



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900633628
Data Deposito	30/10/1997
Data Pubblicazione	30/04/1999

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

DERIVATI AMINOTIAZOLICI UTILI NELLA PREPARAZIONE DI ANTIBIOTICI B -LATTAMICI



Descrizione di un'invenzione industriale a nome:

ACS DOBFAR S.p.A. residente in TRIBIANO, Milano -

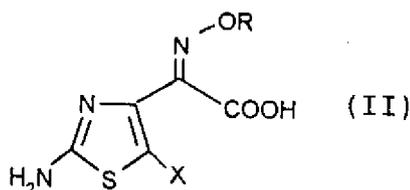
DESCRIZIONE

LF/mg
A26660

- 5 L'invenzione ha per oggetto dei derivati aminotiazolici, e più in particolare dei derivati aminotiazolici col carbossile attivato mediante tioesteri, utilizzabili per la preparazione di antibiotici β -lattamici.
- 10 Gli antibiotici β -lattamici sono ben noti in letteratura e molti di essi, le cefalosporine, sono largamente utilizzati in terapia, mentre molti altri sono tutt'ora in sviluppo come descritto in letteratura, ad esempio nei brevetti WO 97/13772 e
- 15 WO 97/12890.

Sono pure noti molti metodi per la preparazione delle cefalosporine aminotiazoliche (di terza generazione) uno dei quali è descritto nel già citato WO 97/13772, dove il nucleo β -

20 lattamico viene condensato con un derivato del composto di formula



'30 OTT. 1997

MI 97 A 2439



in cui R è un gruppo tritile ed X è un atomo di Cloro, la definizione "derivato" significando che il composto (II) ha il carbossile attivato mediante cloruro. L'inconveniente di tale sistema di
5 condensazione è che esso richiede una successiva fase di purificazione cromatografica della cefalosporina ottenuta, con conseguente diminuzione di resa ed aumento dei costi di produzione.

Inoltre, in letteratura sono descritte
10 attivazioni ottenute con Diccloesilcarbodimide (DCC) o con DCC/idrossi-benzotriazolo, ma tali attivazioni, oltre ad essere molto costose, sono inadatte per realizzare antibiotici di tipo β -lattamico su scala industriale.

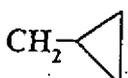
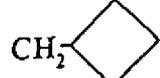
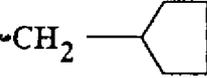
15 I brevetti EP-A-037380 ed EP-A-210815 descrivono altri metodi di attivazione su derivati aminotiazolici simili a quelli descritti dalla formula (II), ma le rese di conversione ottenibili nella condensazione col nucleo β -lattamico sono
20 basse.

Il brevetto US-A-4,767,852 descrive dei derivati aminotiazolici di composti di formula (II) in cui l'attivazione del gruppo carbossilico è ottenuta mediante tioesteri, in tale formula, però,
25 il significato di X essendo sempre solo H



Het è un anello eterociclico a 5 o 6 termini avente nell'anello almeno un eteroatomo scelto dal gruppo costituito da N, S, O, tal quale o condensato con un anello benzenico;

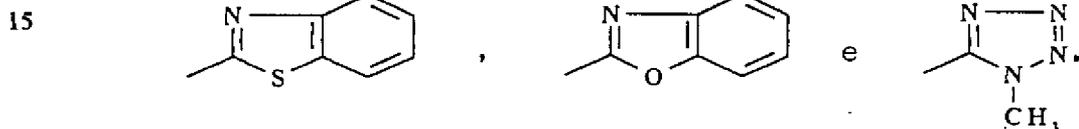
5 R è H, C₁-C₄ alchile, -CH₂-COOH o C(CH₃)₂-COOH le cui funzioni acide sono libere, salificate od esterifi-

cate, CH₂-CN, CH₂CF₃, CH₂F, CH₂-, CH₂-, CH₂-,

10 CH₂- o un gruppo protettivo del tipo facilmente rimovibile.

Preferibilmente X è Cl; Het è scelto dal grup-

po costituito da



R è scelto dal gruppo costituito da tritile (Tr), tetraidropiranile (THP), t-butildimetilsilile (TBDMS), trimetilsilile (TMS) e metossi metile
20 (MOM).

I derivati di formula (I) possono a loro volta essere facilmente ottenuti a partire dai corrispondenti acidi (descritti nel WO 97/13772) secondo la metodologia descritta nel brevetto US-A-
25 4767852.



I derivati aminotiazolici (I) possono essere facilmente condensati con nuclei β -lattamici (eventualmente protetti) per dare antibiotici β -lattamici con completa ritenzione della stereochimica relativa alla formula ossimica C = N-OR (e quindi di elevata purezza e con rese elevate).

In particolare si può notare che la reazione di condensazione dei derivati (I) con i nuclei β -lattamici può essere condotta a temperature comprese tra -30°C e $+80^{\circ}\text{C}$, preferibilmente tra -5°C e $+40^{\circ}\text{C}$, utilizzando solventi organici molto polari (puri o miscelati tra di loro o con acqua fino al 50% di acqua, anche in sistemi bifasici) atti a solubilizzare (anche solo parzialmente) i reagenti (in particolare i derivati I), quali cloruro di metilene, acetato di etile, dimetilformamide, dimetilacetamide, N-metilpirrolidone, acetone, dimetilsolfossido, metanolo, etanolo, isopropanolo, solfolano, aventi una elevata costante dielettrica.

Gli esempi che seguono sono illustrativi della presente invenzione.

ESEMPIO 1



Preparazione del (Z)-2-Aminotiazolil-5-cloro- α -tritolossimino acetato di 2-mercaptobenzotiazolile.

In 900 ml di cloruro metilene si caricano a temperatura ambiente 245 g di benzotiazolo disolfuro e 193 g di trifenilfosfina e sotto
5 agitazione veloce 355 g di acido (Z)-2-aminotiazolil-5-cloro- α -tritolossiminoacetico (273 g di attività) - che è un composto di formula (II) ove X è Cl ed R è tritile - ottenuto secondo quanto
10 descritto in WO97/13772. La reazione è esotermica, la temperatura sale spontaneamente a 35°C. Dopo 10' si lascia in agitazione lenta e il prodotto man mano che si forma cristallizza. La reazione si completa nel corso di 1 ora (35°C). Al termine
15 della reazione si raffredda a 15°C e si lascia in agitazione per 1 ora. Si filtra e si lava con 600 ml di metilene cloruro. Si secca sottovuoto a 40°C fino a peso costante.

Si ottengono 322 g di prodotto di formula (I)
20 in cui X è Cl, R è tritile ed Het è benzotiazolile.

Punto di fusione 170°C (decomposizione)

¹H NMR (solvente DMSO D6 ISTD tetrametilsilano)

8,26/8,23 ppm (1H, m); 8,11/8,08 ppm (1H, m);

7,64/7,27 ppm (19H, m).

25 ESEMPIO 2



Preparazione del (Z)-2-aminotiazolil-5-cloro- α -tritolossimino acetato di 2-mercaptobenzatiazolile

La reazione viene condotta come nell'esempio precedente eccetto per il fatto che vengono
5 aggiunti 75 g di trietilamina nel corso della reazione. Si ottengono 315 g di prodotto con le medesime caratteristiche chimicofisiche.

ESEMPIO 3

Preparazione dell'acido 7- β -[(Z)-2-aminotiazolil-5-
10 cloro- α -tritolossimino acetamido]-3-Cl-cefalosporanico sale sodico

6 g di acido 3-Cl-7-amino-cefalosporanico vengono sospesi in 50 ml di cloruro di metilene e protetti come trimetilsilestere secondo metodiche
15 di letteratura (Pierece "Silylation of Organic compound" Pierce Clem. comp. Rockford III; J. Am. Chem. Soc. 85, 2497, 1963). Il prodotto sililato viene diluito con 50 ml di dimetilacetamide si caricano 15 g di tioestere ottenuto nell'esempio
20 precedente e si lascia reagire a temperatura ambiente per tutta la notte. Si corregge il pH a 6.5 con soda e si lava la fase organica con una soluzione acquosa al 10% di cloruro di sodio (80 ml x 5 volte).



La fase organica viene svaporata fino ad un olio che viene ripreso con 100 ml di isopropanolo in modo da far cristallizzare il prodotto. Si filtra e si lava con isopropanolo.

5 Dopo essiccamento si ottengono 30,5 g di prodotto avente una purezza HPLC del 96,7%.

Punto di fusione 165°C (decomposizione)

¹H NMR (DMSO D₆ ISTD tetrametilsilano)

9,92/9,89 (1H, d); 7,34/7,19 (17H, m); 6,04/6,00
10 (1H, dd); 5,32/5,30 (1H, d); 4,02/3,66 (2H, AB).

ESEMPIO 4

Preparazione dell'acido 7-β-[(Z)-2-aminotiazolil-5-cloro-α-tritilossimino acetamido]-3-cloro-cefalosporanico paranitrobenzilestere.

15 12 g di tioestere ottenuti secondo gli Esempi 1 o 2 vengono sciolti in 130 ml di dimetilformamide. Si aggiungono 6,6 g di acido 7-amino-3-cloro cefalosporanico paranitrobenzilestere.

20 Si lascia reagire una notte a temperatura ambiente, si diluisce con 150 ml di acetato d'etile e si lava ripetutamente con acqua per estrarre tutta la DMF. La soluzione viene decolorata con 1 g di carbone, si filtra e si lava con acetato. La



fase ricca viene evaporata sotto vuoto fino ad olio e si riprende con 200 ml di etanolo assoluto.

Si scalda fino a dissoluzione completa e poi si lascia raffreddare fino a precipitazione del prodotto. Si filtra e si lava con metanolo e si secca fino a peso costante. Si ottengono così 10,1 g di prodotto avente una purezza HPLC del 97,8%.

Punto di fusione 177°C (decomposizione)

^1H NMR (DMSO D6 ISTD = tetrametilsilano) 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).

ESEMPIO 5

Preparazione dell'Acido 7- β -[(Z)-2-aminotiazolil-5-cloro- α -tritolossimino acetamido]-3-metossimetile cefalosporanico sale sodico.

100 g di acido 3-metossimetil-7-amino-cefalosporanico vengono sospesi in una miscela composta da 2,1 l di DMF e 300 ml di acqua. Si aggiungono 270 g di tioestere ottenuti secondo gli Esempi 1 o 2 e di seguito si gocciolano 68 ml di TEA nel corso di 1 ora e si lasciano reagire per una notte a temperatura ambiente. Al termine si diluisce con 2 l di acetato di etile e 1,5 di acqua satura di sale, si porta a pH 3 con acido



cloridrico si separano le fasi e si lava la fase organica oltre 3 volte con 1 l di acqua salata ciascuna.

La fase organica viene svaporata sotto vuoto fino a
5 residuo. Si riprende con 1 l di acetato di etile e
si aggiungono 68 g di 2-etilesanoato sodico:
immediatamente precipita il sale sodico del
prodotto. Si filtra e si lava con etile acetato.
Dopo essiccamento si ottengono 265 g di prodotto
10 avente una purezza HPLC del 98,5%.

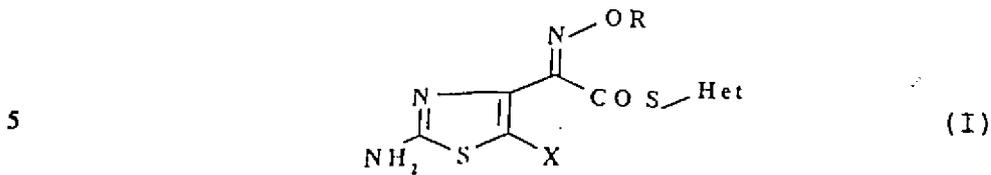
Punto di fusione 180°C (decomposizione)

¹H NMR (DMSO D6 18 TD tetrametilsilano)

9,92/9,90 (1H, d); 7,31/7,23 (17 H, m); 5,95/5,91
(1H, dd); 5,24/5,23 (1H, d); 4,2 (2M, s); 3,64/3,46
15 (2H, AB); 3,2 (3H, s).

RIVENDICAZIONI

1. Derivati aminotiazolici di formula



dove:

X è un alogeno, , alchile C₁-C₄

Het è un anello eterociclico a 5 o 6 termini avente
 10 nell'anello almeno un eteroatomo scelto dal gruppo
 costituito da N, S, O, tal quale o condensato con
 un anello benzenico;

R è H, C₁-C₄ alchile, -CH₂-COOH o C(CH₃)₂-COOH le cui
 funzioni acide sono libere salificate od esterifi-

15

cate, CH₂-CN, CH₂CF₃, CH₂F, CH₂-, CH₂-, -CH₂-,

CH₂- o un gruppo protettivo del tipo facilmente
 rimovibile.

20

2. Derivati secondo la rivendicazione 1 in cui
 X è Cl.

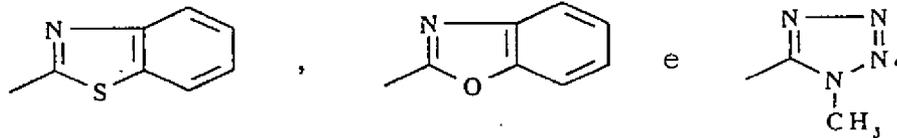
3. Derivati secondo le rivendicazioni 1 e 2 in
 cui R è scelto dal gruppo costituito da tritile
 (Tr), tetraidropiranile (THP), t-butildimetilsilile



(TBDMS), trimetilsilile (TMS) e metossi metile (MOM).

4. Derivati secondo le rivendicazioni da 1 a 3 in cui Het è scelto dal gruppo costituito da

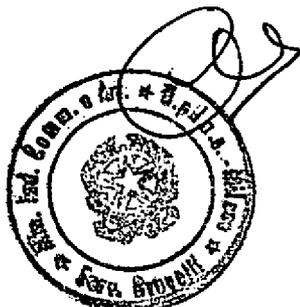
5



5. Procedimento per la produzione di antibiotici β -lattamici secondo il quale un derivato di formula (I) viene condensato con un nucleo β -lattamico a temperatura compresa tra -30°C e $+80^{\circ}\text{C}$ in presenza di solventi organici.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 5, in cui detti solventi sono scelti dal gruppo comprendente cloruro di metilene, acetato di etile, dimetilformamide, dimetilacetamide, N-metilpirrolidone, acetone, dimetilsolfossido, metanolo, etanolo, isopropanolo, solfolano.

7. Procedimento secondo le rivendicazioni 5 e 6 in cui detta condensazione è effettuata ad una temperatura compresa tra -5°C e $+40^{\circ}\text{C}$.



DR. ING. LUIGI FRIGNOLI
N. 106 ALBO MANDATARI ABILITATI

Luigi Frignoli