

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 166283 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3535/84

(51) Int.Cl.5

C 07 D 501/04

(22) Indleveringsdag: 19 jul 1984

C 07 D 498/053

(41) Alm. tilgængelig: 23 jan 1985

C 07 D 499/08

(44) Fremlagt: 29 mar 1993

/(C 07 D 498/053,

(86) International ansøgning nr.: -

C 07 D 205:00,

(30) Prioritet: 22 jul 1983 US 516219

C 07 D 265:00)

(71) Ansøger: *ELI LILLY AND COMPANY; 307 East McCarty Street; Indianapolis; Indiana 46285, US

(72) Opfinder: Jack Wayne *Fisher; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Fremgangsmåde til omdannelse af en ester af et penicillin eller cephalosporin eller en kerneanalog deraf til den tilsvarende carboxylsyre

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

3535-84

En ester med formlen R^1-COOR^2 (II), hvori R^1 er en organisk gruppe, fortrinsvis en penicillin- eller cephalosporin-gruppe, og hvori R^2 er en organisk esterdannende gruppe, der er i stand til at danne en stabiliseret carboniumion, omdannes til den tilsvarende carboxylsyre med formlen R^1-COOH (I), hvori R^1 har den ovenfor angivne betydning, ved omsætning med en lavere alkylthiol og en Lewis-syre, fortrinsvis ethanthiol og bortrifluorid.

Denne de-esterificeringsproces er mere mild end hidtil benyttede processer og samtidigt lige så effektiv.

DK 166283 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til omdannelse af en ester af et penicillin eller cephalosporin eller en kerneanalog deraf til den tilsvarende carboxylsyre.

5

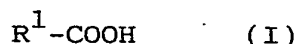
Forbindelser såsom penicillin- og cephalosporin-antibiotika og deres kerneanaloge er komplekse organiske molekyler, som generelt besidder en eller flere funktionelle grupper. Syntesen af sådanne forbindelser kræver rutinemæssigt, at man anvender beskyttende grupper for de funktionelle grupper, som, hvis de ikke beskyttes, vil indgå i uønskede sidereaktioner, hvilket fører til uønskede produkter. Den mest almindelige funktionelle gruppe, som er til stede i sådanne forbindelser som penicilliner og cephalosporiner, er carboxylsyregruppen. Den typiske metode til at beskytte denne carboxylsyregruppe under reaktionerne består i at omdanne den til en estergruppe. Når først den ønskede reaktion er foregået på et andet sted i molekylet, må denne estergruppe på ny omdannes til den oprindelige carboxylsyregruppe, som generelt er nødvendig for den biologiske aktivitet. Eftersom sådanne forbindelser som penicilliner og cephalosporiner og disses kerneanaloge er overordentligt følsomme overfor normale de-esterificeringsbetingelser, såsom behandlinger med stærke syrer eller stærke baser, er det nødvendigt at anvende meget milde de-esterificeringsbetingelser.

Det er derfor et formål med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe en metode til at de-esterificere estere af organiske carboxylsyrer, hvilken metode er usædvanlig mild og effektiv.

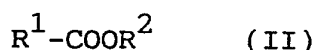
30

Nærmere bestemt angår opfindelsen en fremgangsmåde til omdannelse af en ester af et penicillin eller cephalosporin eller en kerneanalog deraf til den tilsvarende carboxylsyre med den almene formel

35



hvor R^1 er resten af et penicillin eller cephalosporin eller en kerneanalog deraf. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man omsætter en lavere alkylthiol og en Lewis-syre med en ester med den almene formel



10

hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning og R^2 er en organisk esterdannende gruppe, som er i stand til at danne en stabiliseret carboniumion.

15

I en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen betegner R^2 diphenylmethyl eller 2,4,6-trimethylbenzyl. I en anden foretrukken udførelsesform betegner R^1 en penicillin- eller cephalosporinkernedel.

20

Man gennemfører fremgangsmåden ifølge opfindelsen ved at omsætte en ester af carboxylsyre med en lavere alkylthiol og en Lewis-syre. Ved "lavere alkylthiol" forstås en forbindelse såsom methanthiol, ethanthiol, n-propanthiol, n-buthanthiol eller isohexanthiol. En foretrukken lavere alkylthiol er ethanthiol. Betegnelsen "Lewis-syre" har sin velkendte betydning, dvs. en substans, som kan optage et elektronpar under dannelse af en covalent binding. Bortrifluorid er en velkendt og hyppigt anvendt Lewis-syre, og ifølge opfindelsen er denne forbindelse en foretrukken Lewis-syre. Generelt anvendes den i form af det kommercielt tilgængelige diethyletherat-kompleks. Andre Lewis-syrer, som kan anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, omfatter tin(II)chlorid, zinkchlorid og lignende.

30

35

De-esterificeringen ifølge opfindelsen gennemføres generelt ved, at man omsætter tilnærmelsesvis ækvimolære mængder af en ester af en carboxylsyre, en Lewis-syre og

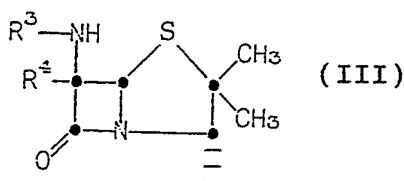
en lavere alkylthiol. Om ønsket kan man anvende et lille overskud, f.eks. omkring 0,01 - 1,0 molært overskud af Lewis-syren og/eller den lavere alkylthiol for at sikre en fuldstændig de-esterificering af esteren. Desuden kan man om ønsket gennemføre reaktionen i et ikke-reaktivt organisk opløsningsmiddel. Blandt de rutinemæssigt anvendte opløsningsmidler kan anføres halogenerede carbonhydrider, såsom chloroform, dichlormethan eller 1,2-dichlorethan, aromatiske opløsningsmidler, såsom benzen, toluen eller xylen, og ketoner, såsom acetone eller methylethylketon. Et foretrukket opløsningsmiddel er et halogeneret carbonhydrid, såsom dichlormethan.

Den omhandlede proces er generelt forløbet til ende i løbet af mellem ca. 0,5 og ca. 8 timer, når den gennemføres ved en temperatur på mellem ca. -20 og ca. 50 °C. Ifølge en foretrukken udførelsesform gennemføres processen ved omkring 20 - 30 °C. Når de-esterificeringsreaktionen i det væsentlige er forløbet til ende, kan carboxylsyreproduktet om ønsket let isoleres ved rutinemetoder, f.eks. ved at filtrere produktet eller fjerne opløsningsmidlet. Såfremt det er nødvendigt, kan produktet renses yderligere, f.eks. ved velkendte ekstraktionsteknikker, chromatografi, krystallisation, saltdannelse eller andre standardmetoder til rensning.

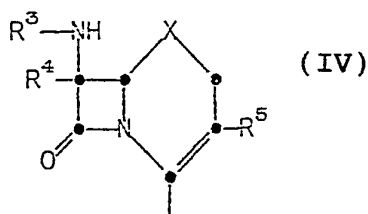
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er helt generel og kan anvendes på enhver carboxylsyreester, hvori den esterdannende gruppe er i stand til at danne en stabiliseret carboniumion. Carboniumioner er velkendte mellemprodukter i forskellige typer af organiske reaktioner. Carboniumioner er organiske specier, som bærer en positiv ladning på et centralt carbonatom, og de har sædvanligvis en meget kort levetid. En stabiliseret carboniumion er en carboniumion, som besidder en resonansenergi eller hyperkonjugeringsenergi på over ca. 84 kcal/mol, som er resonansenergien for tert-butyl-carboniumionen. Typiske esterdannende

grupper, som danner stabiliserede carboniumioner, og som kan anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, omfatter "fyldige" alkylgrupper, såsom tert-butyl og diphenylmethyl, alkylerede benzylgrupper såsom 2,4,6-trimethylbenzyl og pentamethylbenzyl, alkoxybenzylgrupper såsom p-methoxybenzyl og polycycliske methylgrupper såsom 9-anthrylmethyl.

Som nævnt ovenfor er den omhandlede de-esterificeringsproces helt generel, og den kan gennemføres på estere, hvori R^1 i den ovenfor viste formel er praktisk talt en hvilken som helst organisk gruppe. Processens milde karakter gør den særligt venlig overfor sensitive forbindelser såsom penicilliner og cephalosporiner og disses kerneanaloge. I en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen er R^1 i den ovenfor viste formel I en penicillin-gruppe med formelen



hvori R^3 er en acylrest og R^4 er hydrogen, alkoxy eller alkylthio, eller en cephalosporin-gruppe med formelen



hvori R^3 er en acylrest, R^4 er hydrogen, alkoxy eller alkylthio, X er O eller S og R^5 er en for cephalosporiner sædvanlig gruppe i kernens 3-stilling. Typiske R^5 -grupper omfatter methyl, chlor og acetoxymethyl, men der kendes

en lang række andre farmaceutisk acceptåble grupper, som ligeledes kan indgå.

5 Arten af den gruppe, som ovenfor er defineret ved R^1 , er ikke kritisk for fremgangsmåden ifølge opfindelsen, eftersom processen kun indvirker på carboxylsyreesterdelen. Hvis en carboxylsyreester-gruppe, såsom en diphenylmethylester eller lignende, er lokaliseret på et andet
10 sted i molekylet, f.eks. som en del af R^3 -gruppen, vil der dog også ske en vis de-esterificering af denne estergruppe. Såfremt det ønskes, kan eventuelle carboxylsyregrupper, som optræder som dele af R^3 - eller R^5 -grupperne, beskyttes med en esterdannende gruppe, som ikke vil danne
15 en stabiliseret carboniumion, f.eks. 2,2,2-trichlorethylgruppen eller p-nitrobenzylgruppen. Sådanne estere påvirkes ikke af den omhandlede proces.

Som eksempler på organiske carboxylsyreestere, som kan de-esterificeres ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen,
20 kan anføres diphenylmethylestere af aminosyrer såsom glycin, alanin, leucin, threonin, asparagin, glutamin, lysin, arginin, tyrosin, tryptophan, prolin og andre aminosyrer, som er nyttige ved syntese af peptider og lignende. Typiske penicillinestere, som kan tjene som substrater ved den omhandlede fremgangsmåde, omfatter diphenylmethyl-, 2,4,6-trimethylbenzyl-, 4-methoxybenzyl- og
25 tert-butylestere af penicillin V, penicillin G, penicillin K og lignende penicilliner, hvori R^3 i den ovenfor viste formel er methoxybenzylcarbonyl, benzyloxybenzylcarbonyl, methylendioxybenzylcarbonyl, α -methoxycarbonylbenzylcarbonyl, thienylacetyl, oxazolylacetyl, naphthyl-
30 oxyacetyl eller benzothiazolyloxyacetyl.

Som eksempler på carbapenam- og carbapenem-forbindelser,
35 som kan anvendes som substrater ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan anføres diphenylmethylestere af thienamycin og lignende forbindelser.

Typiske cephalosporiner, som kan benyttes som substrater, omfatter diphenylmethyl- og 4-methoxybenzyl-estere af cephalosporin C, cephalixin, cepharadin, cefadroxil, cefatrizin, cefaclor, cephalothin, cepharin, cefatril, cephaloridin, cefsulodin, cefazolin, cefamandol, cefuoxim, cefoxitin, cefoperazon, cefotaxim, ceftazidim, ceftazol og andre beslægtede cephalosporinestere.

Diphenylmethyl- og 2,4,6-trimethylbenzylestere af carba-cephalosporiner og 1-oxadethiacephalosporiner, såsom moxalactam, kan også anvendes. Som typiske eksempler på sådanne substrater kan nævnes de forbindelser med formel IV, hvori X er O, R^3 er lavere alkanoyl, lavere alkoxy-carbonyl, cycloalkancarbonyl, aroyl, såsom benzoyl, toluyl og xyloyl, og grupper såsom phenylacetyl, phenoxyacetyl, thiazolylacetyl, thiazolylacetyl, thienylpropionyl, α -amino- α -phenylacetyl og andre beslægtede grupper.

Det skal understreges, at den omhandlede fremgangsmåde til spaltning af en ester er generel, og at den virker lige godt på enhver ester af en carboxylsyre, hvori den esterdannende gruppe er i stand til at danne en stabiliseret carboniumion.

Opfindelsen illustreres nærmere ved de følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

Fjernelse af 2,4,6-trimethylbenzylgruppen

En opløsning af 1,20 g (2,5 mmol) 2,4-6-trimethylbenzyl-7-phenoxyacetamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat i 17 ml dichlormethan indeholdende 0,20 ml (2,6 mmol) ethanthiol 0,34 ml bortrifluorid-diethyletherat (2,8 mmol) blev omrørt ved 25 °C i 30 minutter. En analyse ved tyndtlags-

chromatografi viste tilstedeværelsen af 7-phenoxyacetamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre. Denne forbindelse har det følgende NMR-spektrum:

- 5 NMR (DMSO- d_6) δ 2,10 (s, 3H), δ 3,55 (br s, 2H), δ 4,72 (s, 2h), δ 5,18 (d, 1H), δ 5,73 (dd, 1H), δ 6,87-7,70 (m, 5H), δ 9,30 (d, 1H).

EKSEMPEL 2

10

Fjernelse af diphenylmethylgruppen

- En opløsning af 2,0 g (2,8 mmol) af p-toluensulfonsyre-saltet af diphenylmethyl-7- $[\alpha$ -amino- α -(4-hydroxyphenyl)-acetamido]-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat i 20 ml dichlor-
15 methan, der indeholdt 0,23 ml (3,1 mmol) ethanthiol og 0,38 ml (3,1 mmol) bortrifluorid-diethyletherat, blev omrørt ved 25 °C i 2 timer. Reaktionsblandingen blev filtreret, og filterkagen blev vasket med frisk dichlormethan og tørret i 2 timer ved 40 °C i vacuum. Herved op-
20 nåedes 1,63 g 7- $[\alpha$ -amino- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-chlor-3-cephem-4-carboxylsyre.

EKSEMPEL 3

25

Fremstilling af 7- $[\alpha$ -amino- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-chlor-3-cephem-4-carboxylsyre

- 20 g (50 mmol) diphenylmethyl-7-amino-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat blev acyleret ved omsætning med et blandet anhydrid, som var blevet fremstillet ved omsætning af 4,15
30 ml methylchlorformiat med 15,4 g (53,6 mmol) natrium- α -N-(methoxycarbonylisopropenyl)amino- α -(4-hydroxyphenyl)acetat til opnåelse af 40 g diphenylmethyl-7- $[\alpha$ -N-(methoxycarbonylisopropenyl)amino- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido-3-chlor-3-cephem-4-carboxylat. Den sidstnævnte forbindelse blev opløst i 387 ml dichlormethan indeholdende 10,20 g
35

(53,6 mmol) p-toluensulfonsyre-monohydrat. Reaktionsblandingen blev omrørt ved 25 °C i 15 minutter og derefter afkølet til 10 °C. Mens reaktionsblandingen blev omrørt ved 10 °C, tilsattes 3,89 ml ethanthiol, hvorefter der
5 dråbevis i løbet af 5 minutter tilsattes 7,69 ml bortrifluorid-diethyletherat. Reaktionsblandingen blev derefter omrørt ved 10 - 15 °C i 2,5 timer, hvorefter der tilsattes yderligere 0,62 ml bortrifluorid-diethyletherat, og omrøringen blev fortsat i yderligere 90 minutter. Reak-
10 tionsblandingen blev filtreret, og filterkagen blev vasket med frisk dichlormethan og derefter opløst i 100 ml vand og 100 ml acetone. Den vandige blanding blev fortyndet ved tilsætning af triethylamin til pH 4,5, og det krystallinske produkt, som herved dannedes, blev opsamlet
15 ved filtrering og tørret til opnåelse af 11,98 g 7-[α -amino- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-chlor-3-cephem-4-carboxylsyre.

NMR (DMSO- d_6) δ 3,3-4,1 (m, 2H), 4,8-5,3 (m, 2H), 5,8 (dd, 1H), 6,65-7,2 (to d, 4H), 8,5 (bred, 3H), 9,4 (d, 1H).
20

EKSEMPEL 4

Fjernelse af 4-methoxybenzylgruppen

25 En opløsning af 2,58 g (5 mmol) 4-methoxybenzyl-7-(thiophen-2-acetamido)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat 33 ml dichlormethan, der indeholdt 0,39 ml (5,3 mmol) ethanthiol og 0,68 ml (5,5 mmol) bortrifluorid-diethyletherat, blev omrørt ved 20 °C i 2 timer og 15 minutter.
30 En analyse ved tyndtlagschromatografi viste, at der var sket en fuldstændig omdannelse af udgangsmaterialet til 7-(thiophen-2-acetamido)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

35 Reaktionsblandingen blev derefter fortyndet ved tilsætning af 0,83 g (5 mmol) natrium-2-ethylhexanoat, og der

- blev omrørt i yderligere 90 minutter. Derefter blev reaktionsblandingen sat til 25 ml vand, og blandingsens pH blev indstillet til 6,4 ved tilsætning af mættet vandigt natriumcarbonat. Den vandige fase blev frasepareret, vasket 2 gange med 10 ml dichlormethan, tilsat 55 ml isopropylacetat og gjort sur til pH 2 ved tilsætning af 20% (v/v) svovlsyre. Den organiske fase blev frasepareret og tørret, hvorefter den blev fortyndet ved tilsætning af 5 ml methanol indeholdende 0,41 g (5 mmol) natriumacetat. Det krystallinske produkt, som herved dannedes, blev opsamlet ved filtrering og lufttørret til opnåelse af 640 mg natrium-7-(thiophen-2-acetamido)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat.
- NMR (DMSO- d_6 + TFA- d_1) δ 2,03 (s, 3H), δ 3,8 (br, s, 2H), δ 4,5-5,25 (m, 3H), δ 5,50-5,59 (m, 1H), δ 6,95 (d, 2H), δ 7,33 (m, 1H).

EKSEMPEL 5

- En opløsning af 4,03 g (5 mmol) diphenyl-7 β -[α -p-hydroxyphenyl- α -(p-methoxybenzylcarbonyl)acetamido]-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat i 33 ml dichlormethan, der indeholdt 0,72 ml (10,5 mmol) ethanthiol og 1,36 ml (11 mmol) bortrifluorid-diethyletherat, blev omrørt ved 25 °C i 2,5 timer. Reaktionens forløb blev fulgt ved tyndtlagschromatografi på silicagel-belagte glasplader, idet der elueredes med 1:1:1 (v/v/v) ethylacetat/toluen/eddikesyre. Tyndtlagschromatogrammerne viste, at der var sket en fuldstændig fjernelse af begge estergrupper efter omkring 2 timers forløb. Reaktionsblandingen blev filtreret, og filterkagen blev tørret til opnåelse af 3,43 g 7 β -(α -p-hydroxyphenyl- α -carboxyacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylsyre. Denne forbindelse havde et smeltepunkt på 117 - 122 °C (dekomponering), og IR-spektret (KBr) viste signaler ved

1780, 1719 og 1632 cm^{-1} . NMR-spektret var i overensstemmelse med spektret af en autentisk prøve.

5 Idet man fulgte de ovenfor beskrevne generelle procedurer, omsatte man ethanthiol og bortrifluorid-diethyletherat med de følgende estere til opnåelse af de tilsvarende organiske syrer:

10 Diphenylmethylesteren af cephalixin til opnåelse af cephalixin; 2,4,6-trimethylbenzylesteren af ampicillin til opnåelse af ampicillin; tert-butylesteren af cephradine til opnåelse af cephradine; diphenylmethylesteren af thienamycin til opnåelse af thienamycin; pentamethylesteren af cefadroxil til opnåelse af cefadroxil; 4-methoxybenzylesteren af ceftazidim til opnåelse af ceftazidim
15 og 9-anthrylmethylesteren af cefoxitin til opnåelse af cefoxitin.

20

25

30

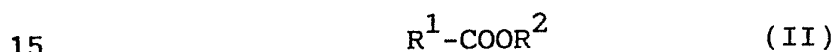
35

P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåde til omdannelse af en ester af et peni-
 5 cillin eller cephalosporin eller en kerneanalog deraf til
 den tilsvarende carboxylsyre med den almene formel



10 hvori R^1 er resten af et penicillin eller cephalosporin
 eller en kerneanalog deraf, k e n d e t e g n e t ved,
 at man omsætter en lavere alkylthiol og en Lewis-syre med
 en ester med den almene formel



hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, og hvori R^2
 er en organisk esterdannende gruppe, der er i stand til
 at danne en stabiliseret carboniumion.

20

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
 ved, at den lavere alkylthiol er ethanthiol.

25

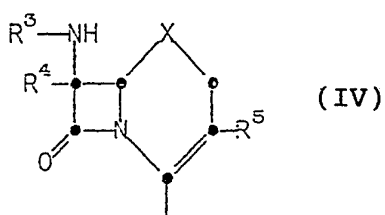
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g -
 n e t ved, at Lewis-syren er bortrifluorid.

30

4. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1-3, k e n -
 d e t e g n e t ved, at R^2 er diphenylmethyl, 2,4,6-
 trimethylbenzyl eller p-methoxybenzyl.

5. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1-4, k e n -
 d e t e g n e t ved, at R^1 er en gruppe med den almene
 formel

35



5

hvor R^3 er en for cephalosporiner sædvanlig acylrest, R^4 er hydrogen, alkoxy eller alkylthio, R^5 er en for cephalosporiner sædvanlig gruppe i kernens 3-stilling, og X er O eller S.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, kendetegnet ved, at R^5 er methyl, halogen eller acetoxymethyl.

15

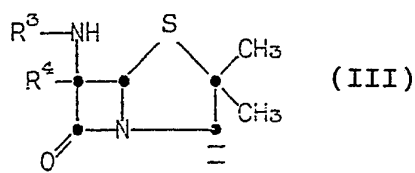
7. Fremgangsmåde ifølge krav 5 eller 6, kendetegnet ved, at R^3 er phenoxyacetyl eller α -amino- α -(4-hydroxyphenyl)acetyl.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 5, kendetegnet ved, at R^3 er α -carboxy- α -(4-hydroxyphenyl)acetyl, R^4 er methoxy, og R^5 er (1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl.

20

9. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1-4, kendetegnet ved, at R^1 er en gruppe med den almene formel

25



30

hvor R^3 er en for penicilliner sædvanlig acylrest, og R^4 er hydrogen, alkoxy eller alkylthio.

35