



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 27 315 T2** 2004.11.18

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 948 491 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 27 315.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP97/06654**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 952 008.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/23082**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.11.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.05.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **13.10.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.01.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.11.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 277/30**
C07D 417/12, C07D 501/06

(30) Unionspriorität:

MI972439 30.10.1997 IT

(73) Patentinhaber:

**Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,
US**

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**LEONE, Mario, I-20067 Paullo, IT; ZENONI,
Maurizio, I-20067 Paullo, IT; SERRA, Maurizio,
I-20062 Cassano d'Adda, IT; FILIPPI, Mauro,
I-20090 Pantigliate, IT**

(54) Bezeichnung: **AMINOTHIAZOL-DERIVATE ZUR HERSTELLUNG VON BETA-LAKTAM ANTIBIOTIKA**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

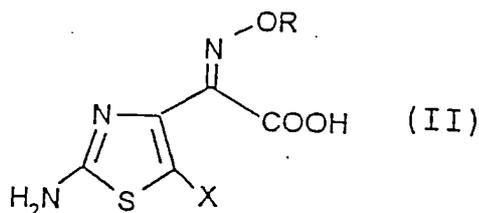
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Aminothiazol-Derivate und weiter insbesondere mit dem Carboxyl mittels Thioester aktivierte Aminothiazol-Derivate, die für die Herstellung von β -Lactam-Antibiotika verwendet werden können.

[0002] β -Lactam-Antibiotika sind in der Literatur gut bekannt und viele von diesen, die Cephalosporine, werden in der medizinischen Behandlung weit verwendet, während viele andere, wie in der Literatur beschrieben wird, immer noch entwickelt werden, zum Beispiel in Patenten WO 97/13772 und WO 97/12890.

[0003] Auch sind eine große Zahl von Verfahren zur Herstellung von Aminothiazol-Cephalosporinen (dritte Generation) bekannt, von denen Eines in dem oben genannten Patent WO 97/13772 beschrieben ist, wobei der β -Lactam-Nukleus mit einem Derivat der Verbindung kondensiert wird, die die folgende Formel aufweist:



worin R eine Titylgruppe und X ein Chloratom ist, wobei die Definition "Derivat" bedeutet, daß die Verbindung (II) das Carboxyl mittels Chlorid aktiviert aufweist. Der Nachteil dieses Kondensationssystems ist, daß es eine anschließende chromatographische Reinigungsphase des erhaltenen Cephalosporins erfordert, mit einer konsequenten Abnahme in der Ausbeute und einer Erhöhung der Produktionskosten.

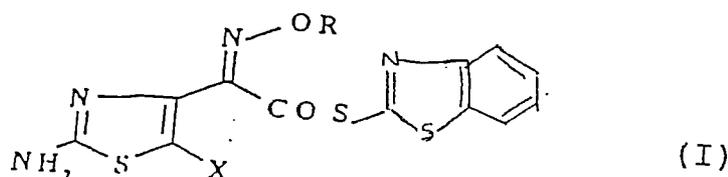
[0004] Zusätzlich sind in der Literatur Aktivierungsverfahren beschrieben, die Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder DCC/Hydroxybezotriazol verwenden, jedoch sind diese Aktivierungsverfahren, neben der Tatsache, daß sie sehr teuer sind, nicht für die Produktion von β -Lactam-Antibiotika in einem industriellen Maßstab geeignet.

[0005] Die Patente EP-A-037380 und EP-A-210815 beschreiben andere Verfahren der Aktivierung auf Aminothiazol-Derivaten, die ähnlich zu denjenigen sind, die durch Formel (II) beschrieben werden, jedoch sind die Überführungsausbeuten, die bei der Kondensation mit dem β -Lactam-Nukleus erhalten werden, gering.

[0006] Patent US-A-4,767,852 beschreibt Aminothiazol-Derivate der Verbindungen der Formel (II), in denen die Aktivierung der Carboxylgruppe mittels Thioester erhalten wird; in dieser Formel ist jedoch die Bedeutung von X in jedem Fall ausschließlich H (Wasserstoff): wenn diese Derivate mit einem β -Lactam-Nukleus gemäß im Patent selber beschriebenen Verfahren kondensiert werden, werden in allen Fällen Cephalosporine oder β -Lactam-Antibiotika erhalten, in denen X immer und ausschließlich H ist. Bei Befolgung der Lehren des Patents US-A-4,767,852 ist es daher nicht möglich, alle β -Lactam-Antibiotika zu erhalten, wie zum Beispiel diejenigen, die in Patent WO 97/13772 beschrieben sind, die gegen die Stämme, die β -Lactamase produzieren (resistente Stämme) auf eine ähnliche Weise brauchbar sind, wie mit allen anderen Dritt-Generations- β -Lactam-Antibiotika, die eine Aminothiazolstruktur aufweisen.

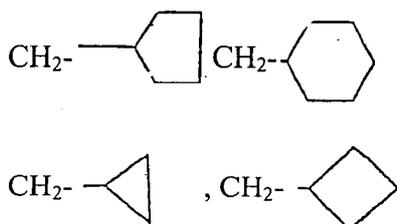
[0007] Der hauptsächliche Zweck der vorliegenden Erfindung ist daher der, Aminothiazol-Derivate herzustellen, die mit β -Lactam-Nuklei kondensiert werden können, um einen breiten Bereich an β -Lactam-Antibiotika zu ergeben (darunter diejenigen beschrieben in Patent WO 97/13772) mit hohen Spiegeln an Reinheit und Ausbeute.

[0008] Genauer gesagt betrifft die Erfindung Aminothiazol-Derivate, die die Formel



aufweisen, worin X ein Halogen ist;

R ist H, C₁-C₄-Alkyl, -CH₂COOH oder C(CH₃)₂-COOH, wobei die Säurefunktionen davon frei, in ein Salz überführt oder ist verestert CH₂-CH, CH₂CF₃, CH₂F,



, oder eine Schutzgruppe des Schutzgruppe des einfach entfernbaren Typs, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Trityl (Tr), Tetrahydropyranyl (THP), tert-Butyldimethylsilyl (TBDMS), Trimethylsilyl (TMS) und Methoxymethyl (MOM). Bevorzugterweise ist X Cl.

[0009] Die Derivate der Formel (I) können umgekehrt leicht ausgehend von den entsprechenden Säuren (beschrieben in Patent WO 97/13772) erhalten werden, gemäß dem in US-A-4767852 beschriebenen Verfahren.

[0010] Die Aminothiazol-Derivate (I) können leicht mit β -Lactam-Nuklei (falls erforderlich geschützt) kondensiert werden, um β -Lactam-Antibiotika mit vollständiger Beibehaltung der Stereochemie der Oxim-Formel C=N-OR zu ergeben (und daher mit hohen Spiegeln an Reinheit und hohen Ausbeuten).

[0011] Insbesondere kann angemerkt werden, daß die Kondensationsreaktion der Derivate (I) mit den β -Lactam-Nuklei bei Temperaturen von zwischen -30°C und $+80^{\circ}\text{C}$, bevorzugterweise bei von zwischen -5°C und $+40^{\circ}\text{C}$, unter der Verwendung von hochpolaren organischen Lösungsmitteln (rein oder miteinander gemischt oder mit Wasser von bis zu 50% an Wasser gemischt, auch in Zwei-Phasen-Systemen) durchgeführt werden kann, die in der Lage sind, die Reagenzien (insbesondere die Derivate I) zu solubilisieren (auch nur teilweise), wie zum Beispiel Methylchlorid, Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, Aceton, Dimethylsulphoxid, Methanol, Ethanol, Isopropanol und Sulpholan, die eine hohe dielektrische Konstante aufweisen.

[0012] Die folgenden Beispiele sind für die vorliegende Erfindung verdeutlichend.

BEISPIEL 1

Herstellung von (Z)-2-Aminothiazolyl-5-chlor- α -trityloximinoacetat von 2-Mercaptobenzothiazolyl

[0013] Zu 900 ml an Methylchlorid werden bei Raumtemperatur 245 g von Benzothiazoldisulphid und 193 g an Triphenylphosphin hinzugefügt, und unter schnellem Rühren werden 355 g an (Z)-2-Aminothiazolyl-5-chlor- α -trityloximinoessigsäure (273 g an Aktivität) – die eine Verbindung der Formel (II) ist, wobei X Cl und R Trityl ist – gemäß dem, was in WO 97/13772 beschrieben ist erhalten. Die Reaktion ist exotherm, wobei die Temperatur spontan auf 35°C ansteigt. Nach 10 Minuten wird das oben Genannte unter langsamen Rühren stehen gelassen und das Produkt kristallisiert, während es sich bildet. Die Reaktion ist im Verlauf einer Stunde (35°C) vollständig. Am Ende der Reaktion kühle auf 15°C ab und lasse unter Rühren für 1 Stunde sterben. Filtern und Waschen mit 600 ml Methylchlorid. Trockne in einem Vakuum bei 40°C , bis ein konstantes Gewicht erreicht wird.

[0014] Auf diese Weise werden 322 g des Produkts der Formel (I) erhalten, worin X Cl, R Trityl und Het Benzothiazolyl ist.

Schmelzpunkt, 170° (Zersetzung)

^1H NMR (Lösungsmittel DMSO D6 ISTD Tetramethylsilan)

8,26/823 ppm (1H, m); 8,11/8,08 ppm (1H, m); 7,64/7,27 ppm (19H, m).

BEISPIEL 2

Herstellung von (Z)-2-Aminothiazolyl-5-chlor- α -trityloximinoacetat von 2-Mercaptobenzothiazol

[0015] Die Reaktion wird wie in dem vorhergehenden Beispiel durchgeführt, mit der Ausnahme, daß 75 g Triethylamin im Verlauf der Reaktion hinzugefügt werden. Auf diese Weise werden 315 g des Produkts erhalten, die dieselben chemico-physikalischen Eigenschaften aufweisen.

BEISPIEL 3

Herstellung von 7-β-[(Z)-2-Aminothiazolyl-5-chlor-α-trityloximinoacetamid]-3-chlor-cephalosporansäure-Natriumsalz

[0016] Suspendiere 6 g a 3-CI-7-Aminocephalosporansäure in 50 ml Methylenchlorid und schütze als Trimethylsilylester gemäß dem in der Literatur beschriebenen Verfahren (Pierce, "Silylation of Organic Compounds", Pierce Chem. Co. Rockford Ill; J. Am. Chem. Soc. 85, 2497, 1963). Verdünne das silylierte Produkt mit 50 ml a Dimethylacetamid, füge 15 g wie in dem voranstehenden Beispiel erhaltenen Thioester hinzu, und belasse zur Reaktion bei Raumtemperatur über Nacht. Korrigiere den pH auf 6,5 mit Soda und wasche die organische Phase mit einer 10% Natriumchlorid wässrigen Lösung (80 ml für fünf Mal).

[0017] Evaporiere die organische Phase, bis ein Öl erhalten wird, das mit 100 ml Isopropanol verdünnt wird, um so das Produkt zu kristallisieren. Filtriere und wasche mit Isopropanol.

[0018] Nach Trocknung werden 30,5 g von Produkt erhalten, das eine HPLC-Reinheit von 96,7% aufweist. Schmelzpunkt, 165° (Zersetzung)

¹H NMR (Lösungsmittel DMSO D₆ ISTD Tetramethylsilan)

9,92/9,89 (1H, d); 7,34/7,19 (17H, m); 6,04/6,00 (1H, dd); 5,32/5,30 (1H, d); 4,02/3,66 (2H, AB).

BEISPIEL 4

Herstellung von 7-β-[(Z)-2-Aminothiazolyl-5-chlor-α-trityloximinoacetamid]-3-chlor-cephalosporansäure-para-nitrobenzyl

[0019] Löse 12 g von gemäß Beispiel 1 oder Beispiel 2 erhaltenem Thioester in 130 ml a Dimethylformamid. Füge 6,6 g von 7-Amino-3-chlor-cephalosporansäure-para-nitrobenzylester hinzu.

[0020] Belasse zur Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur; verdünne mit 150 ml von Ethylacetat und wasche wiederholt mit Wasser, um alles DMF zu extrahieren. Entfärbe Lösung mit 1 g Kohle, filtriere und wasche mit Acetat. Evaporiere die reiche Phase in einem Vakuum, bis ein Öl erhalten wird, und verdünne mit 200 ml absolutem Ethanol.

[0021] Erhitze bis zur vollständigen Lösung und belasse dann zum Abkühlen bis zur Präzipitation des Produkts. Filtriere und wasche mit Methanol und trockne, bis ein konstantes Gewicht erreicht wird. Auf diese Weise werden 10,1 g von Produkt erhalten, das eine HPLC-Reinheit von 97,8% aufweist.

Schmelzpunkt, 177°C (Zersetzung)

¹H NMR (DMSO D₆ ISTD = Tetramethylsilan)

9,93/9,90 (1H, d); 8,28/8,25 (2H, d); 7,74/7,71 (2H, d); 7,35/7,25 (17H, m); 6,11/6,07 (1H, dd); 5,49 (2H, s); 5,37/5,35 (1H, d); 4,08/3,75 (2H, AB).

BEISPIEL 5

Herstellung von 7-β-[(Z)-2-Aminothiazolyl-5-chlor-α-trityloximinoacetamid]-3-methoxythylcephalosporansäure-Natriumsalz

[0022] Suspendiere 100 g an 3-Methoxymethyl-7-amino-cephalosporansäure in einem Gemisch, bestehend aus 2,1 l an DMF und 300 ml Wasser. Füge 270 g an gemäß Beispiel 1 oder Beispiel 2 erhaltenem Thioester hinzu und erlaube dann 60 ml von TEA über eine Zeitdauer von 1 Stunde hinein zu tropfen. Belasse zur Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur. Am Ende der Reaktion, verdünne mit 2 l Ethylacetat und 1,5 l von Salzesättigtem Wasser. Bringe den pH mit Hydrochloresäure herunter auf 3, trenne die Phasen und wasche die organische Phase dreimal jedes Mal mit 1 l Salzwasser.

[0023] Evaporiere die organische Phase in einen Vakuum bis der Rest erhalten wird. Verdünne mit 1 l Ethylacetat und füge 68 g Natrium-2-ethylhexanoat hinzu; das Natriumsalz des Produkts fällt unmittelbar aus. Filtriere und wasche mit Ethylacetat.

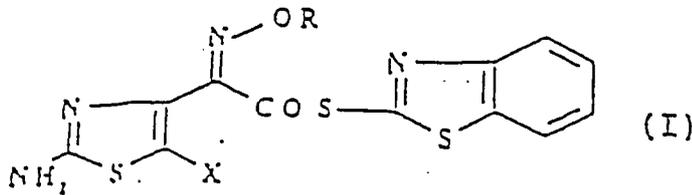
[0024] Nach Trocknung werden 265 g an Produkt erhalten, die eine HPLC-Reinheit von 98,5% aufweisen. Schmelzpunkt, 180° (Zersetzung)

¹H NMR (DMSO D₆ 18 TD Tetramethylsilan)

9,92/9,90 (1H, d); 7,31/7,23 (17H, m); 5,95/5,91 (1H, dd); 5,24/5,23 (1H, d); 4,2 (2M, s); 3,64/3,46 (2H, AB); 3,2 (3H, s).

Patentansprüche

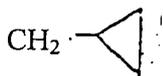
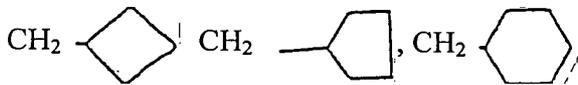
1. Aminothiazolverbindung der Formel



worin:

X Halogen ist;

R ist H, C₁-C₄ Alkyl, -CH₂-COOH oder C(CH₃)₂-COOH, wobei die Säurefunktionen davon frei, als Salz oder verestert vorliegen, CH₂-CN, CH₂CF₃, CH₂F,



oder eine Schutzgruppe des leicht entfernbaren Typs, die ausgewählt ist aus den Gruppen bestehend aus Trityl (Tr), Tetrahydropyranyl (THP), tert-Butyldimethylsilyl (TBDMS), Trimethylsilyl (TMS) und Methoxymethyl (MOM).

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin X Cl ist, und R eine Tritylgruppe ist.

3. Verfahren zur Herstellung von β -Lactam-Antibiotika, wonach eine Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 mit einem β -Lactam-Nukleus bei einer Temperatur von zwischen -30°C und +80°C in der Anwesenheit von organischen Lösungsmitteln kondensiert wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei die Lösungsmittel ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Methylenchlorid, Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, Aceton, Dimethylsulfoxid, Methanol, Ethanol, Isopropanol und Sulfolan.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 3 und 4, wobei die Kondensation bei einer Temperatur von zwischen -5°C und +40°C durchgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen