



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 175 971** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 499/883, 205/09**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

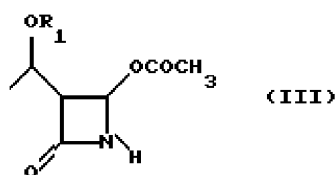
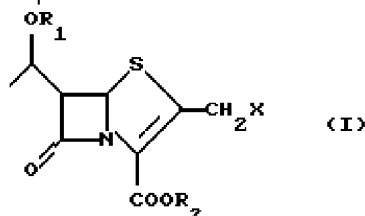
(21), (22) Заявка: 98117732/04, 19.02.1997
(24) Дата начала действия патента: 19.02.1997
(30) Приоритет: 27.02.1996 IT F196A000033
(43) Дата публикации заявки: 20.10.2000
(46) Дата публикации: 20.11.2001
(56) Ссылки: EP 0399228 A1, 28.11.1990. GB 2144743 A, 13.03.1985. EP 0597401 A2, 18.05.1994. RU 2049786 C1, 10.12.1995.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 28.09.1998
(86) Заявка РСТ: EP 97/00783 (19.02.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 97/31922 (04.09.1997)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Большая Спасская 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
А. МЕНАРИНИ ИНДУСТРИЕ ФАРМАЧЕУТИКЕ
РЬЮНИТЕ С.Р.Л. (IT),
ИНСТИТУТО ЛЮСО ФАРМАКО Д'ИТАЛИА
С.П.А. (IT)
(72) Изобретатель: Энцо ПЕРРОТТА (IT),
Мария АЛТАМУРА (IT)
(73) Патентообладатель:
А. МЕНАРИНИ ИНДУСТРИЕ ФАРМАЧЕУТИКЕ
РЬЮНИТЕ С.Р.Л. (IT),
ИНСТИТУТО ЛЮСО ФАРМАКО Д'ИТАЛИА
С.П.А. (IT)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

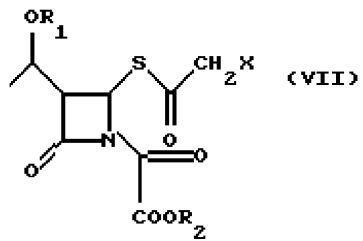
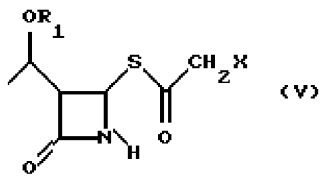
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-ГАЛОГЕНМЕТИЛПЕНЕМОВ И ПРОИЗВОДНЫЕ 2-АЗЕТИДИНОНА В КАЧЕСТВЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(57)
Изобретение относится к способу получения 2-галогенметилпенемов формулы I, где R₁ представляет защитную группу для спиртового гидроксила, R₂ представляет защитную группу для карбоксила и X представляет галоген, включающий взаимодействие соединения формулы III с 2-галогентиоуксусной кислотой в органическом растворителе в присутствии органического основания и кислоты Льюиса при температуре от -10 до +40°C с получением соединения формулы V, которое взаимодействует с эфиром оксалилхлорида в органическом растворителе в присутствии органического основания при температуре от -60 до +20°C, предпочтительно от -20 до +10°C с получением соединения формулы VII, которое циклизует в подходящем растворителе при помощи органического фосфита или фосфонита при температуре 20-140°C. Промежуточные соединения формулы V и

формулы VII, где R₁ является трет-бутилдиметилсилилом, R₂ является аллилом, X является хлором. Технический результат - упрощение способа получения и увеличение выхода целевого продукта. 3 с. и 3 з.п. ф-лы.



RU 2175971 C2



RU 2175971 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 175 971** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 499/883, 205/09**

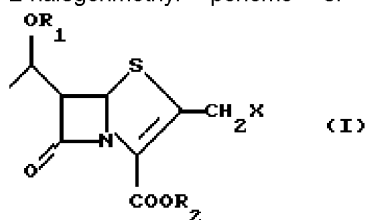
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98117732/04, 19.02.1997
(24) Effective date for property rights: 19.02.1997
(30) Priority: 27.02.1996 IT FI96A000033
(43) Application published: 20.10.2000
(46) Date of publication: 20.11.2001
(85) Commencement of national phase: 28.09.1998
(86) PCT application:
EP 97/00783 (19.02.1997)
(87) PCT publication:
WO 97/31922 (04.09.1997)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,
str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij
i Partnery", Lebedevoj N.G.

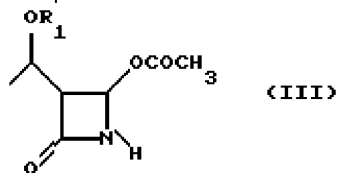
(71) Applicant:
A. MENARINI INDUSTRIE FARMACHEUTIKE
R'JuNITE S.R.L. (IT),
ISTITUTO LJuSO FARMAKO D'ITALIA S.P.A.
(IT)
(72) Inventor: Ehntso PERROTTA (IT),
Marija ALTAMURA (IT)
(73) Proprietor:
A. MENARINI INDUSTRIE FARMACHEUTIKE
R'JuNITE S.R.L. (IT),
ISTITUTO LJuSO FARMAKO D'ITALIA S.P.A.
(IT)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **METHOD OF PREPARING 2-HALOGENMETHYL PENEMS AND 2-AZITIDINONE DERIVATIVES AS INTERMEDIATE COMPOUNDS**

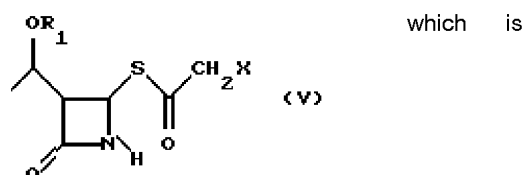
(57) Abstract:
FIELD: chemical industry. SUBSTANCE:
described is method of preparing
2-halogenmethyl penems of formula I:
wherein



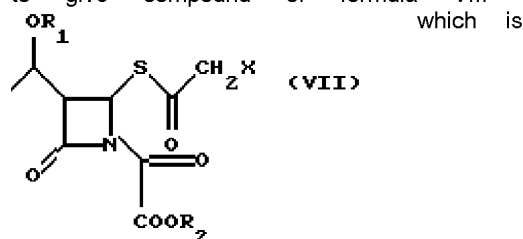
R₁ is protective group for alcoholic hydroxy,
R₂ is protective group for carboxy and X is
halogen. Said method comprises reacting
compound of formula III
with



thio-halogen acetic acid in organic solvent
in the presence of organic base and Lewis
acid at temperatures from minus 10 to plus
40 C to give compound of formula V



reacted with oxalyl chloride ether in
organic solvent in the presence of organic
base at temperatures from minus 60 to plus
20 C, preferably from minus 20 to plus 10 C
to give compound of formula VII:

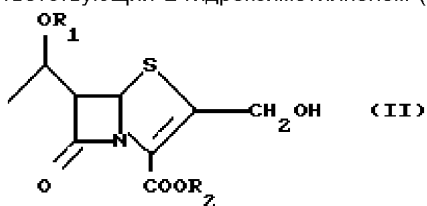


cyclized in suitable solvent using organic
phosphite or phosphonite at temperatures
from 20 to 140 C to give intermediate
compounds of formula V and formula VII
wherein R₁ is tert-butylmethyl silyl, R₂ is alyl
and X is chlorine. EFFECT: simplified
preparation method and increased yield of
the desired product. 7 cl

"Настоящее изобретение относится к способу получения 2-галогенметилпенемов, в частности 2-хлорметилпенемов, которые можно использовать для получения антибактериальных пенемов.

Известно что производные пенемов являются соединениями, обладающими широким спектром активности против бактерий [см., например, Wise R. "The Carbapenem and Penem Antibiotics - A. Brief Review" - Antimicrob. Newsl. 7. 73-80 (1990)].

Известно также, что 2-галогенметилпенемы формулы (I), в частности 2-хлорметилпенемы, являются полезными промежуточными продуктами для получения антибактериальных пенемов [G. Pentassuglia et al. J. of Antibiotics Vol. 48.399-407 (1995)]. Способы получения 2-галогенметилпенемов (I), известные вплоть до настоящего времени (см., например, Altamura M. Et al., J. Org. Chem. , 1993, 58, 272-274), содержат стадию, включающую соответствующий 2-гидроксиметилпепенем (II):

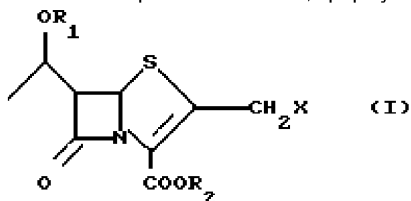


где R₁ и R₂ такие, как определено ниже.

Получение соединения (II) требует проведения длинного ряда сложных стадий, дающих низкие выходы и включающих использование защитных групп и дорогих реагентов, которые не пригодны для промышленного производства.

Кроме того, синтез соединения (II) требует многочисленных хроматографических разделений для очистки полученных соединений, так как их использование в виде сырых продуктов в последующих кислотных или основных условиях реакции не пригодны из-за их низкой стабильности.

Настоящее изобретение относится к способу получения 2-галогенметилпенемов, в частности 2-хлорметилпенемов, формулы (I)



где R₁ представляет защитную группу для спиртового гидроксила, R₂ представляет защитную группу для карбоксила и X представляет галоген, в частности хлор, содержащему в качестве промежуточной стадии образование соответствующего 2-галогенацетилтиоазетидона.

Задачей настоящего изобретения является создание способа, который позволяет получить 2-галогенметилпенемы (I), в частности 2-хлорметилпенемы, включающие только три стадии с использованием исходного продукта, который коммерчески легко доступен. Этот путь синтеза, описанный в приложенной схеме, позволяет получить соединения формулы (I), исключая промежуточные стадии, включающие введение защитных групп и удаление защитных групп, и при этом конечный продукт включает все атомы

углерода, участвующие в синтезе. Кроме того, способ настоящего изобретения не включает сложные способы разделения или очистки промежуточных продуктов, и поэтому он позволяет получить соединения формулы (I) с высокими выходами. Кроме того, условия реакции позволяют получить соединения (I) с высокой стереоселективностью, поскольку в ходе способа по данному изобретению образуется только нужный оптический изомер, 2-галогенметилпенемы формулы (I) можно превратить непосредственно после удаления защитных групп в нужные конечные продукты.

Как показано на схеме в конце описания, способ по настоящему изобретению включает реакцию между соединением формулы (III), (3R,4R)-4-ацетокси-3-[R₁ O-этил]-2-азетидиноном, где R₁ такой, как определен выше, и 2-галогентиоуксусной кислоты (IV), где X представляет галоген, полученной, например, как описано в Arndt. Bekir Berichte. 63B, 2390 (1930). Реакцию проводят в органическом протонном растворителе, предпочтительно диоксане, тетрагидрофуране, хлороформе, при температуре от -10°C до +40°C, в присутствии органического основания, такого как, например, триэтиламин или диизопропилэтиламин и кислоты Льюиса, такой как, например, иодид цинка, бромид цинка, хлорид цинка, хлорид алюминия. 2-Галогенацетилтиоазетидон (V) можно подвергнуть реакции, без дальнейшей очистки, с эфиром оксапилхлорида (VI).

Такую реакцию проводят в протонном органическом растворителе, предпочтительно диоксане, тетрагидрофуране, толуоле, хлороформе, при температуре от -60°C до +20 °C, предпочтительно от -20°C до +10°C, в присутствии органического основания, такого как, например, триэтиламин или диизопропилэтиламин.

Промежуточное соединение (VII), ацилированное у β-лактамного азота, циклизуют в соответствующий 2-галогенметилпепенем (I) под действием органического фосфита, как например, трифенилфосфита, или триметилфосфита, или фосфонита, как например, диметоксиметилфосфина, в органическом растворителе, таком как, например, толуол, ксилол, хлороформ, метилхлорид, при температуре 20°C - 140°C в течение 1-120 ч.

Реакционную смесь, содержащую сырой 2-галогенметилпепенем (I), можно использовать непосредственно, без дальнейшей очистки, для получения требуемых производных пепена (например, как описано в патенте США 4794109).

В частности настоящее изобретение относится к способу получения 2-хлорметилпенемов (соединения формулы (I), где X = Cl, R₁ и R₂, такие, как описано выше).

По данному изобретению группа R₁, защищающая спиртовую гидроксильную группу, предпочтительно представляет три-C₁₋₆-алкилсилил (особенно трет-бутилдиметилсилил и триметилсилил), аллилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил; тогда как группа R₂, защищающая карбоксильную группу, предпочтительно представляет аллил, бензил (возможно замещенный метокси- или

нитрогруппой), $\text{CH}_2\text{OCO}(\text{O})_m\text{R}_4$, где R_4 представляет C_{1-6} -алкильную группу и m равно 0 или 1.

Галоген по настоящему изобретению представляет хлор, бром, иод, особенно хлор.

Для лучшего иллюстрирования изобретения приведены следующие примеры.

ПРИМЕР 1

(3S, 4R)-3-[(R)-трет-Бутилдиметилсилилокси)этил]-4-(2-хлорацетилтио)-2-азетидон
83,3 г (0,261 моль) Иодида цинка добавляют при 20 °С в атмосфере азота в раствор 50 г (0,174 моль) (3R,4R)-4-ацетокси-3-[(R)-трет-бутилдиметилсилилокси)этил]-2-азетидона; через 15 минут добавляют 38,3 г (0,346 моль) 2-хлоруксусной кислоты. Смесь охлаждают до 12 °С и затем в течение 1 ч в него добавляют раствор 26,5 мл (0,190 моль) триэтиламина в диоксане (50 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч при той же самой температуре. Добавляют 5,0 мл (0,036 моль) триэтиламина и смесь перемешивают в течение 30 минут.

Раствор выливают в холодный 3% раствор NaHSO_3 и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают растворами 3% NaHSO_3 , 5% NaHCO_3 , водой, 10% NaCl и сушат над безводным Na_2SO_4 . Выпариванием растворителя в вакууме получают желто-коричневатый продукт. Добавляют диэтиловый эфир, растворитель выпаривают и получают бледно-желтый твердый продукт. Выход: 57 г (97%).

^1H NMR (200 MHz) (CDCl_3): d 0,07 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,21 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 2,3, 4,0 Hz), 4,22 (2H, s), 4,27 (1H, qd, J = 3,7, 6,3 Hz), 5,32 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,4 (1H, br s). ^{13}C NMR (50 MNz) (CDCl_3): d -4,3, -5,1, 17,9, 22,3, 25,7, 48,0, 52,4, 64,6, 65,4, 166,1, 194,8. MS TS (m/z): (M+H)⁺ 338, (M+NH₄)⁺ 355.

ПРИМЕР 2

(3S, 4R)-1-(Аллилоксиоксалил)-3-[(R)-трет-бутилдиметилсилилокси)этил]-4-(2-хлорацетилтио)-2-азетидон
К раствору 57 г (0,169 моль) ((3S,4R)-3-[(R)-трет-бутилдиметилсилилокси)этил]-4-(2-хлорацетилтио)-2-азетидона в безводном тетрагидрофуране (500 мл) при 0 - 3 °С в атмосфере азота добавляют 42,3 мл (0,338 моль) аллилоксиоксалилхлорида. Смесь перемешивают в течение нескольких минут и затем добавляют по каплям в течение 45 минут раствор 43,3 мл (0,245 моль) диизопропилэтиламина в тетрагидрофуране (40 мл). Смесь перемешивают 30 минут при такой же температуре. Добавляют 15 мл (0,087 моль) диизопроилэтиламина, раствор перемешивают 30 минут и фильтруют.

Фильтрат выливают в холодный 5% раствор NaHCO_3 и экстрагируют n-гексаном, промывая твердый остаток, оставшийся на фильтре, тем же самым растворителем. Органические фазы объединяют, промывают водой и 10% NaCl и сушат над безводным Na_2SO_4 .

Выпариванием растворителя получают коричневатое масло, которое используют в следующей стадии без дальнейшей очистки.

Выход: 73,0 г (96%).

^1H NMR (200 MHz) (CDCl_3): d - 0,04 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,24 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,52 (1H, t, J = 3, Hz), 4,26 (2H, s), 4,38 (1H, qd, J = 3, 6,3 Hz), 4,70-4,82 (2H, m), 5,22-5,46 (2H, m), 5,80-6,06 (1H, m), 5,97 (1H, d, J = 3 Hz). ^{13}C NMR (50 MNz) (CDCl_3): d -5,2, -4,3, 17,8, 21,7, 25,6, 47,9, 53,8, 64,7, 66,3, 67,4, 120,1, 130,5, 154,5, 159,0, 162,9, 190,7. MS TS (m/z): (M+NH₄)⁺ 467.

ПРИМЕР 3

Аллиловый эфир (5R,6S)-2-хлорметил-6-((R)-1-трет-бутилдиметилсилилокси-этил)-пенем-3-карбонной кислоты
К раствору 73 г (0,162 моль) (3S,4R)-1-(аллилоксиоксалил)-3-[(R)-трет-бутилдиметилсилилокси)этил]-4-(2-хлорацетилтио)-2-азетидона в 730 мл толуола добавляют 59 г (0,356 моль) триэтилфосфита. Раствор кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Раствор охлаждают и концентрируют в вакууме, получая после колоночной хроматографии (силикагель; циклогексан/этилацетат, 3: 1, об./об.) целевой аллиловый эфир (5R,6S)-2-хлорметил-6-((R)-1-трет-бутилдиметилсилилоксиэтил)-пенем-3-карбонной кислоты в виде желтого масла. Выход 83%.

ВЭЖХ: 1) колонка: Hypersil 5, внутр. диам. 5 мм, C_{18} , 4,6 x 250 мм; подвижная фаза: вода/ацетонитрил, 20:80, об./об.; поток = 1 мл/мин, $\lambda = 220, 320$ нм; $t_R = 8,4$ мин. 2) Колонка: BondClone 10, 10 мм, C_{18} 3,9 x 300 мм, подвижная фаза: вода/ацетонитрил, 20:80, об./об., поток = 1 мл/мин, $\lambda = 205, 245$ нм; $t_R = 9,6$ мин.

^1H NMR (200 MHz) (CDCl_3): d 0,07 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,23 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,73 (1H, dd, J = 1,6, 4,3 Hz), 4,60-4,81 (2H, m), 4,62 and 4,94 (2H, Abq, J = 14 Hz), 5,20-5,47 (2H, m), 5,63 (1H, d, J = 1,6 Hz), 5,81-6,03 (1H, m). ^{13}C NMR (50 MNz) (CDCl_3): d -5,3, -4,7, 17,9, 22,3, 25,6, 37,6 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$), 62,4, 64,9, 65,9, 72,0, 118,6, 121,8, 131,2, 150,9, 158,9, 172,3, MS EI: (m/z) 417 (M^+).

ПРИМЕР 4

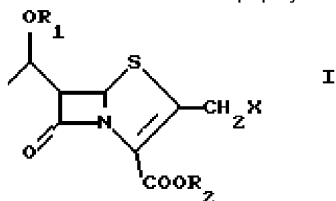
К раствору 19 г (0,056 моль) (3S,4R)-1-(аллилоксиоксалил)-3-[(R)-трет-бутилдиметилсилилокси)этил]-4-(2-хлорацетилтио)-2-азетидона в безводном толуоле (150 мл) в атмосфере азота при 0 - 3 °С добавляют 14,1 мл (0,113 моль) аллилоксиоксалилхлорида. Раствор перемешивают в течение нескольких минут и затем по каплям добавляют раствор 11,7 мл (0,084 моль) триэтиламина в толуоле (10 мл). Раствор перемешивают в течение 90 минут при той же температуре. Добавляют 3,9 мл (0,028 моль) триэтиламина, раствор перемешивают в течение 90 минут и фильтруют. Фильтрат промывают холодным 5% водным раствором NaHCO_3 , водой и 10% раствором NaCl ; затем раствор сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Добавляют 20,4 г (0,123 моль) триэтилфосфита и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч.

Раствор охлаждают, концентрируют в вакууме и очищают колоночной

хроматографией (силикагель; циклогексан/этилацетат, 3:1, об./об.), получая целевой аллиловый эфир (5R,6S)-2-хлорметил-6-((R)-1-трет-бутилдиметилсилоксиэтил)-пенем-3-карбоновой кислоты в виде желтого масла. Выход: 71%.

Формула изобретения:

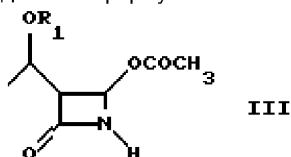
1. Способ получения 2-галогенметилпенемов формулы I



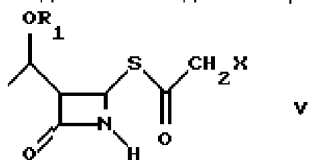
где R₁ представляет защитную группу для спиртового гидроксила;

R₂ представляет защитную группу для карбоксила;

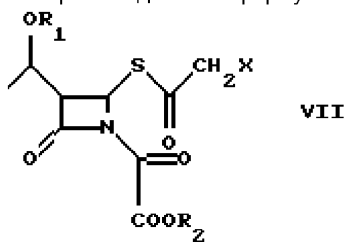
X представляет галоген, отличающийся тем, что включает следующие стадии: а) взаимодействие соединения формулы III



где R₁ - как определено выше, с 2-галогентиоуксусной кислотой в органическом растворителе в присутствии органического основания и кислоты Льюиса при температуре от -10 до +40°C с получением соединения формулы V; б) взаимодействие соединения формулы V



с эфиром оксалилхлорида в органическом растворителе в присутствии органического основания при температуре от -60 до +20°C, предпочтительно, от -20 до +10°C с получением соединения формулы VII; в) циклизацию соединения формулы VII



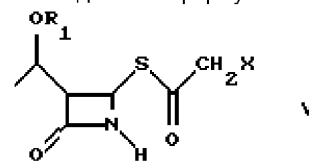
где R₁, R₂ и X определены выше, в подходящем растворителе при помощи органического фосфита или фосфонита при температуре 20 - 140°C в течение 1 - 120 ч.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в нем получают производные общей формулы I, где защитную группу R₁ выбирают из группы, содержащей трет-бутилдиметилсилил, триметилсилил, аллилкарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, и группу R₂ выбирают из группы, содержащей аллил, бензил, возможно замещенный метокси- или нитрогруппой, CH₂OCO(O)_mR₄, где R₄ представляет C₁₋₆-алкильную группу и m равно 0 или 1, органическое основание предпочтительно представляет собой триэтиламин или диизопропилэтиламин, кислоту Льюиса выбирают из группы, содержащей иодид цинка, бромид цинка, хлорид цинка, хлорид алюминия, и органический фосфит или фосфонит представляет собой триметил-, триэтилфосфит или диметоксиметилфосфин.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что 2-галогентиоуксусной кислотой является 2-хлортиоуксусная кислота.

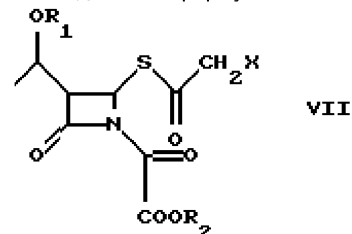
4. Способ по п.2, отличающийся тем, что полученное соединение I является соединением формулы I по п.1, где R₁ - трет-бутилдиметилсилил, R₂ - аллил, X - Cl.

5. Соединение формулы V

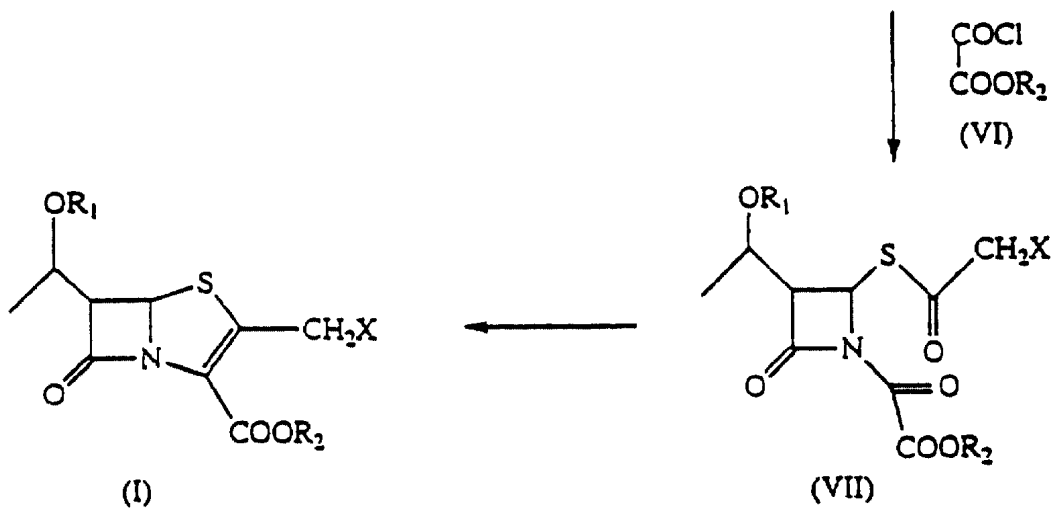
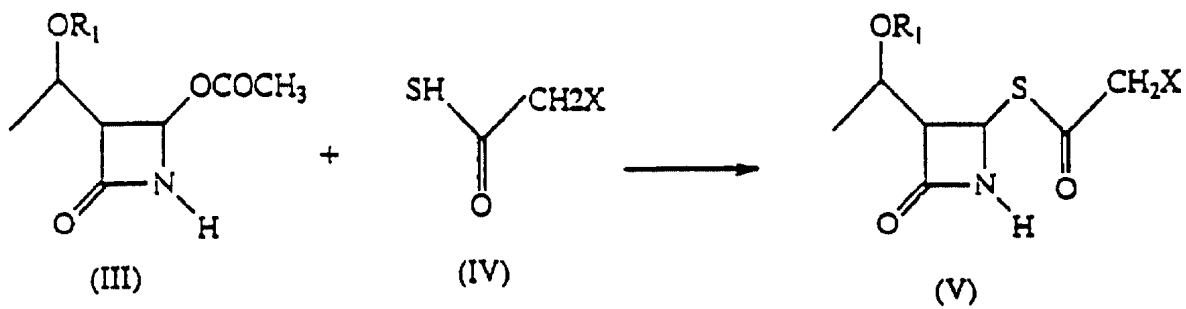


где R₁ является трет-бутилдиметилсилилом; X - Cl.

6. Соединение формулы VII



где R₁ является трет-бутилдиметилсилилом; R₂ является аллилом; X - Cl.



RU 2 1 7 5 9 7 1 C 2

RU 2 1 7 5 9 7 1 C 2