



(19) Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: AT 395 854 B

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1063/91

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : C07D 501/24

(22) Anmeldetag: 24. 5.1991

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1992

(45) Ausgabetag: 25. 3.1993

(56) Entgegenhaltungen:

AT-B 382875 EP-A1-0019345

(73) Patentinhaber:

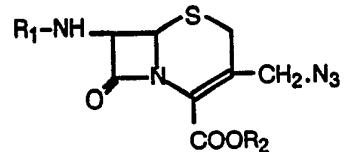
BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.  
A-6250 KUNDL, TIROL (AT).

(72) Erfinder:

ASCHER GERD DR.  
KUNDL, TIROL (AT).  
EGERBACHER JOSEF DR.  
BAD HÄRING, TIROL (AT).  
KRENMÜLLER FRANZ DR.  
KUFSTEIN, TIROL (AT).

(54) NEUES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 7-AMINO-3AZIDOMETHYL-3-CEPHEM-4-CARBONSÄURE UND DEREN DERivate

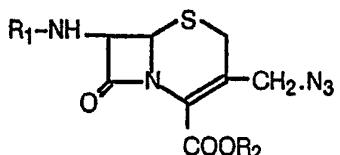
(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 7-Amino-3-azidomethyl-3-cephem-4-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I, worin R<sub>1</sub> für Wasserstoff oder eine Acylgruppe und R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder einen Esterrest stehen.



B  
395 854  
AT

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 7-Amino-3-azidomethyl-3-cephem-4-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel

5



I

10 worin R<sub>1</sub> für Wasserstoff oder eine Acylgruppe und R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder einen Esterrest stehen.

Wenn R<sub>1</sub> für eine Acylgruppe steht, so bedeutet diese beispielsweise Phenylacetyl, Phenoxyacetyl oder Aminothiazolylmethoximinoacetyl. R<sub>2</sub> steht beispielsweise für die p-Nitrobenzyl-, die p-Methoxybenzyl-, die Pivaloyloxymethyl- oder Acetoxyethylgruppe.

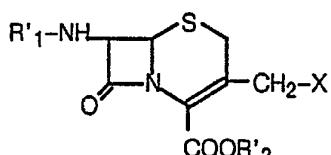
15 Bevorzugte Verbindung dieser Klasse ist die 7-Amino-3-azidomethyl-3-cephem-4-carbonsäure, welche als Ausgangsmaterial für pharmazeutisch wertvolle Cephalosporine dient.

Die Herstellung von 7-Amino-3-azido-3-cephem-4-carbonsäure, im folgenden kurz „Azido-ACA“ genannt, ist in der Literatur beschrieben, beispielsweise in der EPA 127 992, DE-PS 2 101 221 und DE-PS 2 332 045.

20 Alle diese Verfahren zur Herstellung von Azido-ACA sehen die Reaktionsführung wegen der geringen Löslichkeit des verwendeten salzartigen Azids nur in wäßrigem Medium und bei hoher Temperatur vor. Dies führt in der Cephalosporinchemie bekannterweise zu starker Nebenproduktbildung und geringer Ausbeute.

Erfindungsgemäß gelangt man zu den Verbindungen der Formel I, insbesondere zur Azido-ACA, in guter Ausbeute, wenn man Verbindungen der Formel

25



II

30 wobei R'<sub>1</sub> für eine Silylschutzgruppe oder eine Acylgruppe, R'<sub>2</sub> für eine Silylschutzgruppe oder eine Estergruppe und X für Halogen stehen, mit einem Trialkylsilylazid, vorzugsweise mit Trimethylsilylazid, umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel II sind bekannt und können beispielsweise wie in der AT-PS 382 875 beschrieben erhalten werden.

35 Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielsweise ausgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel II vorzugsweise in situ, d. h. ohne sie aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren, mit einem Trialkylsilylazid, vorzugsweise mit Azidotrimethylsilan, umsetzt. Die Reaktion wird in organischen Lösungsmitteln durchgeführt, was den Vorteil besserer Reaktionsführung, höherer Stabilität der beteiligten Substanzen und damit höherer Ausbeuten sowie höherer Qualität des Produktes hat. Die Umsetzung kann beispielsweise im gleichen Lösungsmittel, das in den vorhergehenden Stufen eingesetzt worden ist, oder nach Zugabe eines zusätzlichen Lösungsmittels erfolgen. Die Reaktionstemperatur ist dabei wegen der Verwendung organischer Lösungsmittel statt der in den bisherigen Verfahren eingesetzten wäßrigen Systeme nicht kritisch. Die Umsetzung kann daher auch bei Raumtemperatur oder bei tiefer Temperatur durchgeführt werden; der bevorzugte Temperaturbereich beträgt 0-20 °C.

40 Das Reaktionsgemisch kann sauer oder alkalisch aufgearbeitet werden. Ein Produkt besonders hoher Reinheit kann durch Verwendung mit Wasser nicht mischbarer Solventien für die Umsetzung mit nachfolgender wäßrig/alkalischer Aufarbeitung erzielt werden. Bevorzugt werden hierbei starke organische Basen, beispielsweise Guanidine und Amidine, wie DBU und DBN, verwendet.

45 Ein weiterer wesentlicher Vorteil dieser Erfindung ist daher die gegenüber den wäßrigen Verfahren höhere Reinheit des isolierten Produkts.

50 Im nachfolgenden Beispiel, das die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken soll, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel:

7-Amino-3-azidomethyl-3-cephem-4-carbonsäure

55 Eine Lösung von 0,183 Mol 7-Trimethylsilylamino-3-jodmethyl-3-cephem-4-carbonsäuretrimethylsilylester in 1000 ml Methylenchlorid wird mit 31,7 g (0,275 Mol) Azidotrimethylsilan versetzt und 1 Stunde bei 10° gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in Wasser/DBU ausgeladen. Nach Trennung der Phasen wird mit Salzsäure auf pH 3,0 gestellt und die Suspension 1 Stunde bei 0° nachgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser

gewaschen und getrocknet.

Die auf diese Weise erhaltene Titelverbindung zeigt folgende NMR- und IR-Daten:

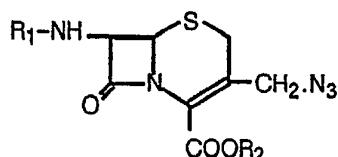
<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, D<sub>2</sub>O/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>): 5.08 (d, 1H, J=6Hz, H-7); 4.75 (d, 1H, J=6Hz, H-6); 4.10 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>); 3.70 (d, 1H, J=18Hz, H-2); 3.36 (d, 1H; J=18Hz, H-2').  
5           IR (KBr)/(cm<sup>-1</sup>): 2110 (s, Azid); 1795 (s, β-Lactam-CO).

## PATENTANSPRÜCHE

10

### 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

15

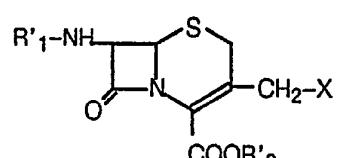


I

20

worin R<sub>1</sub> für Wasserstoff oder eine Acylgruppe und R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder einen Esterrest stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

25



II

30

wobei R'<sub>1</sub> für eine Silylschutzgruppe oder eine Acylgruppe, R'<sub>2</sub> für eine Silylschutzgruppe oder eine Estergruppe und X für Halogen stehen, mit einem Trialkylsilylazid, vorzugsweise mit Trimethylsilylazid umgesetzt.

35

40

45

50

55