

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 192558

A bejelentés napja: (22) 84. 06. 19.

(21) 2356/84

A bejelentés elsőbbsége: (33)
US

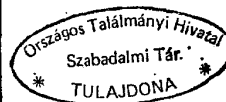
(32)
83. 06. 20.

(31)
(505 662)

A közzététel napja: (41) (42) 1985. 04. 29.

Megjelent: (45) 1988. 03. 30.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 D 501/56



Feltaláló(k): (72)

Conrad Preston Charles, szerves vegyész, Indianapolis,
Indiana, Jarmas Alvydas Alfonsas, szerves vegyész,
Huntingdom Valley, Pennsylvania, US

Szabadalmas: (73)

Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, US

(54)

ELJÁRÁS KRISTÁLYOS 7-(R)-AMINO-3-(1-PIRIDINIUM-METIL)-CEF-3-EM-4- -KARBOXILÁT-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új kristályos 7-(R)-amino-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát-mono-hidro-klorid-monohidrát előállítására.

A találmány szerinti eljárásnál úgy járunk el, hogy vi-zes oldószer-rendszerben 7-(R)-amino-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát-dihidro-klorid-dihidrátot feloldunk, majd az oldathoz dimetil-acet-amidot adunk.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű 7-(R)-[2,2'-amino-1',3'-tiazol4'-il]-2-(Z)-(2',2'-di-metil-2'-il-ecet sav)-oxiimino-éter-acet-amido]-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát, más néven ceftazidim cefalosporin antibiotikum szintézisének egyik új intermediere előállítására. A ceftazidimet az 1981. március 24-én kiadott 4 258 041 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban írták le. Ez az antibiotikum kiváló hatékonyságot mutat a Gram-pozitív és Gram-negatív patogén baktériumok széles skálájával szemben.

Az olyan fontos antibiotikum, mint a ceftazidim termelésében előnyösek az olyan szintetikus közbenső termékek, amelyek nagy tisztaságú kristályos formában könnyen előállíthatók és amelyek olcsó tárolási körülmények mellett is hosszú időn keresztül stabilok.

A találmány – a ceftazidim termeléséhez – egy ilyen magas tisztaságú kristályos, stabil szintetikus új intermedier előállítási eljárását ismerteti. Különösképpen az ikerjellegű 7-(R)-amino-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát kristályos monohidro-klorid monohidrát formájában előállítására vonatkozik.

A találmány szerinti eljárással a (II) általános képlet szerinti 7-(R)-amino-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát kristályos monohidro-klorid monohidrátja állítható elő. A (II) általános képlet szerinti monohidro-klorid monohidrát (a továbbiakban „monohidro-klorid monohidrát”) fehér színű, mikrokristályos, szilárd anyag,

I. Táblázat

<i>d</i>	<i>I/I₁</i>
10,75	0,47
8,17	1,00
6,31	0,20
5,74	0,33
5,35	0,20 b
4,95	0,13
4,84	0,07
4,47	0,93
4,25	0,53
4,08	1,00
3,81	0,20
3,67	0,07
3,52	0,33
3,44	0,13
3,29	0,07
3,14	0,53
3,01	0,27
2,90	0,10
2,80	0,47
2,74	0,27
2,63	0,07
2,53	0,20
2,47	0,07
2,41	0,03
2,38	0,27
2,27	0,27
2,20	0,10
2,11	0,03 b
2,06	0,03 b
1,992	0,17
1,948	0,07
1,893	0,10 b
1,837	0,13

amelyet porának az I. Táblázatban bemutatott Röntgen-diffrakciós adatai jellemeznek. A diffrakciós adatokat $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ hullámhosszú nikellel szűrt rézsugárzással (Cu : Ni) nyertük. Az interplanáris távolságok a „d”-vel jelzett, és a relatív intenzitások pedig az „I/I₁”-el jelzett oszlopban találhatóak. (A „b” rövidítés „széles”-et jelent.)

A találmány továbbmenőleg olyan eljárásra is kiterjed, amely a mono-hidro-klorid-monohidrátot állítja elő, oly módon, hogy a (II) általános képlet szerinti vegyület dihidro-klorid-dihidrátját (a továbbiakban „dihidro-klorid-dihidrát”) vizes oldószerrendszerben oldjuk és ezután dimetil-acet-amidot adunk hozzá. Az elfogadható oldószerrendszerek közé tartozik: metanol/víz, etanol/víz és aceton/víz rendszer, amelyek közül előnyös az 1 tf : 1 tf arányú metanol/víz oldószerrendszer. A kicsapási eljárás 25–40 ° közötti hőmérsékleten vitelezhető ki. A nyert mono-hidro-klorid-monohidrátot szűréssel különítjük el, majd 25–40 ° közötti hőmérsékleten vákuumban szárítjuk.

A mono-hidro-klorid-monohidrát szintézisének kiinduló anyagát, például a megfelelő dihidro-klorid-dihidrátot a „cefaloridin” néven is ismert 7-(R)-(2-tien-2-il)-acet-amido-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát oldalláncának lehasításával (N-dezacilezés) nyerjük. A cefaloridin oldalláncának lehasítása úgy történik, hogy a vegyületet előbb szililezzük, a szililezett származékot foszfor-penta-kloriddal kezeljük. Végül izopropanolt vagy butándiolt adunk hozzá. A nyert dezacilezett 7-(R)-amino-termék csapadékát sósavban oldjuk és izopropanol hozzáadásával a dihidro-klorid-dihidrátot kicsapjuk.

A dihidro-klorid-dihidrát szintézisének egyik kísérletileg kipróbált eljárását az 1981. március 24-én kiadott, 4 258 041 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás 10. készítményként (17. oszlop) O'Callaghan és munkatársai ismertetik, amit itt csak hivatkozásként idézünk.

A jelen találmány szerinti eljárással előállított mono-hidro-klorid-monohidrát hasznos közbenső termék az (I) általános képlet szerinti széles spektrumú antibiotikum, a ceftazidim előállításában. Még inkább jellegzetesen a (III) általános képlet szerinti 2-(2'-tritol-amino)-1',3'-tiazol-4'-il-2-(Z)-(-)-(t-butil-2',2'-dimetil-2'-il-acetát)-oxiimino-éter-ecetsavat foszfor-penta-kloriddal a megfelelő sav-kloriddá alakítjuk át. A találmány szerinti eljárással előállított mono-hidro-klorid-monohidrátot ezt követően sósavval acilezve kapjuk a 7-(R)-[2-(2'-tritol-amino)-1',3'-tiazol-4'-il]-2-(Z)-(-)-(t-butil-2',2'-dimetil-2'-il-acetát)-oxiimino-éter)-acet-amido]-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilátot, a továbbiakban „védett ceftazidim”.

Az amino- és a karboxi-védőcsoportot a védett ceftazidimről egymást követő tömény hangyasavas, majd tömény sósavas kezeléssel eltávolítva az (I) általános képlet szerinti ceftazidim dihidro-kloridját nyerjük.

A (III) általános képletű vegyület védett ceftazidim-mé való átalakítását az alábbiakban beszéljük meg. A védett ceftazidim ceftazidim-dihidro-kloriddá alakítását O'Callaghan és munkatársai írják le a 4 258 041 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás 23. és 24. oszlopában.

A példákban a mágneses magrezonancia spektrumok felvétele 90 MHz Varian Associates EM-390 típusú műszerrel történt.

A „mmol”, „tf : tf” és „NMR” rövidítések millimolt, térfogat-térfogat arányt és mágneses magrezonancia spekt-

rumot jelentenek. A mágneses magrezonancia spektrumok vonatkozásában a „d”, „br s”, „q” és „DMSO-d₆” rövidítések dublettet, széles szinglettet, kvartettet és olyan dimetil-szulfoxidot jelentenek, melynek minden egyes hidrogénatomja deutériummal helyettesített.

A találmány kivitelezését a következő – nem korlátozó jellegű – példák szemléltetik:

1. példa

7-(R)-amino-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát-mono-hidroklorid-monohidrát

7-(R)-amino-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát dihidro-klorid-dihidrátot (12,5 g, 31,25 mmol) 50 %-os (tf : tf) metanol/víz elegyben oldunk szobahőfokon. A nyert oldathoz lassan 50 ml dimetil-acet-amidot adunk hozzá. A dimetil-acet-amid hozzáadásának megkezdésével azonnal elindul a mono-hidroklorid-monohidrát kristályosodása. A teljes dimetil-acet-amid mennyiség hozzáadása után a reakcióelegyet 5 °C hőmérsékletre hűtjük, és egy órán át így tartjuk. A reakcióelegyet szűrjük, és a nyert csapadékot egyszer 25 ml 0 °C-os dimetil-acet-amiddal mossuk, majd vákuumban megszáritva (40 °C, 16 órán át) 7,94 g 7-(R)-amino-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilátot nyerünk.

NMR (DMSO-d₆): delta 9,3 (d, J = 6 Hz, piridinium protonok), 8,7 (dd, 1, J = 6 Hz, piridinium protonok), 8,2 (dd, 2, J = 6 Hz, piridinium protonok), 5,7 (széles s, 2, C-6 és C-7 protonok), 5,1 (ABq, J = 5 Hz, 3'-metilén protonok), 3,5 (ABq, 2, J = 18 Hz, C-2 metilén protonok).

2. példa

7-(R)-[2-(2'-tritol-amino)-1',3'-tiazol-4'-il]-2-(Z)-(t-butil-2',2'-dimetil-2'-il-acetát)-oxiimino-éter)-acet-amido]-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát

Száraz metilén-kloridhoz (10 ml) foszfor-penta-kloridot (0,6 g, 2,98 mmol) adunk és a nyert oldatot 0 °C-ra hűtjük. Az oldathoz 1,55 g (2,71 mmol) 2-(2'-tritol-amino)-1',3'-tiazol-4'-il)-2-(Z) - (-)-(t-butil-2',2'-dimetil-2'-il-acetát)-oxim-éter-ecetsavat adunk, és 0 °C-on 30 percig kevertetjük. Az utóbbi oldathoz 7,5 ml víz és 0,9 ml trietil-amin lehűtött elegyét adjuk és a kapott heterogén elegyet 0 °C-on 3 percig kevertetjük. A vizes fázist leválasztjuk és elvetjük. A megmaradt 0 °C-os metilén-klorid fázist 0 °C-os olyan zagyhoz adagoljuk 7 percig, amely 0,78 g (2,25 mmol) 7-(R)-amino-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát-mono-hidroklorid-monohidrátot, 8 ml dimetil-acet-amidot és 1,73 ml (12,43 mmol) trietil-amint tartalmaz. A reakcióelegyet 0 °C-on 60 percig kevertetjük. A reakcióelegyet 18 ml 0 °C-os víz hozzáadásával hígítjuk, ami feloldja a csapadékot. A vizes fázist a szerves fázistól elválasztjuk, majd egyszeri 5 ml metilén-kloriddal kivonatoljuk. Az egyesített metilén-kloridos kivonatokhoz 8 ml dimetil-acet-amidot és 18 ml dietil-étert adunk. Az oldatot felmelegítjük, majd 30 percen át kristályosodni hagyjuk. A nyert sűrű zagyot 2 órán át 0 °C-on tartjuk, a csapadékot kiszűrjük, egyszer 20 ml

5 %-os dimetil-acet-amid/dietil-éter oldattal mossuk, majd 16 órán át 40 °C-on vákuumban szárítjuk. 1,56 g (1,85 mmol) 7-(R)-[2-(2'-tritol-amino)-1',3'-tiazol-4'-il]-2-(Z)-(-)-(t-butil-2',2'-dimetil-2'-il-acetát)-oxiimino-éter-acet-amido]-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilátot nyerünk.

Szabadalmi igénypontok

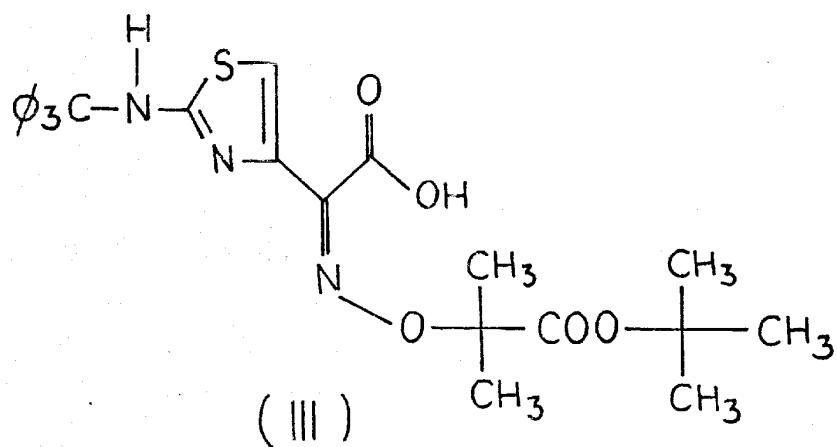
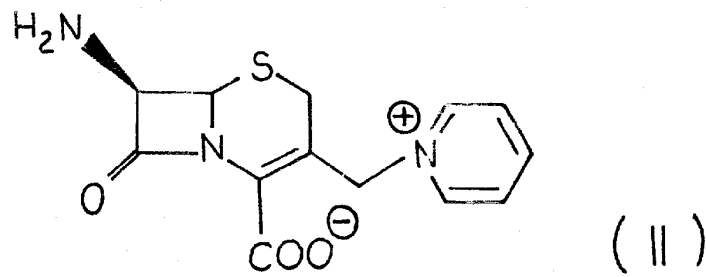
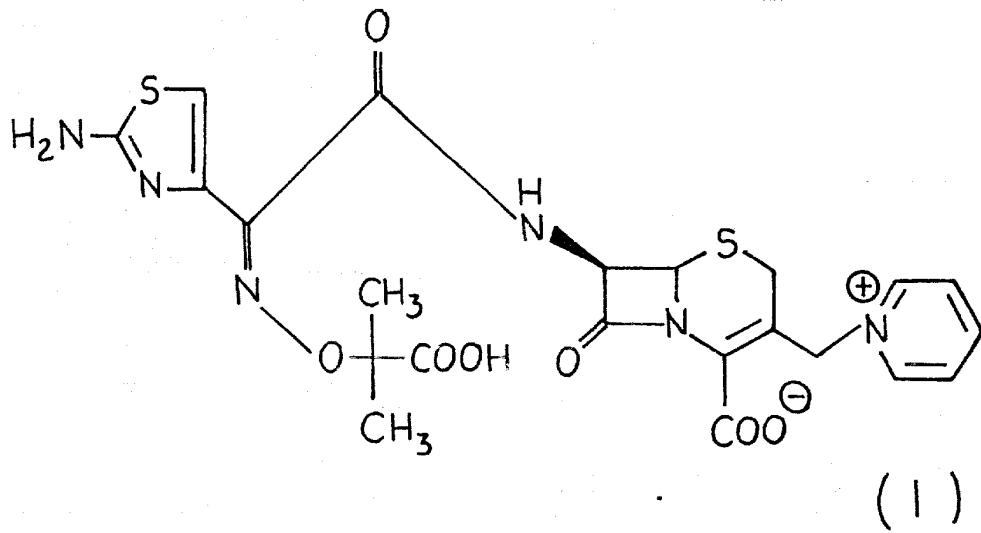
1. Eljárás kristályos 7-(R)-amino-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát-mono-hidroklorid-monohidrát előállítására, melynek porát Röntgen diffrakcióval nikkelszűrűsű rézsugárzással $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ hullámhosszon vizsgálva a következő adatokat nyerjük (d az interplanáris távolság, I/I₁ a relatív intenzitás, a „b” rövidítés szélességet jelent):

d	I/I ₁
10,75	0,47
8,17	1,00
6,31	0,20
5,74	0,33
5,35	0,20 b
4,95	0,13
4,84	0,07
4,47	0,93
4,25	0,53
4,08	1,00
3,81	0,20
3,67	0,07
3,52	0,33
3,44	0,13
3,29	0,07
3,14	0,53
3,01	0,27
2,90	0,10
2,80	0,47
2,74	0,27
2,63	0,07
2,53	0,20
2,47	0,07
2,41	0,03
2,38	0,27
2,27	0,27
2,20	0,10
2,11	0,03 b
2,06	0,03 b
1,992	0,17
1,948	0,07
1,893	0,10 b
1,837	0,13

oldószeranyagból történő átkristályosítással, azzal jellemezve, hogy vizes oldószerrendszerben 7-(R)-amino-3-(1-piridinium-metil)-cef-3-em-4-karboxilát-dihidro-klorid-dihidrátot feloldunk – előnyösen 25–40 °C hőmérsékleten –, majd az oldathoz dimetil-acet-amidot adunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldószerrendszerként 50 %-os metanol/víz elegyet használunk.

1 db rajz 3 ábra



Kiadja: az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet