



REPUBLIK  
ÖSTERREICH  
Patentamt

(10) Nummer: **AT 411 598 B**

(12)

## PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: A 763/99  
(22) Anmeldetag: 29.04.1999  
(42) Beginn der Patentdauer: 15.08.2003  
(45) Ausgabetag: 25.03.2004

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C07D 501/06**  
//C07D 501/24

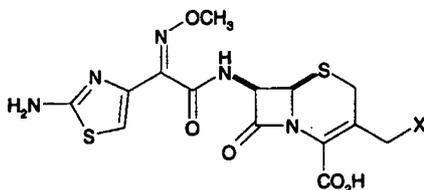
(56) Entgegenhaltungen:  
EP 30294A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO)  
EP 49855A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO)  
EP 852937A2 (HICHEM PHARMA S.P.A)  
JP 60-260584 A (SANKYO K.K.)  
EP 75104A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO)

(73) Patentinhaber:  
BIOCHEMIE GMBH  
A-6250 KUNDL, TIROL (AT).

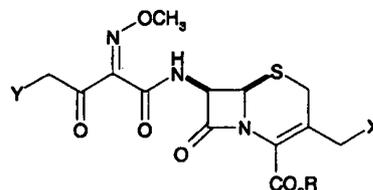
(72) Erfinder:  
GERLACH BENJAMIN DR.  
BREITENBACH, TIROL (AT).  
LUDESCHER JOHNNES DR.  
BREITENBACH, TIROL (AT).  
TOTSCHNIG KLAUS DR.  
KUNDL, TIROL (AT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CEPHALOSPORINEN

(57) Verfahren zur Herstellung eines Cephalosporins der Formel I



wobei X einen in der Cephalosporinchemie üblichen Substituenten bedeutet, durch Umsetzen eines Cephalosporins der Formel II



wobei R für eine Trialkylgruppe oder Wasserstoff steht, Y ein Halogenatom und X die oben genannte Bedeutung hat, mit einem silylierten Harnstoffderivat und Entsilylierung.

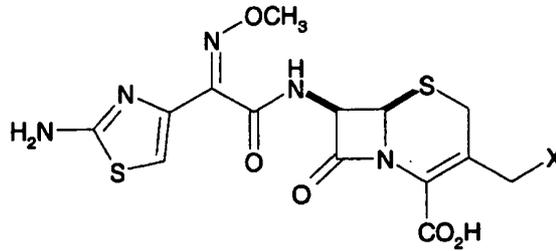
AT 411 598 B

Organische Verbindungen

Die Erfindung betrifft ein neues, vereinfachtes Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinen der Formel

5

10

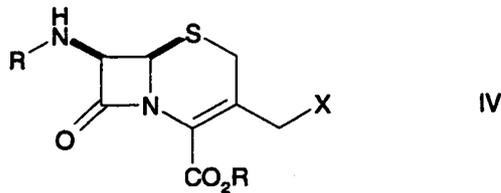


15

wobei X einen in der Cephalosporinchemie üblichen Substituenten bedeutet, beispielsweise -OCOCH<sub>3</sub> oder 2-Methyl-(2,5-dihydro-5-oxo)-as-triazin-3-yl, ihren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Estern bzw. Hydraten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

20

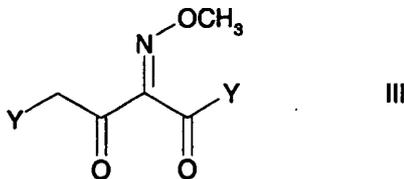
25



wobei R für eine Trialkylsilylgruppe oder Wasserstoff steht und X die oben genannte Bedeutung hat, mit einem reaktiven Derivat einer Verbindung der Formel

30

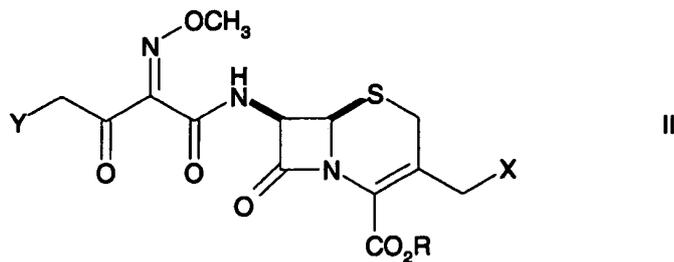
35



wobei Y ein Halogenatom bedeutet, in eine Verbindung der Formel

40

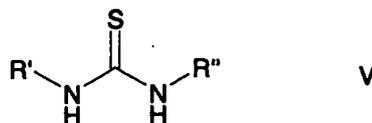
45



50

worin R, X und Y obige Bedeutung besitzen, überführt und diese dann ohne Isolierung mit einem silylierten Harnstoffderivat der Formel

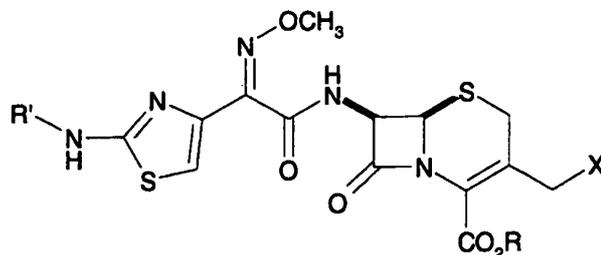
55



wobei R' Wasserstoff oder eine Trialkylsilylgruppe und R" eine Trialkylsilylgruppe bedeuten, zu einer Verbindung der Formel

5

10



VI

wobei R, R' und X die oben genannten Bedeutungen haben, umgesetzt und durch Entsilylierung in eine Verbindung der Formel I überführt.

Zahlreiche Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sind beschrieben. Die Einführung des 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäure-restes in den jeweiligen  $\beta$ -Lactamnucleus kann beispielsweise durch Reaktion eines entsprechend aktivierten Derivates des 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyimino-essigsäurederivates mit dem entsprechenden  $\beta$ -Lactamnucleus erfolgen. Nachteile dieser Methode können beispielsweise das Abtrennen von Komponenten sein, welche aus der Aktivierung der Seitenkette stammen, und/oder aus der Abtrennung von Schutzgruppen an der Thiazol-Aminofunktion, welche bei Verwendung dieses Synthesepinzips häufig Anwendung finden.

Ein anderes Synthesepinzip ist die Herstellung einer Zwischenstufe der Formel II und deren Umsatz mit Thioharnstoff zu den entsprechenden Verbindungen der Formel I. Dieses bekannte Synthesepinzip hat gegenüber dem erstgenannten Prozeß Vorteile, jedoch sind auch einige Schwierigkeiten damit verbunden: Bei der Cyclisierung einer Verbindung der Formel II zu einer Verbindung der Formel I entsteht Säure, da beim Ringschluß stöchiometrisch ein Äquivalent Halogenwasserstoff gebildet wird. Dadurch wird beispielsweise die Bildung des E-Isomeren der Verbindungen der Formel I gefördert. Es ist bekannt, daß diese Isomeren wesentlich schwächere antibakterielle Aktivität zeigen. Unbefriedigend ist diese Syntheseroute aber auch dann, wenn man eine Verbindung der Formel II vor dem Umsatz zur Verbindung der Formel I isoliert. So wird beispielsweise in EP 49 855, Beispiel 1 oder EP 30 294, Beispiel 1, 7-[4-Brom-2(Z)-methoxyimino-3-oxobutyramido]-3-[[[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl]-3-cephem-4-carbonsäure nach Abtrennung einer harzigen Zwischenphase und anschließender Trocknung der organischen Phase mit Natriumsulfat durch Fällung aus Diethylether isoliert. Diese Bedingungen sind nicht oder nur äußerst schwer in den industriellen Produktionsmaßstab umsetzbar.

Die oben erwähnten Probleme können wie folgt gelöst und somit die Herstellung von Verbindungen der Formel I über entsprechende Verbindungen der Formel II attraktiv gestaltet werden:

Man umgeht die Isolierung von Verbindungen der Formel II einerseits, indem die Cyclisierungsreaktion direkt auf der Stufe einer Verbindung der Formel II, wobei R Trialkylsilyl bedeutet, durchgeführt wird (Methode A). Andererseits wird nach einer Desilylierung (mit Silylierung und Desilylierung sind hier und im Folgenden die Einführung bzw. die Abspaltung eines Trialkylsilylrestes gemeint) eine Verbindung der Formel II, bei der R die obige Bedeutung, mit Ausnahme einer Trialkylsilylgruppe, hat, die Cyclisierungsreaktion zu einer Verbindung der Formel I direkt und ohne Isolierung einer Zwischenstufe der Formel II durchgeführt (Methode B).

Wählt man Methode A wird wie folgt vorgegangen:

Man silyliert den Thioharnstoff mit einem gängigen Silylierungsmittel in einem dem Silylierungsmittel gegenüber inerten Lösungsmittel. Als Silylierungsmittel eignen sich beispielsweise mono- oder bissilylierte Amide wie Derivate des Formamids, Acetamids oder Trifluoracetamids, Bis(trimethylsilyl)-harnstoff, oder auch Hexamethyldisilazan in Kombination mit einer Säure. Einsetzbar sind hier auch die üblichen Chlorsilane in Kombination mit einem Säurefänger, beispielsweise einem organischen Amin. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise chlorierte Kohlenwasserstoffe, typischerweise Dichlormethan, Ester, z.B. Ethylacetat, oder Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran. Man versetzt dann eine Verbindung der Formel II mit einer Lösung des silylierten

55

Thioharnstoffs. Gegebenenfalls wird zum Abfangen der entstehenden Halogenwasserstoffsäure eines der oben erwähnten silylierten Amide oder ein organisches Amin, beispielsweise N,N-Diisopropylethylamin, zugesetzt.

5 Nach beendeter Cyclisierungsreaktion wird die Verbindung der Formel I in bekannter Weise isoliert, beispielsweise durch Entsilylierung mit einem Alkohol oder durch wäßrige Aufarbeitung, typischerweise durch Extraktion und Isolierung der entsprechenden Verbindung der Formel I als Säure oder Salz, gegebenenfalls als Solvat oder Hydrat. Hierbei ist darauf zu achten, daß sowohl eine vollständige Desilylierung stattfindet aber auch der pH-Wert in einem für die Stabilität und Isolierung der Produkte der Formel I optimalen Bereich gehalten wird. Hierzu eignen sich beispielsweise Pufferlösungen sowie Alkali- oder Ammoniumsalzlösungen schwacher anorganischer und organischer Säuren, z.B. Carbonate, Carboxylate, Phosphate, Phosphonate und Borate. Je nach Aufarbeitung und Löslichkeit kann man neben Wasser auch organische Lösungsmittel verwenden, beispielsweise C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohole, wie 2-Propanol, Ketone, z.B. Aceton, Nitrile, z.B. Acetonitril, Ester, z.B. Methylacetat, Ether, z.B. Tetrahydrofuran oder Amide, z.B. Dimethylformamid, bzw. in einem wäßrig/organischen Lösungsmittelsystem arbeiten, welches bei der Extraktion die optimale Abtrennung der Nebenprodukte gewährleistet.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel I und deren Formulierungen ist beschrieben, beispielsweise kann analog EP 49 855 vorgegangen werden. Es sei bemerkt, daß gegebenenfalls silylierbare funktionelle Gruppen im Rest X silyliert sind oder silyliert werden können.

20 Als Alternative bietet sich Methode B an:

Man führt die Cyclisierungsreaktion mit Thioharnstoff auf der Stufe einer Verbindung der Formel II durch, bei der R die obige Bedeutung, mit Ausnahme einer Trialkylsilylgruppe, hat. Hier arbeitet man typischerweise in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Dichlormethan, einem Ester, z.B. Essigsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylester, oder einem Ether, z.B. Diisopropylether, in Kombination mit einem C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkohol, beispielsweise Ethanol oder Isopropanol, in Gegenwart von Wasser. Wichtig dabei ist, daß bei ausreichendem Alkoholzusatz für eine gute Durchmischung der organischen Phase mit der wäßrigen Lösung des Thioharnstoffs gesorgt ist. So wird eine relativ rasche Umsetzung ohne Nebenreaktionen der Halogenverbindung gewährleistet. Der Alkohol kann gegebenenfalls bereits im Entsilylierungsschritt der Verbindung der Formel II, wobei R = Trialkylsilyl bedeutet, zugegeben werden. Dies hat den weiteren Vorteil, gegebenenfalls die Löslichkeit der Verbindung der Formel II im Reaktionsmedium zu verbessern. Der Gehalt an Alkohol bezogen auf das Cosolvens liegt, abhängig vom System C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkohol/Lösungsmittel, typischerweise zwischen 5 % und dem doppelten Volumen bezogen auf Lösungsmittel, im Falle von Dichlormethan als Lösungsmittel arbeitet man beispielsweise bevorzugt zwischen 5 und 30 %. Die in der Cyclisierungsreaktion freiwerdende Halogenwasserstoffsäure wird gegebenenfalls durch Zugabe einer Base, beispielsweise eines organischenamins, abgefangen. Nach beendeter Cyclisierung wird wiederum wie oben beschrieben die Verbindung der Formel I nach bekannten Methoden isoliert.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel II ist beschrieben, vorzugsweise wird analog EP 49 855 vorgegangen: Silylierung der entsprechenden  $\beta$ -Lactam-Zwischenverbindung sowie Acylierung mit einem reaktiven Derivat einer 4-Halogen-2(Z)-methoxyimino-3-oxobuttersäure der Formel III, beispielsweise einem Säurehalogenid, einem Aktivester oder einem gemischten Anhydrid, vorzugsweise mit dem Säurechlorid. Auch hier sei bemerkt, daß gegebenenfalls silylierbare funktionelle Gruppen im Rest X silyliert sind oder silyliert werden können.

45 In folgenden Beispielen, die die Erfindung erläutern sollen, ohne jedoch den Umfang einzuschränken, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

**Beispiel 1 (Methode A): Darstellung von 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2(Z)-methoxyimino]acetamido]-3-[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl]-3-cephem-4-carbonsäure.Dinatriumsalz**

55 **Lösung A:** 18.57 g 7-Amino-3-[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl]-3-cephem-4-carbonsäure werden in 185 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und unter Schutzgas mit 40.69 g N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die klare, gelbe Lösung wird auf -10° gekühlt.

**Lösung B:** 11.2 g 4-Brom-2(Z)-methoximino-3-oxobuttersäure werden in 85 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Die auf -10° gekühlte Lösung wird unter Schutzgas portionsweise mit 10.41 g Phosphorpentachlorid versetzt, 10 Minuten bei -10° und anschließend 120 Minuten im Eisbad gerührt.

5 Lösung B wird in einen Tropftrichter überführt und innerhalb von 30 Minuten zu Lösung A getropft. Die vereinigten Lösungen werden anschließend 10 Minuten bei -5° gerührt.

**Lösung C:** 3.81 g Thioharnstoff werden in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und unter Schutzgas mit 40.7 g N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid versetzt. Die Mischung wird 60 Minuten bei 35° gerührt, bis eine klare Lösung entsteht.

10 Die vereinigten Lösungen A und B werden auf 0° gekühlt und unter Schutzgas mit Lösung C versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden unter Lichtausschluß bei 0° gerührt und anschließend unter Rühren auf eine eisgekühlte Lösung von 41.5 g Natrium-2-ethylhexanoat in 250 ml Aceton/Wasser (95/5) gegossen. Das Gemisch wird 15 Minuten im Eisbad gerührt, mit 250 ml Wasser und 500 ml Dichlormethan versetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf pH 6.5 gestellt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, mit 50 ml Dichlormethan nachgewaschen und durch Zugabe von 2 N HCl auf pH 3.0 gestellt, wobei ein heller Niederschlag anfällt. Der Niederschlag wird nach 30 Minuten abfiltriert, zweimal mit je 50 ml Wasser und einmal mit 50 ml eiskaltem Aceton nachgewaschen und anschließend in 250 ml Aceton und 15 ml Wasser suspendiert. Durch Zugabe von ca. 90 ml wäßriger 1 M Natriumacetatlösung wird der pH erneut auf 6.5  
15 gestellt, worauf man eine klare Lösung erhält, aus der die Kristallisation des Produktes alsbald beginnt, welche durch langsame Zugabe von 800 ml Aceton innerhalb von 2 Stunden unter Lichtausschluß vervollständigt wird. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 100 ml Aceton/Wasser (93/7) und zweimal je 100 ml Aceton nachgewaschen.

25 **Beispiel 2 (Methode B): Darstellung von 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2(Z)-methoximino)acetamido]-3-[[2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl]-3-cephem-4-carbonsäure.Dinatriumsalz**

Die Lösungen A und B werden wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt und miteinander vermischt, wobei jedoch bei Lösung B anstatt 11.2 g 4-Brom-2(Z)-methoximino-3-oxo-buttersäure 8.98 g 4-Chlor-2(Z)-methoximino-3-oxo-buttersäure eingesetzt werden. Dieses Gemisch wird unter Rühren auf eine eisgekühlte Suspension von 21.0 g Natriumhydrogencarbonat in 340 ml Wasser/2-Propanol (3/1) gegossen und bis zum Ende der Gasentwicklung 30 Minuten im Eisbad gerührt. Der pH wird mit 2 N HCl auf 2.0 gestellt, die organische Phase abgetrennt und zweimal mit je 100 ml eisgekühlter halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird anschließend direkt mit 8.25 ml Wasser, 4.45 g Triethylamin und 3.35 g Thioharnstoff versetzt und 3 Stunden heftig unter Lichtausschluß gerührt, wobei ein viskoser Niederschlag anfällt. Der Überstand wird abdekantiert, der Niederschlag zweimal mit je 10 ml Dichlormethan/2-Propanol/Wasser (30/10/1) nachgewaschen und bei 50 mbar getrocknet. Der so erhaltene helle Festkörper wird mit 250 ml Aceton und 15 ml Wasser suspendiert und mit 82 ml 1 M wäßriger Natriumacetatlösung versetzt, wobei sich der Feststoff auflöst und alsbald die Kristallisation des Produktes einsetzt. Die Kristallisation wird durch Zugabe von 770 ml Aceton analog wie in Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

45 **Beispiel 3 (Methode B): Darstellung von 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2(Z)-methoximino)acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure**

Die Lösungen A und B werden wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt und miteinander vermischt, wobei jedoch bei Lösung A 18.57 g 7-Aminocephalosporansäure eingesetzt werden. Das Gemisch wird unter Rühren auf eine eisgekühlte Suspension von 25.0 g Kaliumhydrogencarbonat in 330 ml Wasser/2-Propanol (7/3) gegossen und bis zum Ende der Gasentwicklung 30 Minuten im Eisbad gerührt. Der pH wird mit 2 N HCl auf 2.0 gestellt, die organische Phase abgetrennt und zweimal mit je 100 ml eisgekühlter halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird anschließend direkt mit 7.5 ml Wasser und 3.81 g Thioharnstoff versetzt und 6 Stunden unter Lichtausschluß kräftig gerührt, wobei der pH durch Zugabe einer 50 proz. Lösung von  
55

2-Amino-2,4,4-trimethylpentan in Dichlormethan zwischen 3.0 und 3.5 gehalten wird. Gegen Ende der Reaktion fällt ein heller, kristalliner Niederschlag aus, der nach Zugabe von 50 ml 2-Propanol abfiltriert wird.

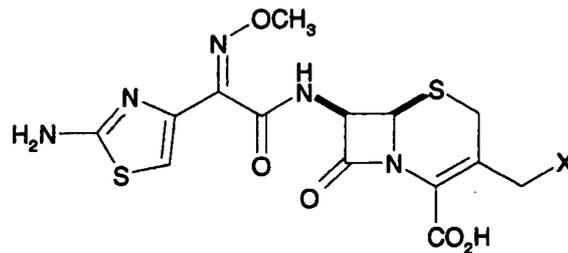
5

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

10

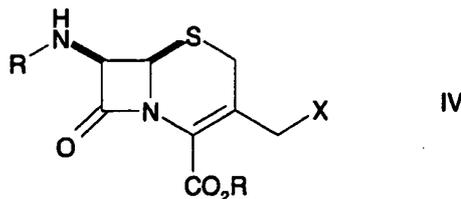
15



20

wobei X einen in der Cephalosporinchemie üblichen Substituenten bedeutet, beispielsweise -OCOCH<sub>3</sub> oder 2-Methyl-(2,5-dihydro-5-oxo)-as-triazin-3-yl, ihren pharmazeutisch verträglichen Salzen bzw. Hydraten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

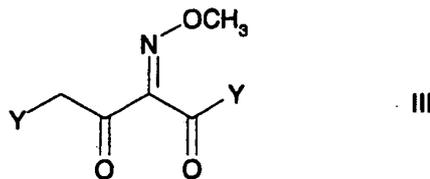
25



30

wobei R für eine Trialkylsilylgruppe oder Wasserstoff steht und X die oben genannte Bedeutung hat, mit einem reaktiven Derivat einer Verbindung der Formel

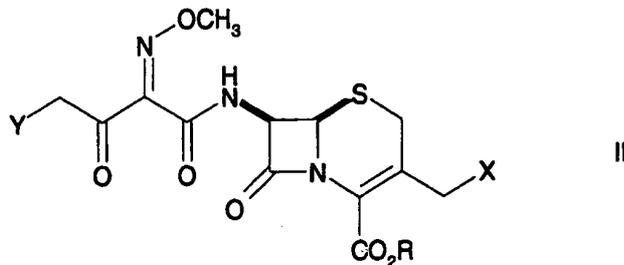
35



40

wobei Y ein Halogenatom bedeutet, in eine Verbindung der Formel

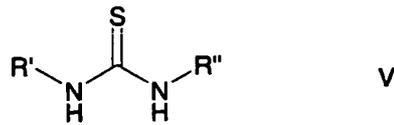
45



50

55

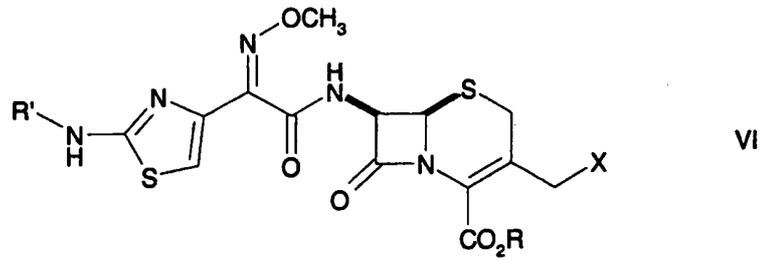
worin R, X und Y obige Bedeutung besitzen, überführt und diese dann ohne Isolierung mit einem silylierten Harnstoffderivat der Formel



5

wobei R' Wasserstoff oder eine Trialkylsilylgruppe und R'' eine Trialkylsilylgruppe bedeuten, zu einer Verbindung der Formel

10



15

wobei R, R' und X die oben genannten Bedeutungen haben, umgesetzt und durch Entsilylierung in eine Verbindung der Formel I überführt.

20

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Cefotaxim.
3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Ceftriaxon.

**KEINE ZEICHNUNG**

25

30

35

40

45

50

55