



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

C

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats  
Patent meddelat 10 04 1980  
(51) Kv.1k.4 - Int.c1.4

C 07D 501/34, 501/12

(21) Patentihakemus - Patentansökning	843010
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	27.07.84
(24) Alkupäivä - Löpdag	27.07.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	30.01.85
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.12.89
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	29.07.83 GB 8320520

(71) Hakija - Sökande

1. Glaxo Group Limited, Clarges House, 6-12 Clarges Street, London, United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. White, Herbert James, 9 Tripps Hill Close, Chalfont St.Giles, Buckinghamshire, United Kingdom, (GB)
2. Eastlick, David Thomas, "Benrigg" Highfield Road, Grange-over-Sands, Cumbria, United Kingdom, (GB)
3. Oughton, John Francis, "Forest Galde" 82 Fulmer Drive, Gerrards Cross, Buckinghamshire, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä natriumkefuroksiimin valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av natriumcefuroxim**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

-----

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää natriumkefuroksiimin valmistamiseksi erittäin puhtaana. Menetelmä käsittää (6R,7R)-7- $\beta$ -2-(fur-2-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-hydroksimetyylikef-3-emi-4-karboxyylihapon reaktion halogeenisulfonyyli-isosyanaatin kanssa alkyliasetaatiliuottimessa, syntyvän välituotteen hydrolyysin, natriumkefuroksiimin muodostamisen lisäämällä heikon hapon natriumsuolaa ja natriumkefuroksiimin eristämisen erittäin puhtaana. Metyyliasetaatin käyttö on erityisen edullista ja reaktio voidaan toteuttaa -25 - +25°C:ssa. Hydrolyysi voidaan toteuttaa 10-30°C:ssa, yleensä in situ. Tarvittavia vaiheita on vähemmän kuin aikaisemmissa menetelmissä ja tuotteen puhtausaste on korkeampi.

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av natriumcefuroxim med hög renhet. Förfarandet omfattar omsättande av (6R,7R)-7- $\beta$ -2-(fur-2-yl)-2-metoksiimino-acetamido]-3-hydroximetylef-3-em-4-karbonsyra med ett halogensulfonylisocyanat i ett alkylacetatlösningsmedel, hydrolyserande av den erhållna mellanprodukten, bildande av natriumcefuroxim genom tillsättning av natriumsaltet av en svag syra, och isolerande av natriumcefuroximet med hög renhet. Särskilt prefereras användningen av metylacetat och omsättningen kan utföras vid från -25 till +25°C. Hydrolysen, vilken huvudsakligen sker in situ, kan utföras vid 10-30°C. Mindre antal steg behövs i jämförelse med tidigare förfaranden och produkten har högre renhet.

Menetelmä natriumkefuroksiimin valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää natriumkefuroksiimin valmistamiseksi.

5 GB-patenttijulkaisussa 1 453 049 esitetty ja sen vaatimusten kohteena oleva kefuroksiimi, (6R,7R)-7- $\left\{Z-2-(\text{fur}-2\text{-yyli})-2\text{-metoksi-iminoasetamido}\right\}$ -3-karbamoyylioksi-  
 10 metyylikef-3-eemi-4-karboksyylihappo on arvokas laajaspekt-rinen antibiootti, jolle on ominaista suuri aktiivisuus monenlaisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia mikro-  
 organismeja vastaan, jota ominaisuutta voimistaa yhdisteen erittäin suuri stabiilisuus eräiden gram-negatiivisten mikro-organismien tuottamia  $\beta$ -laktamaaseja vastaan.

15 Lääketieteessä ja eläinlääketieteessä kefuroksiimia voidaan antaa myrkyttömänä johdannaisena, so. johdannaisena, joka annettavana annoksena on fysiologisesti hyväksyttävä. Tällaisia myrkyttömiä johdannaisia ovat edullisesti sellaiset suolat, esimerkiksi alkalimetalli-, maa-alkalimetalli- ja orgaaniset amiinisuolat, jotka steriilin pyrogeenivapaan  
 20 veden kanssa sekoitettaessa muodostavat ruiskeisiin soveltu-  
 via vesiliuoksia tai -suspensioita. GB-patenttijulkaisussa 1 453 049 kefuroksiimin natriumsuolaa kuvataan aineeksi, joka soveltuu hyvin ruiskeina annettavaksi, ja se tunnustetaan nykyään antibiootiksi, jolla on huomattava merkitys.  
 25 Yksinkertaisuuden vuoksi tätä natriumsuolaa kutsutaan jäl-  
 jempänä natriumkefuroksiimiksi.

Hakijan nimissä olevassa GB-patenttijulkaisus-  
 sa 2 043 070 on esitetty menetelmä natriumkefuroksiimin valmistamiseksi käyttäen lähtöaineena (6R,7R)- $\left\{Z-2-(\text{fur}-2\text{-yyli})-2\text{-metoksi-iminoasetamido}\right\}$ -3-hydroksimetyyli-  
 30 eemikarboksyylihappoa, joka menetelmä käsittää tämän yhdisteen reaktion triklooriasetyyli-isosyanaatin kanssa, jota seuraa tuotteen käsittelyminen alkoholilla ja natrium-2-etyyliheksanoaattiliuoksella. Vaikka tällä reaktiol-  
 35 la on, sen sisältämien vaiheiden vähäisen lukumäärän ja sen kaikenpuolisen yksinkertaisuuden vuoksi, muutamia etu- ja aikaisemmin esitettyihin menetelmiin verrattuna, on yhä olemassa tarve kyetä valmistamaan puhtaampaa tuotetta;

sekä vielä yksinkertaisemman ja taloudellisemman menetelmän, jolla se on mahdollista saada aikaan, tarve.

GB-patenttijulkaisun 2 043 070 mukainen menetelmä vaatii erityisesti spesifisenä vaiheena alkoholin lisäämisen tuotteeseen emäksen läsnä ollessa suojaavan ryhmän alkoholisoimiseksi. Tämä synnyttää monikomponenttisen orgaanisen liuotinseoksen, josta natriumkefuroksiimi kiteytyy solvaattina, tavallisesti tetrahydrofuraanisolvaattina ja tämä solvaatti on kuivattava natriumkefuroksiimin aikaansaamiseksi.

Nyt on onnistuttu keksimään menetelmä natriumkefuroksiimin valmistamiseksi puhtaampana ja paljon tätä aikaisempaa menetelmää yksinkertaisemmin. Tällä uudella menetelmällä on mahdollista tuottaa natriumkefuroksiimia, jonka puhtausaste on riittävän korkea, jotta sitä voidaan käyttää suoraan lähtöaineena sellaisen natriumkefuroksiimin valmistuksessa, joka puhtautensa puolesta soveltuu hyvin käytettäväksi erittäin puhtaiden ja steriilien kaupallisten tuotteiden valmistamiseen tai käyttää lähtöaineena, josta muita arvokkaita farmaseuttisia tuotteita voidaan valmistaa korkealla saannolla ja erittäin puhtaina. Muita erityisen arvokkaita farmaseuttisia tuotteita, joita voidaan valmistaa tämän keksinnön mukaisesti valmistetusta natriumkefuroksiimista, ovat kefuroksiimesterit, kuten kefuroksiimin 1-asetoksietyyliesteri (kefuroksiimi-aksetiili). Tätä ei ole helppo saada aikaan edellä mainitun GB-patenttijulkaisun 2 043 070 mukaista tuotetta käyttäen.

Keksintö tarjoaa käytettäväksi menetelmän natriumkefuroksiimin valmistamiseksi erittäin puhtaana, joka menetelmä käsittää (6R,7R)-7-[Z-2-(fur-2-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-hydroksimetyylikef-3-eemi-4-karboksyylihapon reaktion halogeenisulfonyyli-isosyanaatin kanssa alkyyliase-

taattiliuottimessa, tarkoituksenmukaisesti  $-25 - +25^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilassa, syntyvän välituotteen hydrolyysin, edullisesti in situ ja tarkoituksenmukaisesti  $10-30^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilassa, natriumkefuroksiimituotteen muodostamisen heikon hapon natriumsuolaa lisäämällä ja natriumkefuroksiimin eristämisen erittäin puhtaana.

Alkyyliasetatiliuotin, jossa reaktio halogeenisulfonyyli-isosyanaatin kanssa tapahtuu, on edullisesti alempi (esim.  $\text{C}_{1-4}$ -) alkyyliasetatti, esimerkiksi metyyli- tai etyyliasetatti. Halogeenisulfonyyli-isosyanaatti on edullisesti kloorisulfonyyli-isosyanaatti.

Reaktio toteutetaan edullisesti noin  $-15 - -5^{\circ}\text{C}$ :ssa.

Hydrolyysi, joka on osana kokonaisprosessia, toteutetaan edullisesti lisäämällä reaktioseokseen vesiväliainetta. Vesiväliaineena on edullisesti vesi, vaikka veden ja sopivan orgaanisen liuottimen, kuten ketonin, esimerkiksi asetonin, seostakin voidaan käyttää. Vesiväliaine on edullista lisätä nopeasti reaktioseokseen. Hydrolyysi toteutetaan edullisesti  $10-25^{\circ}\text{C}$ :ssa.

Heikon hapon suola, jota voidaan käyttää edellä esitettyssä menetelmässä natriumkefuroksiimisuolan muodostamiseksi, on edullisesti sellaisen hapon, jonka  $\text{pK}_a$ -arvo on suurempi kuin 3,5, natriumsuola. Suola on edullisesti karboksyylihapposuola, erityisesti  $\text{C}_{2-10}$ -alkaanihapposuola, joista esimerkkejä ovat natriumasetatti, natriumpropionaatti, natriumlaktaatti ja natrium-2-etyyliheksanoatti viimeksi mainitun ollessa erityisen edullinen. Suola voidaan lisätä hydrolyysituotteen liuokseen joko kiinteänä tai liuotettuna orgaaniseen liuottimeen, kuten alempaan alkyyliesteriin, alkoholiin tai ketoniin, esimerkiksi metyyli- tai etyyliasetattiin, etanoliin tai asetoniin; tai veteen.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä tuotettu natriumkefuroksiimi on erittäin puhdasta; puhtausaste ylittää usein 90 paino-% (korjaamaton liuotinjäännösten osalta). Sellainen aine soveltuu erittäin hyvin jatkoprosessiin, esimerkiksi erittäin puhtaan steriilin kefuroksiimin

valmistukseen tai kefuroksiimin esterin, kuten kefuroksiimin 1-asetoksietyyliesterin (kefuroksiimiaksetiilin), valmistamiseen puhtausasteeltaan korkeana.

Keksintöä kuvataan tarkemmin seuraavissa esimerkeissä, jotka eivät ole keksintöä rajoittavia. Kaikki lämpötilat annetaan Celsius-asteina.

#### Esimerkki 1

##### Natriumkefuroksiimi

Liuokseen, joka sisälsi trietyyliamiinia (10 ml) metyyliasetaatissa (3,7 l), lisättiin kloorisulfonyyli-isosyanaattia (226 ml). Tulokseksi saatu kirkas liuos jäädytettiin  $-15^{\circ}\text{C}$ :seen, ja siihen lisättiin 10 minuutin aikana  $-15^{\circ}\text{C}$ :seen esijäädytetty suspensio, joka sisälsi (6R,7R)-3-hydroksimetyyli-7- $\beta$ -2-(fur-2-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]kef-3-eemi-4-karboksyylihappoa (763 g) metyyliasetaatissa (2,3 l). Kiinteän aineen jäännökset huuhdottiin mukaan metyyliasetaatilla (700 ml). Seosta sekoitettiin  $-5^{\circ}\text{C}$ :ssa 30 minuuttia; kirkas liuos saatiin 10 minuutin kuluessa. Reaktioseokseen lisättiin nopeasti  $18^{\circ}\text{C}$ :eista vettä (1,2 l), jolloin lämpötila kohosi nopeasti  $10^{\circ}\text{C}$ :seen ja sitten hitaasti  $17^{\circ}\text{C}$ :seen. Seosta sekoitettiin  $15^{\circ}\text{C}$ :ssa 60 minuuttia, jolloin saatiin sakea valkoinen suspensio. Lisättiin metyyliasetaatia (3,6 l) ja sen jälkeen tasaisella nopeudella liuos, joka sisälsi natriumhydroksidia (288 g) vedessä (5,2 l). Näin saatiin kirkas, kahdesta faasista koostuva seos, jonka lämpötila oli  $26^{\circ}\text{C}$  ja pH 2,35. Kerrokset erotettiin ja ylempi, orgaaninen kerros pestiin liuoksella, joka sisälsi natriumkloridia (600 g) vedessä (2 l). Kumpikin vesikerros pestiin erikseen metyyliasetaatilla (2 l). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, niitä sekoitettiin Norit SX Plus -aktiivihiilen (76 g) kanssa 30 minuuttia, seos suodatettiin Hyflo Supercel -kerroksen läpi ja kerros pestiin metyyliasetaatilla (1,5 l). Suodos ja pesuliuos yhdistettiin ja niitä sekoitettiin  $20^{\circ}\text{C}$ :ssa, samalla kun lisättiin 20 minuutin aikana liuos, joka sisälsi natrium-2-etyyliheksanoaattia (388 g) metyyliasetaatia (2 l) ja veden (40 ml)

seoksessa, jolloin saatiin valkoinen suspensio, jonka pH oli 5,5. Suspensiota sekoitettiin 10 minuuttia, jonka jälkeen se suodatettiin ja kakkua pestiin metyyliasetaatilla (5 x 1 l) ja kuivattiin imulla ja sitten 30°C:ssa alipaineessa 24 tuntia, jolloin saatiin natriumkefuroksiimia (851,9 g);  $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$  (c = 0,5; 0,1 M puskuri (pH 4,5);  $\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O}) = 273 \text{ nm}$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 387$ ); epäpuhtauksia HPLC:n mukaan 2,0 paino-%. Puhtausaste (HPLC) 92 paino-%; vesipitoisuus (Karl Fischer) 2,8 paino-%; liuottimia (GLC) 0,5 paino-%.

### Esimerkki 2

#### Natriumkefuroksiimi

-10°C:seen esijäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi trietyyliamiinia (1,5 ml) etyyliasetaatissa (280 ml) ja jota sekoitettiin, lisättiin kloorisulfonyyli-isosyanaattia (39,0 ml), jolloin seoksen lämpötila kohosi 0°C:seen. Tämä seos jäähdytettiin uudelleen -10°C:seen ja siihen syötettiin painetyypin avulla -12°C:seen esijäähdytetty suspensio, joka sisälsi (6R,7R)-3-hydroksimetyyli-7-[Z-2-(fur-2-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]kef-3-eemi-4-karboksyylihappoa (114,4 g) etyyliasetaatissa (350 ml). Kiinteän aineen jäänösten läpihuuhtomiseen käytettiin etyyliasetaatia (60 ml). Reaktioseoksen lämpötila kohosi 0°C:seen. Seosta sekoitettiin 0-3°C:ssa 40 minuuttia, jolloin saatiin kirkas liuos, joka syötettiin painetyypin alla 2,5 minuutin aikana veden (180 ml) ja asetonin (300 ml) seokseen, joka oli esijäähdytetty 8°C:seen ja jota sekoitettiin. Putken huuhtomiseen käytettiin etyyliasetaatia (60 ml). Seoksen lämpötila kohosi vähitellen 25°C:seen ja noin 10 minuutin kuluttua muodostui rakeinen harmahtava sakka. Sekoittamista jatkettiin yhteensä 60 minuuttia, ennen kuin lisättiin asetonia (450 ml) ja sen jälkeen viiden minuutin aikana 5°C:seen esijäähdytetty liuos, joka sisälsi natriumhydroksidia (48 g) vedessä (300 ml). Näin saatiin kirkas, kahdesta faasista koostuva seos, jonka lämpötila oli 29°C ja pH 2,2. Kerrokset erotettiin ja ylempi, orgaaninen kerros pestiin

liuoksella, joka sisälsi natriumkloridia (90 g) vedessä (300 ml). Kummallekin vesikerrokselle tehtiin erikseen takaisinuuhto samalla määrällä etyyliasetaattia (150 ml). Organiset kerrokset yhdistettiin ja niitä sekoitettiin SS 110  
5 -aktiivihiiilen (11,5 g) kanssa yksi tunti. Aktiivihiiili poistettiin suodattamalla seos Hyflo Supercel -kerroksen läpi, joka pestiin asetonin (150 ml) ja etyyliasetatiin (150 ml) seoksella, joka käytettiin kahdessa erässä ja suodos ja pesuliuos yhdistettiin. Natrium-2-etyyliheksanoaatti  
10 (54,9 g) liuotettiin asetonin (300 ml) ja veden (3 ml) seokseen ja liuos tehtiin kirkkaaksi suodattamalla se Hyflo Supercel -kerroksen läpi, joka pestiin asetonilla (150 ml). Pesuliuos ja suodos yhdistettiin ja lisättiin 25 minuutin aikana kefuroksiimiliuokseen, jota sekoitettiin, jolloin  
15 saatiin suspensio, jonka pH oli 6,3. Suspensiota sekoitettiin 10 minuuttia, jonka jälkeen se suodatettiin ja kakkua pestiin asetonilla (4 x 150 ml) ja kuivattiin imulla 10 minuuttia ja sitten alipaineessa 20°C:ssa, jolloin saatiin natriumkefuroksiimia (130,25 g);  $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$  (0,1 M pusku-  
20 ri pH 4,5);  $\lambda_{\max}$  (H<sub>2</sub>O) = 273 nm ( $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 382$ ); epäpuhtauksia HPLC:n mukaan 1,8 paino-%. Puhtausaste (HPLC) 92 paino-%; vesipitoisuus (Karl Fischer) 2,6 paino-%; liuottimia (GLC) 0,75 paino-%.

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä natriumkefuroksiimin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että (6R,7R)-7-( $\bar{Z}$ -2-(fur-2-yyli)-2-  
5 metoksi-iminoasetamido)-3-hydroksimetyylikef-3-eemi-4-karb-  
oksyylihapon annetaan reagoida halogeenisulfonyyli-isosya-  
naatin kanssa alkyyliaetaattiliuotuksessa, syntyvä välituote  
hydrolysoidaan, muodostetaan natriumkefuroksiimi lisää-  
mällä heikon hapon natriumsuolaa ja natriumkefuroksiimi  
10 eristetään erittäin puhtaana.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydrolyysi toteutetaan in situ.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkyyliaetaattiliuotin on  
15 metyyliasettaatti tai etyyliasettaatti.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että halogeenisulfonyyli-isosyanaatti on kloorisulfonyyli-isosyanaatti.

5. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (6R,7R)-  
20 7-( $\bar{Z}$ -2-(fur-2-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido)-3-hydroksime-  
tyylikef-3-eemi-4-karboksyylihapon reaktio halogeenisulfonyyli-isosyanaatin kanssa toteutetaan lämpötilassa  $-25^{\circ}\text{C}$  -  
 $+25^{\circ}\text{C}$ .

6. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että välituotteen hydrolyysi toteutetaan lämpötilassa  $10^{\circ}\text{C}$  -  $30^{\circ}\text{C}$ .

7. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että välituotteen hydrolyysi toteutetaan vedessä tai veden ja ketonin  
30 seoksessa.

8. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että natriumkefuroksiimisoolan muodostamiseen käytettävä heikon hapon  
35 suola on natrium-2-etyyliheksanoaatti.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av natriumcefuroxim, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter  
(6R,7R)-7- $\left[ \overline{Z} \right]$ -2-(fur-2-yl)-2-metoxiiminoacetamido-3-hydr-  
5 oxi-metylcef-3-em-4-karboxylsyra med ett halogensulfonyl-  
isocyanat i ett alkylacetatlösningsmedel, hydrolyserar den  
erhållna mellanprodukten, bildar natriumcefuroxim genom  
tillsättning av natriumsaltet av en svag syra och isolerar  
natriumcefuroximet av hög renhet.
- 10 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att hydrolysen utföres in situ.
3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2,  
k ä n n e t e c k n a t därav, att alkylacetatlösnings-  
medlet är metylacetat eller etylacetat.
- 15 4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3,  
k ä n n e t e c k n a t därav, att halogensulfonyliso-  
cyanatet är klorsulfonylisocyanat.
5. Förfarande enligt något av de föregående pa-  
tentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att omsätt-  
20 ningen av (6R,7R)-7- $\left[ \overline{Z} \right]$ -2-8fur-2-yl)-2-metoxiiminoacetamido-  
3-hydroximetylcef-3-em-4-karboxylsyra med halogensulfonyl-  
isocyanatet utföres vid en temperatur av  $-25^{\circ}\text{C} - +25^{\circ}\text{C}$ .
6. Förfarande enligt något av de föregående pa-  
tentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att hydrolysen  
25 av mellanprodukten utföres vid en temperatur av  $10^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ .
7. Förfarande enligt någon av de föregående pa-  
tentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att hydrolysen  
av mellanprodukten utföres i vatten eller i en blandning  
av vatten och en keton.
- 30 8. Förfarande enligt något av de föregående pa-  
tentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att saltet av  
den svaga syran, vilket används för bildande av natrium-  
cefuroximsaltet, är natrium-2-etylhexanoat.