboethoxymethylisothiocyanat og natriumazid. Alle er beskrevet i detaljer i USA-patentskrift nr. 4.100.346.

05 Den foreliggende opfindelse tilvejebringer en fremgangsmåde til fremstilling af en alkalisk, vandig opløsning af 5-mercaptotetrazolyl-1-eddikesyre, som er væsensforskellig fra ovennævnte fremgangsmåder, og som desuden er let at gennemføre i industriel målestok med et meget tilfredsstillende udbytte.

10 Den foreliggende opfindelse angår således en fremgangsmåde til fremstilling af en alkalisk, vandig opløsning af 5-mercaptotetrazolyl-1-eddikesyre, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at den omfatter, at man i på hinanden følgende trin

a) til en temperatur mellem 50 og 100°C opvarmer en opløsning af tetrazolyl-1-eddikesyre i chloroform eller carbontetrachlorid med
15 eddikesyre tilsat i tilstrækkelig mængde til at bringe tetrazolyl-1-eddikesyren i opløsning og et molært overskud af brom eller dets funktionelle ækvivalent som bromeringsmiddel til frembringelse af 5-brom-tetrazolyl-1-eddikesyre,

b) udfælder 5-bromtetrazolyl-1-eddikesyren som et fast stof
20 ved tilsætning af et ikke-opløsningsmiddel derfor,

c) udvinder den faste 5-bromtetrazolyl-1-eddikesyre og opvarmer den i et opløsningsmiddel derfor i nærværelse af thiourinstof og derefter

d) blander den resulterende blanding med natriumhydroxid eller kaliumhydroxid til frembringelse af en alkalisk opløsning af 5-
25 mercaptotetrazolyl-1-eddikesyre.

Bromering af 1-phenyltetrazol i carbontetrachlorid til frembringelse af 5-brom-1-phenyltetrazol er refereret af Stolle et al., (J. Prakt. Chem., (2) 134, 282-309 (1932), se side 40 i Robert C. Elderfield "Heterocyclic Compounds", bind 8, kapitel 1, John Wiley & Son. I begyndelsen forsøgte vi at bromere tetrazolyl-1-eddikesyre under anvendelse af de der beskrevne reaktionsbetingelser; men det
30 lykkedes ikke. Senere viste det sig, at tetrazolyl-1-eddikesyre kan bromeres i chloroform eller carbontetrachlorid, hvortil der er sat eddikesyre i tilstrækkelig mængde til at bringe reaktanten i opløsning.
35

Bromeringen gennemføres ved en temperatur mellem 50 og 100°C og indtræffer udelukkende i tetrazolens 5-stilling, hvilket er overraskende, da der også er to reaktive methylenprotoner i molekylet.

05 I USA-patentskrift nr. 3.468.874 beskrives fremstillingen af tetrazolyl-1-eddikesyre i spalte 10 og af 5-brom-1-tetrazolyleddikesyre i spalte 6. 5-Bromtetrazolyleddikesyren fremstilles imidlertid ikke ved bromering af tetrazolyl-1-eddikesyre.

10 En kort redegørelse for fremstillingen af isothiuroniumsalte ud fra forskellige halogenider og deres omdannelse til thiol er findes på side 186-191 i *The Chemistry of the Thiol Group*, del 1, udgivet af Saul Patai, John Wiley and Sons, New York (1974). Krydsreference 94 på side 187 deri refererer til side 32-35 i E.E. Reid, *Chemistry of Bivalent Sulfur*, bind 1, Chemical Publishing Co., New York (1958) om samme emne.

15 5-Mercapto-3-methyl-1,2,4-thiadiazol er blevet fremstillet ved behandling af den tilsvarende 5-chlorforbindelse med thiourinstof (USA-patentskrift nr. 3.757.012, spalte 5-6) og 2-mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazol og 2-mercapto-5-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol er blevet fremstillet ved behandling af de tilsvarende 5-bromforbindelser med thiourinstof (USA-patentskrift nr. 3.907.786, spalte 16 og 20 23); andre fremstillinger er angivet for andre thiol er.

Ifølge opfindelsen foretrækkes det at anvende thiourinstof i en mængde, som ca. er ækvimolær med 5-bromtetrazolyl-1-eddikesyren, og at anvende ca. dobbelt så mange mol af brom som af tetrazolyl-1-eddikesyre. Som ikke-opløsningsmiddel for 5-bromtetrazolyl-1-eddikesyren anvendes fortrinsvis en flydende alkan eller en blanding af flydende alkaner, fx. petroleumseter eller heptan, og opvarmningen af 5-bromtetrazolyl-1-eddikesyren med thiourinstof sker fortrinsvis til tilbagesvaling i en lavere alifatisk alkohol, fortrinsvis 25 isopropylalkohol, methanol, ethanol, n-propylalkohol eller n-butylalkohol. Den resulterende blanding blandes fortrinsvis med fortyndet (fortrinsvis ca. 10%) vandig natriumhydroxid eller kaliumhydroxid under omrøring ca. ved stuetemperatur.

30 Den foreliggende opfindelse beskrives nærmere i det efterfølgende eksempel.
35

Eksempel

5-Mercaptotetrazolyleddikesyre fremstilles ved tre kombinerede trin. Tetrazolyl-1-eddikesyre (USA-patentskrift nr. 3.468.874) bromeres først med molekylær brom (Br_2) i en blanding af chloroform og eddikesyre ved tilbagesvalingstemperatur, hvilket selektivt giver 5-bromtetrazolyl-1-eddikesyren (USA-patentskrift nr. 3.468.874). Det rå mellemprodukt udfældes ved fortynding med heptan og opsamles så ved filtrering, og kagen vaskes med heptan til fjernelse af eddikesyre.

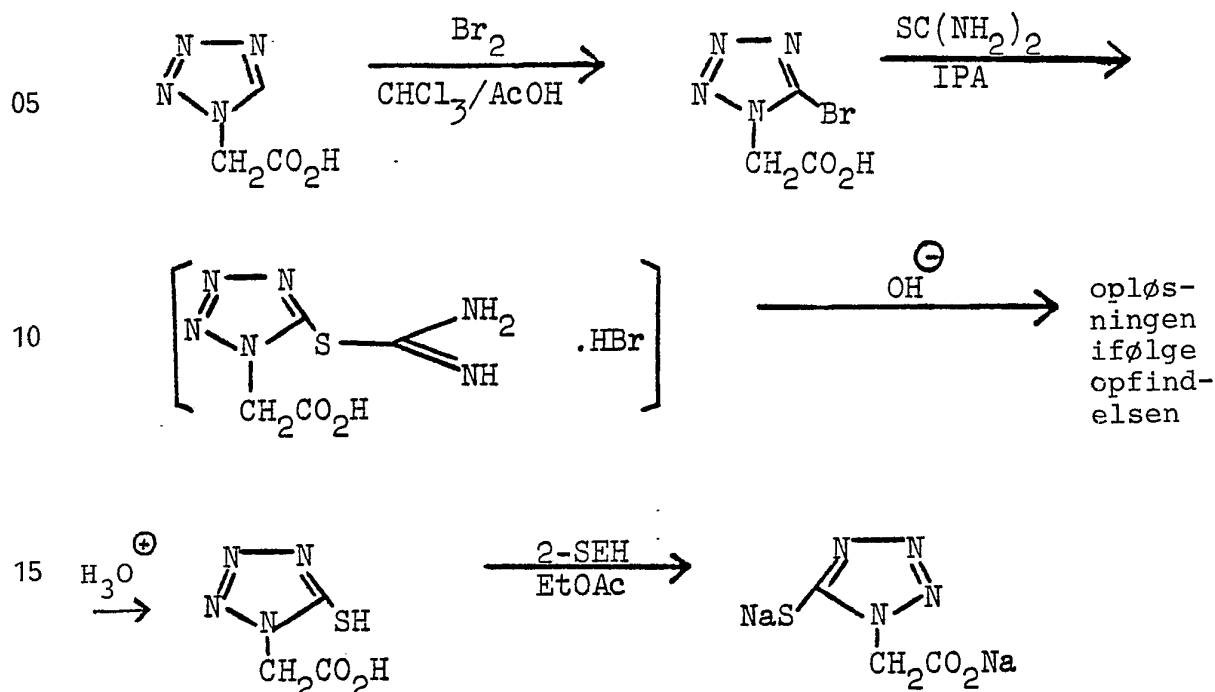
5-Bromtetrazolyl-1-eddikesyren omsættes så med thiourinstof i isopropylalkohol (IPA) ved tilbagesvalingstemperatur til dannelse af isothiuroniumsaltet. Med største parten af isopropylalkoholen fjernet ved destillation, hydrolyseres isothiuroniumsaltet med fortyndet natriumhydroxid til dannelse af den ønskede alkaliske, vandige opløsning.

Af opløsningen kan man, om ønsket, isolere natriumsaltet som følger: Efter surgøring med fortyndet svovlsyre og carbonbehandling ekstraheres 5-mercaptotetrazolyl-1-eddikesyre i ethylacetat og isoleres som dinatriumsalt ved tilsætning af to ækvivalenter natrium-2-ethylhexanoat (2-SEH). Det rå salt opsamles ved filtrering og omkrystalliseres fra methanol-acetone.

25

30

35

KemiMaterialer

	<u>Vægt eller volumen</u>	<u>Mol</u>	
20	Tetrazolyl-1-eddikesyre	38,4 g	0,3
	Brom	96,0 g	0,6
	Iseddikesyre (AcOH)	231 ml	
25	Chloroform	540 ml	
	Heptan	400 ml	
	Acetone	150 ml	
	Thiourinstof [SC(NH ₂) ₂]	22,8 g	0,3
	Isopropylalkohol (IPA)	600 ml	
30	Natriumhydroxid (10% vandig)	250 ml	
	Svovlsyre (30% vandig)	efter behov	
	Aktiveret trækul ("Darco KB")	4 g	
	Ethylacetat (EtoAc)	1300 ml	
	Natrium-2-ethylhexanoat (2-SEH)	89,64 g	0,54
35	Natriumchlorid	efter behov	
	Diatoméjord ("CELITE")	efter behov	
	Vandfri natriumsulfat	efter behov	

Fremgangsmåde

1. Udstyr en med omrører forsynet 2 l trehalset kolbe med en tildrypningstragt og en kondensskøler.
- 05 2. Anbring 38,4 g tetrazolyl-1-eddikesyre, 231 ml iseddikesyre og 490 ml chloroform i kolben og bring blandingen til tilbagesvaling.
3. Indfør langsomt en opløsning af 96,0 g brom i 50 ml chloroform i løbet af 10 minutter⁽¹⁾ og tilbagesval i 12 timer⁽²⁾.
- 10 4. Køl reaktionsblandingen til stuetemperatur og tilsæt 50 ml acetone⁽³⁾.
5. Tilsæt 300 ml heptan efter at udfældning begynder at finde sted og køl til 0°C i ½ time under kraftig omrøring.
6. Opsaml forbindelsen ved filtrering og vask med 100 ml heptan.
7. Overfør den våde forbindelse sammen med 22,8 g thiourinstof og 600 ml isopropylalkohol til en 1 l trehalset kolbe forsynet med en kondensskøler, en mekanisk omrører og nitrogentilgangs- og afgangsrør.
- 15 8. Tilbagesval i 2 timer⁽⁴⁾.
9. Koncentrer reaktionsblandingen til det minimale volumen af hensyn til omrøring eller til den bliver for tyktflydende til omrøring.
- 20 10. Tilsæt 250 ml 10% vandig natriumhydroxidopløsning⁽⁵⁾ og omrør ved stuetemperatur i ½ time.
11. Gør sur med 30% svovlsyre til pH 1,0 og behandl med 4 g "Darco KB" i 15 minutter.
- 25 12. Filtrer gennem et leje af "Celite" og vask filterlejet med 50 ml vand.
13. Mæt det kombinerede filtrat og vaskevand med natriumchlorid og ekstraher tre gange med ethylacetat⁽⁶⁾ (hhv. 500 ml, 300 ml og 200 ml).
- 30 14. Tør ethylacetatfasen over vandfri natriumsulfat og koncentrer til det halve volumen.
15. Sæt dråbevis ethylacetatopløsningen til en vandfri opløsning af 89,64 g 2-ethylhexansyrenatriumsalt i 300 ml ethylacetat under iskøling⁽⁷⁾ og kraftig omrøring og omrør yderligere 2 timer ved stuetemperatur.
- 35 16. Opsaml kagen ved filtrering og vask den godt med 100 ml acetone. Udbytte, 50,7 g (83%) rådt dinatriumsalt af 5-mercaptotetrazolyl-1-eddikesyre. Efter omkrystallisation⁽⁸⁾ fra methanol-acetone

er det samlede udbytte af dinatriumsalt fra tetrazolyl-1-eddikesyre 68-70%.

17. Kontroller renhed ved HPLC under anvendelse af intern standard.

05

Noter:

1. Svagt eksoterm reaktion, når brom tilsættes.

2. Kontroller afslutning af omsætningen med NMR (brug d_6 -acetone som opløsningsmiddel, methylenprotoner skiftet fra 5,50 (S) til 5,58 ppm og bortfald af proton ved 9,33 ppm (S)).

10

3. Bromfarven vil være afgivet på 10-15 minutter efter tilsætning af acetone og udfældning følger så kort efter affarvning.

4. Udfældning kan finde sted og omsætningen kan overvåges ved NMR spektroskopi. d_6 -acetone som opløsningsmiddel, bortfald af top ved 5,88 ppm.

15

5. Kontroller reaktionsblandingsens pH (bør være 13) og tilsæt mere base om nødvendigt.

6. Vær sikker på, at pH er 1,0 før ekstraktion.

7. Gummi kan dannes, men vil styrkne gradvis. Dette problem kunne forebygges ved langsom tilsætning.

20

8. Det rå salt kan renses ved omkrystallisation fra methanol-acetone som følger:

Opløs det rå salt i methanol (som en 10% opløsning) og filtrer gennem "Celite" til fjernelse af uklare, uopløselige materialer. Koncentrer methanolopløsningen indtil udfældning finder sted, fortynd så med acetone. Opsaml efter fuldstændig krystallisation ved filtrering og tør.

25

Fremgangsmåde til bestemmelse af 1-carboxymethyl-5-mercapto-tetrazol (CPD I) i reaktionsblandinger.

30

Mængden af CPD I i rå reaktionsblandinger bestemmes ved HPLC. Kvantitation gennemføres ved hjælp af en intern standard (CPD II) og sammenligning med en CPD I referencestandardopløsning.

35

Udstyr og reagenser

Søjle: "Waters Micro Bondapack C_{18} " søjle (30 cm x 3,9 mm I.D.).

Mobil fase: 20% MeOH, 80% vand plus 0,005 M Pica reagens.

Strømningshastighed: 60 ml/time.

Detektor: U.V. fikseret bølgelængde 254 nm Atc 0,16.

Registreret: 1 mu fuld brede. 0,5 cm/min.

Intern standard: 1-Methyl-5-mercaptotetrazol (CPD II).

05 Referencestandard: Renset 1-carboxymethyl-5-mercaptotetrazol (CPD I).

Injektor: "Rheodyne loop injector", prøvestørrelse 30 mikroliter.

Pumpe: "Varian 8500".

10 Fremgangsmåde

En intern standard forrådsopløsning med slutkoncentration 40 mg/liter fremstilles ved afvejning af 1-methyl-5-mercaptotetrazol og fortynding til det ønskede volumen med mobil fase.

15 Prøven vejes (ca. 5 mg) og fortyndes med intern standard forrådsopløsning til der opnås en slutkoncentration på 5 mg/50 ml.

Omtrentlig retentionstid (min.):

1-methyl-5-mercaptotetrazol: 8

1-carboxymethyl-5-mercaptotetrazol: 11

20 Beregninger

Procenter bestemmes ved hjælp af tophøjde.

Opfindelsen kan udnyttes industrielt.

25

30

35

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af en alkalisk, vandig opløsning af 5-mercaptotetrazolyl-1-eddikesyre, KENDETEGNET ved, at
05 den omfatter, at man i på hinanden følgende trin
- a) til en temperatur mellem 50 og 100°C opvarmer en opløsning af tetrazolyl-1-eddikesyre i chloroform eller carbontetrachlorid med eddikesyre tilsat i tilstrækkelig mængde til at bringe tetrazolyl-1-eddikesyren i opløsning og et molært overskud af brom eller dets
10 funktionelle ækvivalent som bromeringsmiddel til frembringelse af 5-bromtetrazolyl-1-eddikesyre,
- b) udfælder 5-bromtetrazolyl-1-eddikesyren som et fast stof ved tilsætning af et ikke-opløsningsmiddel derfor,
- c) udvinder den faste 5-bromtetrazolyl-1-eddikesyre og opvarmer den i et opløsningsmiddel derfor i nærværelse af thiourinstof og
15 derefter
- d) blander den resulterende blanding med natriumhydroxid eller kaliumhydroxid til frembringelse af en alkalisk opløsning af 5-mercaptotetrazolyl-1-eddikesyre.
- 20 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at thiourinstof under trin c) anvendes i en mængde, som ca. er ækvimolær med 5-bromtetrazolyl-1-eddikesyren.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, KENDETEGNET ved, at opløsningsmidlet, der anvendes under trin c), er en lavere alifatisk alkohol.
25
4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, KENDETEGNET ved, at der under trin a) anvendes ca. dobbelt så mange mol af brom som af tetrazolyl-1-eddikesyre.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, KENDETEGNET ved, at opvarmningen under trin c) sker til tilbagesvaling og at blandingen under trin d) foretages med fortyndet vandig natriumhydroxid eller kaliumhydroxid under omrøring ca. ved stuetemperatur.
30

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, KENDETEGNET ved, at ikke-opløsningsmidlet under trin b) er en flydende alkan eller en blanding af flydende alkaner.

05

10

15

20

25

30

35