

466/91

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

1037

59687

ELJÁRÁS 7-AMINO-3-METOXI-METIL-CEF-3-EM-4-KARBONSAV

ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Hoechst AG, Frankfurt am Main, NSZK

A bejelentés napja: 1991. 02. 12.

Elsőbbsége: 1990. 02. 13. (P 40 04 370.3)

K I V O N A T

Eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyre jellemző, hogy a (II) képletű vegyületet vagy annak alkalmas sóját metanol, metánszulfonsav és trifluormetánszulfonsav elegyével reagáltatják.

Albini G. G. G. G.

466/91

1337

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY ✓**

59687

A

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

NS205 C07D 501/26
A61K 31/545

**ELJÁRÁS 7-AMINO-3-METOXI-METIL-CEF-3-EM-4-
-KARBONSAV ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

HOECHST AG, Frankfurt am Main, NSZK

Feltalálók: dr. ADAM Friedhelm
dr. DÜRKHEIMER Walter
dr. HÖRLEIN Rolf
dr. MENCKE Burghard

NSZK

A bejelentés napja: 1991. 02. 12.

Elsőbbsége: 1990. 02. 13. (P 40 04 370.3)

NSZK

71528-1023 To

A találmány tárgya eljárás 7-amino-3-metoxi-metil-cef-3-em-4-karbonsav előállítására.

A 7-amino-3-alkoxi-metil-cef-3-em-4-karbonsavak értékes kiindulási anyagok orálisan adagolható cefalosporinok előállítására oly módon, hogy az aminocsoportot utólag acilezik. Orálisan adagolható cefalosporinokat például a 134 420 sz. európai szabadalmi leírás és a 329 008 sz. publikált európai szabadalmi bejelentés ír le.

Az (A) általános képletű vegyületek előállítására eddig ismertté vált cserereakciók - az (A) általános képletben R jelentése alkilcsoport - reakciókörülményei olyanok, hogy ipari mértékben történő előállításra kevésbé alkalmasak. Így például a 262 744 sz. publikált európai szabadalmi bejelentés szerinti eljárás során a megfelelő alkoholt nagy feleslegben vett Lewissav-katalizátorokkal reagáltatják, majd a terméket ioncserélő kromatográfiás módszerrel tisztítják. Az ilyen eljárás sem műszaki, sem ökológiai szempontból nem valósítható meg hatékonyan. A 204 657 sz. publikált európai szabadalmi bejelentés szerint (A) képletű vegyületeket az ipari mértékben nehezen kezelhető gáznemű bór-trifluorid, valamint oldószerek alkalmazásával állítanak elő. Az így kapott származékokat rendszerint tovább kell tisztítani. A JP 59/163 387 sz. publikált japán szabadalmi bejelentés szerint katalizátorként erős szerves savat, az oldódást elősegítő anyagként klórozott szénhidrogént használnak. Az eljárás reprodukálása során a kívánt termék alacsony hozammal (kb. 30 %) és tisztasággal (kb. 30-40 %)

keletkezett.

Ennél lényegesen jobb eljárást találtunk, amely meglepő módon az említett vegyületeket lényegesen nagyobb hozammal és nagy tisztaságban szolgáltatja.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) képletű vegyület előállítására. Az eljárásra jellemző, hogy 7-amino-cefalosporánsavat (7-ACS) vagy annak sóját metánszulfonsav, trifluormetánszulfonsav és metanol elegyével reagáltatjuk és a reakció befejeztével az (I) képletű terméket a reakcióoldatból kicsapjuk.

A 7-amino-cefalosporánsavat vagy sóját por alakjában adagolhatjuk a reakcióelegybe, vagy szuszpendálhatjuk az alkalmazott metanol egy részében és így adjuk a reakcióelegyhez, végül az is lehetséges, hogy a 7-amino-cefalosporánsavat a metanolszulfonsav/trifluormetanolszulfonsav-elegybe adagoljuk és a metanolt utólag adjuk hozzá.

A 7-ACS 1 egyenértékére kb. 7-40, előnyösen 8-12, különösen előnyösen 10 egyenértéknyi metánszulfonsavat, és kb. 0,5-5, előnyösen 0,8-1,5, különösen előnyösen 1 egyenértéknyi trifluormetánszulfonsavat alkalmazhatunk. A metanolt mintegy 2-20, előnyösen 4-7, különösen előnyösen 5 egyenértéknyi mennyiségben alkalmazhatjuk, egy egyenérték 7-amino-cefalosporánsavra számítva.

A reakcióhőmérséklet előnyösen kb. -10 °C és +40 °C, különösen előnyösen +5 °C és +15 °C közötti.

A reakcióidő a reakcióhőmérséklettől függően 5 perc és 3 óra között, előnyösen 2 és 2,5 óra között lehet.

Az 7-ACS sói közül azok alkalmazhatók, amelyek stabilak, és a savkomponenssel definiált sztöchiometrikus összetételt képeznek.

A 7-ACS sói közül különösen megfelelőek az aromás szulfonsavakkal, például benzolszulfonsavval, előnyösen alkilbenzolszulfonsavval, így pl. p-metil- vagy p-etilbenzolszulfonsavval képzett sói. Különösen előnyben részesítjük a 7-ACS-p-toluolszulfonát-dihidrátot (15 45 898 sz. NSZK-beli közzétételi irat), valamint a vízmentes formát is.

Az (I) képletű terméket úgy különítjük el a reakcióelegyből, hogy jeges vizet, majd bázist adunk az elegyhez, és a hidrolizált elegy pH-értékét mintegy 2,5-3,5-re állítjuk. Bázisként például tömény vízes ammónia-oldatot, 10-40 t%-os kálium-hidroxid-oldatot, előnyösen kb. 40 t%-os nátrium-hidroxid-oldatot alkalmazhatunk. A kivált terméket pl. vízzel, acetonnal és éterrel mossuk, majd a szokásos módon szárítjuk.

A találmány szerinti eljárás előnye az ismert módszerekhez viszonyítva abban van, hogy az (I) képletű vegyületet jobb hozammal és nagyobb tisztaságban szolgáltatja. A termék 7-amino-cefalosporánsavat már nem tartalmaz, további tisztítására nincs szükség.

A találmányt az alábbi példákkal közelebbről ismertetjük, a korlátozás minden szándéka nélkül.

1. példa

7-amino-3-metoxi-metil-cef-3-em-4-karbonsav

132,5 ml (2,0 mol) metánszulfonsav és 17,6 ml (0,2

mol) elegyéhez -10 °C és +5 °C közötti hőmérsékleten 10 perc alatt 20 ml metanolt csepegtetünk. Ezt követően 54,4 g 7-ACS (0,2 mol) és 20 ml metanol előzetesen készített elegyét 12 perc alatt olyan ütemben adjuk az első elegyhez, hogy a hőmérséklet 4 °C és 6 °C között maradjon. A szuszpenzió fokozatosan átalakul oldattá. 130 perc elteltével az oldatot 200 ml jeges vízre öntjük. 2,5 órás keverés után hűtés közben (10-20 °C) a pH-értéket 40 t%-os nátrium-hidroxid-oldattal 2,5-re állítjuk, a homokszerű csapadékot szűrjük, ötszörösen vízzel, majd acetonnal mossuk és végül szárítjuk. 27,6 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek tisztasága HPLC szerint 90 %.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,20 (s, 3H, OCH₃), 3,35-3,60 (AB-rendszer, 2H, -S-CH₂-), 4,15 (s, 2H, -CH₂-O-), 4,76 (d, J = 4 Hz, 1H, 6-H), 4,98 (d, J = 4 Hz, 1H, C-7).

IR (KBr): 1800 cm⁻¹ (β-laktám-karbonil)

Elemanalizis C₉H₁₂N₂O₄S összegképlet alapján:

számított, %:	C 44,25	H 4,95	N 11,47	C 13,13
talált, %:	C 44,0	H 5,0	N 11,4	C 13,5

2. példa

32,5 ml (0,5 mol) metánszulfonsav és 4,4 ml (0,05 mol) trifluormetánszulfonsav elegyéhez 2-5 °C-on 10 ml metanolt, majd 10 perc alatt 24 g (0,054 mol) vízmentes 7-ACS-p-toluolszulfonátot adunk. A szuszpenzió gyorsan átalakul oldattá. Az oldatot összesen 130 percen át keverjük 2-5 °C-on, utána 50 ml jeges vizet adagolunk. Az oldatot 20 °C-on még 2,5 órán át keverjük, utána jeges hűtés mellett a pH-érté-

- 6 -

ket kb. 40 ml 40 t%-os nátrium-hidroxid-oldattal 2,5-re állítjuk. A kivált csapadékot leszivatjuk és jeges vízzel, acetonnal és éterrel mossuk. Szárítás után 7,2 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek fizikai és kémiai jellemzői az 1. példa szerint kapott termékével azonosak. HPLC szerint a tisztaság legalább 90 %.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy a (II) képletű vegyületet vagy annak alkalmas sóját metanol, metánszulfonsav és trifluormetánszulfonsav elegyével reagáltatjuk.

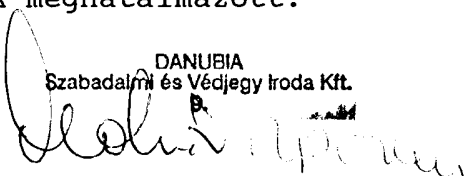
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy alkalmas sóként aromos szulfonsavval képzett sót alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy sóként a (II) képletű vegyület p-toluol-szulfonát-dihidrátját vagy annak vízmentes formáját alkalmazzuk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy egy egyenérték 7-amino-cefalosporánsavra mintegy 7-40 egyenértéknyi metánszulfonsavat, mintegy 0,5-5 egyenértéknyi trifluormetánszulfonsavat és mintegy 2-20 egyenértéknyi metanolt viszünk reakcióba.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



+ 1 lap rajz

Alkalmazott (Cégnév)

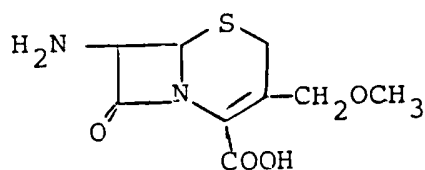
466/91

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

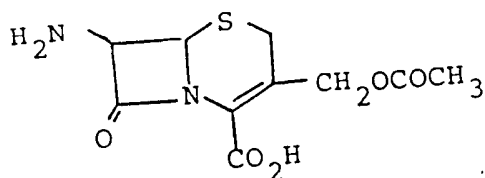
1237

1/1

59687



(I)



(II)

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
9.

[Handwritten signature]