

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

191 911 B

(21) A bejelentés száma: 4468/83
(22) A bejelentés napja: 1983.12.23.
(30) Elsőbbségi adatok:
453 445 1982.12.27. US

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 501/56



(40) A közzététel napja: 1985.02.28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1987.04.28. SZKV 87/04

(72) Feltalálók:

Chou, Ta-Sen, Indianapolis (US)
Heath, Perry Clark, Indianapolis (US)

(73) Szabadalmaz:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(54)

Eljárás ceftazidim intermedierje előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás ceftazidim és intermedierjének előállítására.

A találmány tárgya közelebbről eljárás az (I) általános képletű vegyületek - ahol a képletben DMAC jelentése N,N-dimetil-acetamid és x értéke 0,5-3,0 - előállítására oly módon, hogy N,N-dimetil-acetamidban (Z)-2-(2-terc.-butoxi-karbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-trifenil-metil-amino-tiazol-4-il)acetyl-halidot (6R,7R)-7-amino-3-(1-piridinium-metil)cef-3-em-4-karbonsav sóval reagáltatunk.

A találmány szerinti eljárás során a továbbiakban az (I) általános képletű vegyület védőcsoportjait eltávolítva a ceftazidim végterméket kapjuk, melyből kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható sót képzünk.

A találmány szerinti eljárva bonyolult tisztítási műveletek kiküszöbölhetők és magas kitermeléssel, kis költségráfordítással kapjuk a ceftazidim végterméket.

A leírás terjedelme: 4 oldal (ezen belül 1 ábra)

HU 191 911 B

A találmány tárgya új eljárás ceftazidim intermedier-jének előállítására.

Új antibiotikumok kifejlesztésére folyamatos igény mutatkozik, mivel állandóan fennáll a veszélye az antibiotikumoknak specifikusan rezisztens patogén mikroorganizmus törzsek növekedésének. A magas fejlesztési és termelési költségek következtében, különösen a cefalosporin antibiotikumok terén a kutatók folyamatosan keresnek új és hatékony eszközöket az antibiotikumok termelésére.

Az 4258041 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás a (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2-karboxiprop-2-oxiimino)-acetamido]-3-(1-piridinium-metil)cef-3-em-4-karboxilát (ceftazidim néven általánosan ismert cefalosporin antibiotikum) szintézisét írja le. Az ismertetett szintézis során a ceftazidimet úgy állítják elő, hogy (Z)-2-(2-terc-butoxi-karbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-trifenil-metil-amino-tiazol-4-il)-acetil-kloridot N,N-dimetil-acetamid és acetonitril keverékében (6R,7R)-7-amino-3-(1-piridinium-metil)cef-3-em-4-karbonsavval reagáltatnak és a ceftazidim intermedierjéhez, a (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-trifenil-metil-amino-tiazol-4-il)-2-(2-terc-butoxi-karbonilprop-2-oxiimino)acetamido]-3-(1-piridinium-metil)cef-3-em-4-karboxiláthoz jutnak. A kapott ceftazidim intermediert a továbbiakban a reakciókeverékből amorf szilárd anyag formájában kinyerik, majd N,N-dimetil-formamidból kristályosítva tisztítják, és a kapott intermedier ily módon 1 mólra vonatkoztatva 2,5 mól N,N-dimetil-formamid szolvát burkot tartalmaz. A ceftazidim intermediert ezután a védőcsoportok eltávolítása céljából hangyasavval kezelik és ily módon jutnak a ceftazidim végtermékhez.

A jelen találmány tárgya javított eljárás ceftazidim intermedier előállítására, melynek során az intermediert N,N-dimetil-acetamiddal szolvatált formájában közvetlenül a reakcióelegyből kristályosítjuk ki.

A találmány szerinti eljárás alkalmazásával a további tisztítási művelet kiküszöbölhető és magas hozammal, kis költségárfordítással állítjuk elő a ceftazidimet.

A találmány szerinti eljárás során az (I) képletű vegyületet – ahol a képletben DMAC jelentése N,N-dimetil-acetamid és x értéke 0,5–3,0 közötti szám – használjuk intermedierként a ceftazidim szintézisére.

A találmány tárgya továbbá az (I) képletű vegyület – ahol a megjelölések jelentése a fenti – előállítása oly módon, hogy N,N-dimetil-acetamidban (Z)-2-(2-terc-butoxi-karbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-trifenil-metil-amino-tiazol-4-il)-acetil-halogenidet (6R,7R)-7-amino-3-(1-piridinium-metil)cef-3-em-4-karbonsav sóval reagáltatunk. A kapott, dimetil-acetamiddal szolvatált anyag kristályos formában közvetlenül a reakcióelegyből izolálható.

A találmány szerint eljárva az izolálás során jó ki-termeléssel lényegében teljesen tiszta ceftazidim intermediert kapunk, annak N,N-dimetil-acetamiddal szolvatált formájában.

A jelen leírásban használt „ceftazidim intermedier” kifejezés alatt (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-trifenil-metil-

amino-tiazol-4-il)-2-(2-terc-butoxi-karbonilprop-2-oxiimino)acetamido]-3-(1-piridinium-metil)cef-3-em-4-karboxilát képletű vegyületet értjük.

A ceftazidim intermedier előállítása jellegzetes acilezési reakció, melynek során valamely cefalosporin vázat (például valamely 7-amino-3-cefém származékot) valamely savhalogeniddal különösen valamely savkloriddal reagáltatunk.

A ceftazidim intermedier szintézise során előnyösen alkalmazott savhalogenid a (Z)-2-(2-terc-butoxi-karbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-trifenil-metil-amino-tiazol-4-il)ecetsav-halogenid.

Az acilezési reakciót általában a savhalogenid valamely ekvimoláris mennyiségű 7-amino-3-cefém vázzal, közömbös oldószerben, így diklór-metánban, acetonban, vagy N,N-dimetil-acetamid és acetonitril keverékében, valamely bázis, így trietil-amin vagy piridin jelenlétében történő reagáltatásával hajtjuk végre.

A jelen eljárás N,N-dimetil-acetamid, mint reakcióoldószer alkalmazásával továbbfejlesztett, mivel a ceftazidim intermedier az acilezési reakciókeverékből kristályos N,N-dimetil-acetamiddal szolvatált formájában közvetlenül kinyerhető.

Jelen, javított eljárás kiküszöböli a külön tisztítási műveletet, a ceftazidim intermedier valamely szolvatált formává így N,N-dimetil-formamiddal szolvatált formává alakítható.

A találmány szerinti eljárás során a savhalogenidet, például a (Z)-2-(2-terc-butoxi-karbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-trifenil-metil-amino-tiazol-4-il)-acetil-kloridot előnyösen a szabadsav valamely halogénező szerrel, így foszfor-pentakloriddal valamely alkalmas oldószerben, így diklór-metánban vagy dietil-éterben történő reagáltatásával állítjuk elő. A képződött savhalidot általában nem izoláljuk, hanem közel ekvimoláris mennyiségű cefalosporin magot tartalmazó N,N-dimetil-acetamid szuszpenzióban adjuk. Savmegkötő-szerként (az esetleg jelenlévő szabad sav megkötéséhez) valamely alkalmas bázist, így trietil-amin adunk a reakciókeverékhez. Az acilezési reakció körülbelül 15–90 perc alatt –20 °C–40 °C hőmérsékleten teljesen végbemegy. A kapott ceftazidim intermedier az (I) képletű vegyület – ahol a képletben DMAC jelentése N,N-dimetil-acetamid és x értéke valamely 0,5–3,0 közötti szám, amely az 1 mól ceftazidim intermedierre vonatkozó DMAC mólok számát jelenti – N,N-dimetil-acetamiddal szolvatált formája.

Előnyösen alkalmazhatók olyan oldószerek, amelyek használata esetén x jelentése körülbelül 0,5–1,5 érték között van, különösen 1,0 érték.

A szolvatált ceftazidim intermedier kívánt esetben könnyen elkülöníthető, oly módon, hogy a reakciókeveréket vízzel mossuk, majd valamely alkalmas kicsapó oldószert, azaz olyan oldószert adagolunk, amelyben az intermedier oldhatatlan. Jellegzetes kicsapó oldószerek az éterek, így a dietil-éter, metil-etil-éter, a diglym vagy a tetrahidrofuran; az észterek, így az etil-acetát vagy a metil-acetát. Az alkalmazott kicsapó oldószer a dietil-éter vagy a dietil-éter és etil-acetát valamely kombinációja.

Amikor a kicsapó oldószert az N,N-dimetil-acetamid reakciókeverékhez adjuk, 30–90 perc alatt az oldat keverése és -10°C – $+10^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten történő tartása alatt a ceftazidim intermediér N,N-dimetil-acetamiddal szolvatált formája kiválik. A kristályos szolvatált formát egyszerű szűréssel a keverékből elkülönítjük és általában kívánt esetben friss N,N-dimetil-acetamiddal vagy dietil-éterrel mossuk.

Az oldószervesleg eltávolítása céljából a terméket szobahőmérsékleten, levegőn vagy csökkentett nyomáson szárítjuk.

A kapott N,N-dimetil-acetamiddal szolvatált ceftazidim intermediér magas, általában 90%-nál nagyobb tisztaságú.

A találmány szerint eljárva a szolvatált ceftazidim intermediérből közvetlenül ceftazidim állítható elő. A kristályos szolvatált ceftazidim intermediert például adott esetben valamely savoldatban, így 98%-os hangyasavban oldjuk, abból a célból, hogy a tiazolil-acetamidó lánchoz kapcsolódó aminocsoportról a trifenil-metil védőcsoportot lehasítsuk, továbbá az oldallánc oxim részéről a terc-butoxi védőcsoportot eltávolítsuk.

Kívánt esetben a ceftazidim sósavas sójának kialakítása céljából sósavas kezelést alkalmazunk, lehetővé téve a végtermék kristályos csapadék formában történő elkülönítését. A kapott ceftazidim-dihidroklorid antibiotikumként alkalmazható.

Találmányunkat az alábbi példákon mutatjuk be, anélkül azonban, hogy igényünket azokra korlátoz-nánk.

1. példa

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-trifenil-metil-amino-tiazol-4-il)-2-(2-terc-butoxi-karbonilprop-2-oxiimino)-acetamido]-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát előállítása

8,7 g (41,8 mM) foszfor-pentaklorid 150 ml diklór-metánban elkészített hideg (-10°C) oldatát keverjük és az oldathoz egy adagban 21,72 g (38 mM) (Z)-2-(2-terc-butoxi-karbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-trifenil-metil-amino-tiazol-4-il)ecetsavat adunk. A reakciókeveréket 30 percen keresztül -10°C hőmérsékleten keverjük, majd 11,66 ml (83,6 mM) trietil-amint tartalmazó 100 ml térfogatú hideg vízzel hígítjuk. A kétfázisú reakciókeveréket körülbelül 3 percig erősen keverjük, majd a szerves fázist elválasztjuk és 16,89 g (38,0 mM) (6R,7R)-7-amino-3-(1-piridinium-metil)cef-3-em-4-karbonsav dihidrokloridot tartalmazó 195 ml N,N-dimetil-acetamid és 26,5 ml (190 mM) trietil-amin szuszpenzióhoz adjuk. A reakcióelegyet keverjük, $0-5^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 30 percen keresztül, majd 300 ml térfogatú vízzel egyszerre hígítjuk. A vizes reakciókeveréket 10 percen keresztül keverjük, majd a szerves fázist leválasztjuk és hígítást 150 ml friss N,N-dimetil-acetamid és 300 ml dietil-éter adagolásával folytatjuk. A szerves oldatot 0°C – 5°C hőmérsékleten egy órán keresztül keverjük és a képződött kristályos csapadékot szűréssel elkülönítjük, friss N,N-dimetil-acetamiddal, majd friss dietil-éterrel mossuk.

Szobahőmérsékleten, csökkentett nyomáson, 16 órán keresztül történő szárítás után 65,2%-os kitermeléssel 20,96 g (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-trifenil-metil-amino-tiazol-4-il)-2-(2-terc-butoxi-karbonilprop-2-oxiimino)-acetamido]-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát N,N-dimetil-acetamidot kapunk (1 mól N,N-dimetil-acetamid).

Olvadáspont: 150°C (bomlik)

Tisztaság: nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel mérve: 95,56%.

2. példa

Az 1. példában leírtakat az alábbiak szerint ismételi-jük meg:

7,73 g foszfor-pentaklorid 120 ml diklór-metánban készített hideg, -15°C hőmérsékletű oldatához keverés közben egyszerre 17,32 g (Z)-2-(2-terc-butoxi-karbonilprop-2-oxiimino)-2-(2-trifenil-metil-amino-tiazol-4-il)ecetsavat adunk. A reakciókeveréket a hőmérséklet -10°C – -15°C értéken tartása közben 30 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet 10,5 ml trietil-amint tartalmazó 80 ml térfogatú vízzel hígítjuk. A reakciókeveréket 3 percig keverjük, majd a szerves fázist leválasztjuk és a vizes fázist félretesszük. A szerves fázist ezután 10 perc alatt cseppenként 11,13 g (6R,7R)-7-amino-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karbonsav dihidroklorid 17,5 ml trietil-amint tartalmazó 88 ml N,N-dimetil-acetamidban elkészített szuszpenzióhoz keverés közben beadagoljuk. A reakciókeveréket 30 percen keresztül -5°C – 0°C hőmérsékleten keverjük, majd 5°C hőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 200 ml víz beadagolásával hígítjuk. A vizes keverék két percen keresztül történő keverése után a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist félretesszük. A szerves fázist 200 ml etil-acetáttal és 100 ml dietil-éterrel tovább hígítjuk és a keveréket 20°C – 25°C hőmérsékleten erőteljesen keverjük. A reakcióelegyet N,N-dimetil-acetamiddal szolvatált ceftazidim intermediérral beoltjuk a kristályosodás iniciálására. A reakcióelegy 20°C – 25°C közötti hőmérsékleten, 30 percen keresztül történő keverése után a hőmérsékletet 0°C -ra csökkentjük és a keverést még két órán át folytatjuk. A reakciókeveréket szűrjük, a szűrőleplenyt 10 ml N,N-dimetil-acetamid és 10 ml dietil-éter keverékével mossuk, végül 40 ml dietil-éteres mosás, 16 órán keresztül történő 35°C hőmérsékleten csökkentett nyomáson végzett szárítás után 78%-os kitermeléssel kapjuk a ceftazidim intermediér N,N-dimetil-acetamiddal szolvatált formáját. (1,5 mól N,N-dimetil-acetamid.)

3. példa

Ceftazidim dihidroklorid előállítása

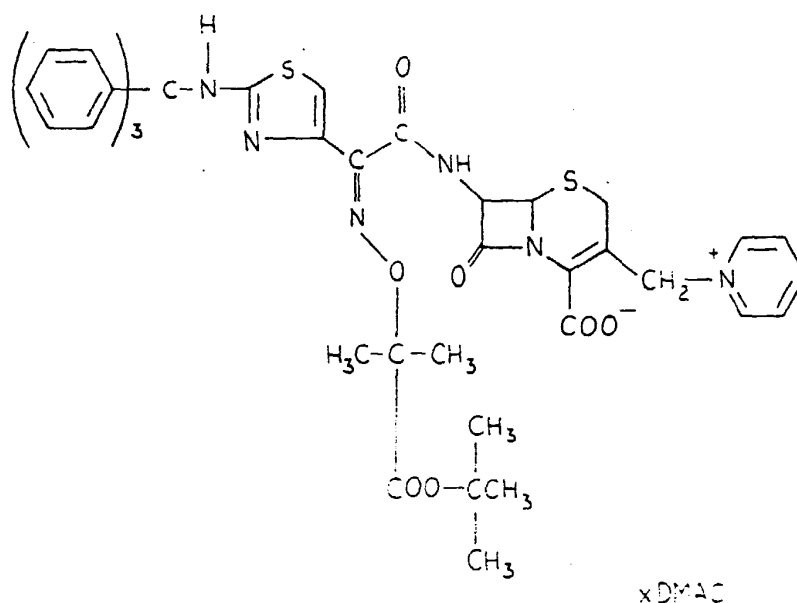
250 ml-es háromnyakú gömblombikba nitrogéngázt vezetünk és 62,2 ml (75,9 g) hangyasavat mérünk be, melyet 15°C -ra hűtünk. A hideg hangyasavhoz keverés közben 32,0 g (37,9 mM) az 1. vagy 2. példa szerint előállított ceftazidim intermediert adagolunk. Az oldatot 30 percen keresztül keverjük, és 13,3 ml (15,8 g) sósavat adagolunk, miközben a hő-

mérsékletet 20 °C alatt tartjuk. A reakciókeveréket 3 órán keresztül keverjük és a képződött trifenil-metanolt szűrjük és hangyasavval és vízzel mossuk. A szűrletet hűtjük és körülbelül 850 ml térfogatú acetonehoz adjuk, és a hűtött zagyot két órán keresztül keverjük. A terméket szűrjük, acetonnal mossuk és 62%-os kitermeléssel a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR (DMSO- d_6): 1,58 (s, 2- CH_3), 5,33 (d, $J = 5$ Hz, 6-H), 6,01 (dd, $J = 9,5$ Hz, 7-H), 7,00 (s, amino-tiazol), 8,30 8,75 (t, $J = 6$ Hz), 8,75 (t, $J = 6$ Hz), 9,23 (d, $J = 6$ Hz, piridinium protonok), 9,72 (d, $J = 9$, acetamido proton).

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – ahol a képletben DMAC jelentése N,N-dimetil-acetamid és x értéke 0,5–3,0 – előállítására (Z)-2-(2-terc-butoxi-karbonilprop-2-oximino)-2-(2-trifenil-metil-amino-tiazol-4-il)-acetilhalogenid és (6R,7R)-7-amino-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karbonsav-só reakciójával, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót N,N-dimetil-acetamid és egy vízzel nem elegyedő szerves oldószer elegyében végezzük, a reakcióelegyet vízzel mossuk, majd további oldószer hozzáadásával a kristályos N,N-dimetil-acetamid-szolvátot kicsapjuk.



1. ábra

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
ARCANUM Bt. – BUDAPEST