



(19) österreichisches
patentamt

(10) **AT 413 282 B 2006-01-15**

(12)

Patentschrift

(21) Anmeldenummer: A 171/2002 (51) Int. Cl.⁷: **C07D 501/46**
(22) Anmeldetag: 2002-02-01 A61K 31/545
(42) Beginn der Patentdauer: 2005-06-15
(45) Ausgabetag: 2006-01-15

(56) Entgegenhaltungen:
WO 98/43981A1 (BIOCHEMIE
GESELLSCHAFT MBH) 8. OKTOBER
1998;
JP 4295485A (SHIONOGI & CO LTD),
20. OKTOBER 1992, WPI
ZUSAMMENFASSUNG;
EP 581552A2 (SHIONOGI & CO LTD),
2. FEBER 1994;
EP 319019A2 (TAKEDA CHEMICAL
INDUSTRIES, LTD.), 7. JUNI 1989;
EP 143658A2 (ELI LILLY AND
COMPANY), 5. JUNI 1985;
EP 587121A1 (BRISTOL-MEYERS
SQUIBB COMPANY), 16. MÄRZ 1994;
US 4600773A (G.L. ENGEL ET AL.)
15. JUNI 1986

(73) Patentinhaber:
SANDOZ AG
CH-4056 BASEL (CH).
(72) Erfinder:
GREIL JULIA
KRAMSACH, TIROL (AT).
LUDESCHER JOHANNES DR.
BREITENBACH, TIROL (AT).
WOLF SIEGFRIED
BRIXLEGG, TIROL (AT).

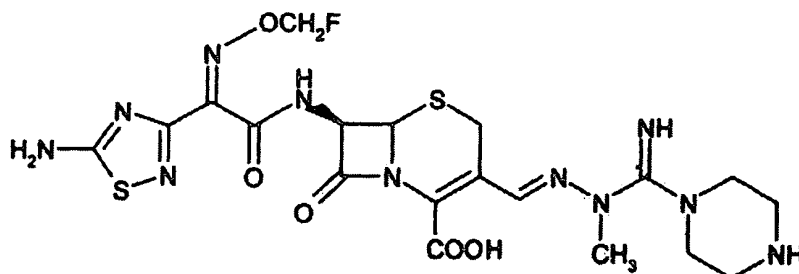
(54) **KRISTALLINE SALZE DER 7-(((5-AMINO-1,2,4-THIADIAZOL-3-YL) (FLUOROMETHOXY-
IMINO)ACETYL)AMINO)-3((IMINO-1-PIPERAZINYLMETHYL)METHYLHYDRAZONO)-
METHYL-3-CEPHEM-4-CARBONSÄURE**

(57) Kristallines Hydrochlorid der Verbindung 7-(((5-
Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl) (fluormethoxyimino)ace-
tyl)amino)-3-[(imino-1-piperazinylmethyl)methylhyd-
razono]-methyl-3-cephem-4-carbonsäure und
dessen pharmazeutische Verwendung.

AT 413 282 B 2006-01-15

DVR 0078018

Die vorliegende Erfindung betrifft organische Verbindungen, nämlich Cephalosporine, wie die Verbindung 7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl) (fluormethoxy-imino)acetyl]amino]-3-[[imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono]-methyl-3-cephem-4-carbonsäure, z.B. die Verbindung 7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxy-imino)acetyl]amino]-3(E)-[[imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono]-methyl-3-cephem-4-carbonsäure der Formel



Aus WO98/43981 ist bekannt, dass eine Verbindung der Formel I pharmazeutische Aktivität aufweist und als antimikrobielles Mittel gegen Krankheiten, die durch Mikroben, z.B. Bakterien, hervorgerufen werden können, eingesetzt werden kann. Diese Verbindung kann gemäss Beispiel 1 der WO98/43981 in der Form eines Trihydrochlorids gefällt werden, das unter Zuhilfenahme einer chromatographischer Methode in die Form eines Monohydrochlorids umgewandelt und in der Form eines lyophilisierten Monohydrochlorids erhalten werden kann.

Es wurde nun überraschend ein Verfahren gefunden, nach dem eine Verbindung der Formel I in der Form eines Hydrochlorids in kristalliner Form erhalten werden kann. Ein Hydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung schliesst ein Monohydrochlorid und ein Dihydrochlorid einer Verbindung der Formel I ein. Eine Verbindung der Formel I in der Form eines kristallinen Hydrochlorids ist neu. Eine Verbindung(en) der Formel I in der Form eines kristallinen Hydrochlorids wird (werden) im folgenden als "(Mono- oder Di-)Hydrochlorid(e) gemäss vorliegender Erfindung" bezeichnet.

In einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I in der Form eines kristallinen Hydrochlorids zur Verfügung.

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung

- eine Verbindung der Formel I in der Form eines kristallinen Monohydrochlorids, und
- eine Verbindung der Formel I in der Form eines kristallinen Dihydrochlorids zur Verfügung.

Ein Hydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung kann in der Form eines Solvats, beispielsweise eines Hydrats vorliegen.

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung

- eine Verbindung der Formel I in der Form eines kristallinen Hydrochlorids in der Form eines Solvats, z.B. eines Hydrats, und
- eine Verbindung der Formel I in der Form eines Monohydrochlorids in der Form eines Trihydrats zur Verfügung.

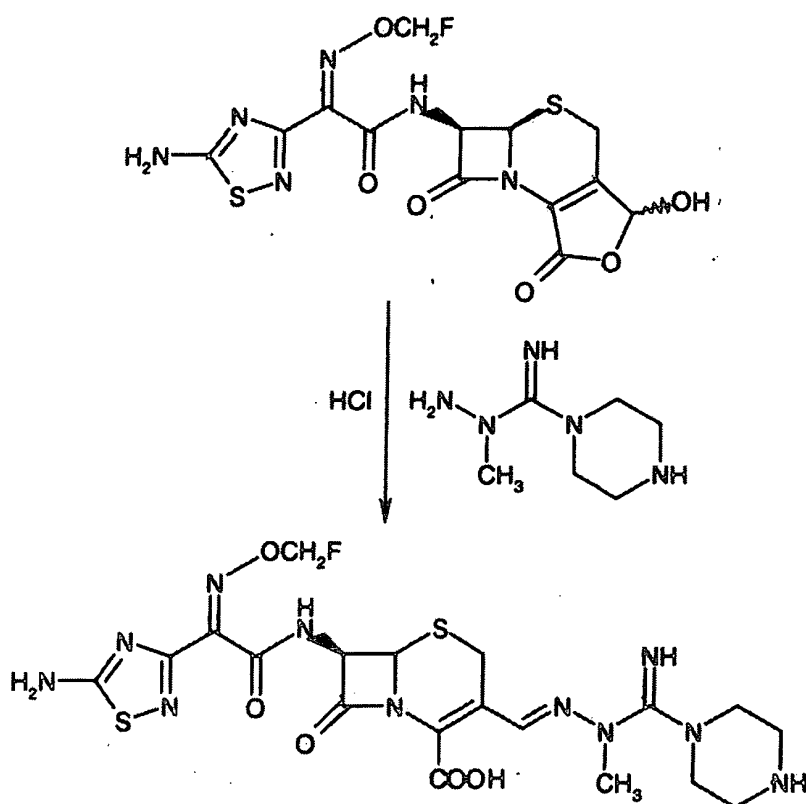
Ein Hydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung kann z.B. dadurch hergestellt werden, dass ein Hydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung aus seiner wässrigen, salzsauren Lösung, gegebenenfalls unter Animpfen, kristallisiert wird.

Die wässrige Lösung enthält HCl und als Lösungsmittel Wasser und ein Antilösungsmittel, d.h.

ein Lösungsmittel, in dem ein Hydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung schlechter löslich ist, als in Wasser, vorzugsweise Alkohol, z.B. Ethanol, Isopropanol oder ein Keton, z.B. Aceton, vorzugsweise einen Alkohol. Das Gewichtsverhältnis von Wasser und Antilösungsmittel ist nicht kritisch. Im Falle der Verwendung eines Alkohols, hat sich ein Gewichtsverhältnis von Wasser zu Alkohol von 4:1 bis 100:75 als vorteilhaft herausgestellt, wobei gegebenenfalls weiterer Alkohol zur Steigerung der Ausbeute zugegeben werden kann. Eine wässrige, salzsaure Lösung einer Verbindung der Formel I enthält mindestens 1 Äquivalent (zur Herstellung eines Monohydrochlorids gemäss vorliegender Erfindung) oder mindestens 2 Äquivalente (zur Herstellung eines Dihydrochlorids gemäss vorliegender Erfindung), bevorzugt mehr, z.B. 2 bis 10 (Monohydrochlorid) oder 3 bis 10 (Dihydrochlorid), wie 2 bis 6 (Monohydrochlorid) oder 3 bis 6 (Dihydrochlorid) Äquivalente HCl bezogen auf eine Verbindung der Formel I.

Es ist ein Vorteil der vorliegenden Erfindung, dass ein Hydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung direkt, das heisst ohne Isolierung einer Verbindung der Formel I, aus einem Herstellungsverfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I erhalten werden kann. Die Herstellung einer Verbindung der Formel I kann gemäss üblicher Methoden erfolgen und erfolgt vorzugsweise gemäss dem folgenden Reaktionsschema SCHEMA 1:

SCHEMA 1



Gemäss SCHEMA 1 wird die Umsetzung vorzugsweise in einer Mischung aus organischem Lösungsmittel und wässriger HCl vorgenommen, wobei eine Lösung einer Verbindung der Formel I in der Form eines Hydrochlorides in einer Mischung aus organischem Reaktionslösungsmittel und Wasser erhalten wird. Zum Erhalt eines Hydrochlorides wird die Hauptmenge des organischen Reaktionslösungsmittels entfernt, beispielsweise durch Abdampfen, Extraktion. Der erhaltenen wässrigen, salzsauren Lösung, die als Lösungsmittel vorwiegend Wasser neben Restmengen von organischem Reaktionslösungsmittel enthält, wird gegebenenfalls Wasser und ein Antilösungsmittel zugesetzt. Gegebenenfalls nach Animpfen, kann ein Hydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung kristallisieren.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines kristallinen Hydrochlorids einer Verbindung der Formel I zur Verfügung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein kristallines Hydrochlorid einer Verbindung der Formel I aus einer Mischung aus Wasser und Alkohol, oder Wasser und Keton, oder Wasser und Alkohol und Keton, in Gegenwart von Salzsäure kristallisiert wird.

Zur Herstellung eines Monohydrochlorids gemäss vorliegender Erfindung wird in einer wässrigen, salzsauren Lösung einer Verbindung der Formel I ein pH Wert von 3 bis 5.5 durch Zugabe einer geeigneten Base eingestellt. Geeignete Basen sind beispielsweise organische Basen, z.B. Alkylamine, wie Tributylamin, oder anorganische Basen, wie Carbonate oder Bicarbonate, z.B. Na_2CO_3 oder NaHCO_3 .

Zur Herstellung eines Dihydrochlorids ist die Zugabe einer Base zu einer wässrigen, salzsauren Lösung einer Verbindung der Formel I nicht notwendig.

Es hat sich gezeigt, dass ein Monohydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung in unsolvatisierter Form und in der Form eines Solvats vorliegen kann. Ein Monohydrochlorid, hergestellt gemäss vorliegender Erfindung liegt in der Form eines Trihydrats vor, das nach geeigneter Trocknung einen Wassergehalt von etwa 7% bis 10%, wie 7.3% bis 9.6% aufweist (Theorie: 8.2%). Über Phosphorpentoxid kann das Monohydrochlorid in der Form eines Trihydrates auf einen Wassergehalt von 1.5 getrocknet werden. Das Trihydrat kann unter Umgebungsfeuchtigkeit, z.B. im Stresstest, Wasser aufnehmen, bis zu einer Menge, die einem Pentahydrat entspricht (ca. 13% - 13.5%). Der Chloridgehalt des Monohydrochlorids in der Form eines Trihydrates beträgt zwischen 5% und 6% (Theorie: 5.5%). Obwohl das Monohydrochlorid in der Form eines Trihydrats feuchtigkeitsempfindlich sein kann, hat es sich als eine sehr geeignete Form zur weiteren Verwendung herausgestellt.

Es hat sich gezeigt, dass ein Dihydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung, das nach einem Verfahren gemäss vorliegender Erfindung erhalten wird, in unsolvatisierter Form vorliegt. Ein Wassergehalt eines Dihydrochlorids gemäss vorliegender Erfindung, wie in den Beispielen angegeben, hat sich als Restlösungsmittelgehalt herausgestellt.

Die Kristallinität eines Mono- und eines Dihydrochlorids gemäss vorliegender Erfindung wurde durch Pulverröntgendiffraktometrie bestätigt.

Ein Hydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung fällt in hoher Reinheit an. Ein kristallines Monohydrochlorid einer Verbindung der Formel I in der Form eines Trihydrates kann in praktisch 100%tiger Reinheit erhalten werden (85.8% bezogen auf die freie Base einer Verbindung der Formel I). Durch die Kristallisation eines Hydrochlorids gemäss vorliegender Erfindung, die überraschenderweise unter den angegebenen Bedingungen gelingt, wird ein hoher Reinigungseffekt bei der Herstellung einer Verbindung der Formel I erzielt. Aufwendige Reinigungsmethoden, z.B. durch chromatographische Methoden können dadurch vermieden werden.

Ferner hat sich herausgestellt, dass eine Verbindung der Formel I in der Form eines kristallinen Hydrochlorids, sowohl in fester Form, als auch in Lösung, abhängig von den Bedingungen, ausreichende Stabilität aufweisen kann. So wurde etwa festgestellt, dass ein Monohydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung in fester Form beispielsweise bei 5°C für mindestens 4 Wochen gelagert werden kann, wobei praktisch kein Abbau der Verbindung der Formel I, oder nur ein geringer Abbau, der innerhalb der Grenzen von Pharmacopeias liegt, erfolgt. Ein Monohydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung bleibt auch beispielsweise in einer wässrigen Lösung bei pH Werten von 3-5 bei 5°C für mindestens eine Woche stabil.

Weiterhin weist ein Monohydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung eine gute Löslichkeit in wässrigem Medium auf, beispielsweise eine Löslichkeit >2% in Wasser bei 5°C, bei Raumtemperatur können problemlos 10%tige Lösungen hergestellt werden.

Es wurde auch festgestellt, dass die pharmazeutische Wirkung einer Verbindung der Formel I in freier Basenform, beispielsweise die in WO98/43981 beschriebene antibiotische Wirkung, vergleichbar ist mit der pharmazeutischen Wirkung eines Hydrochlorids gemäss vorliegender Erfindung.

5

Ein Hydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung erscheint, z.B. aus den obgenannten Gründen, die Erfordernisse betreffend Stabilität und Löslichkeit, die an ein Pharmazeutikum gemäss Pharmacopeias gestellt werden, zu erfüllen.

10

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung eines kristallinen Hydrochlorids gemäss vorliegender Erfindung als Pharmazeutikum, z.B. als Antibiotikum, zur Verfügung.

15

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung antimikrobieller, z.B. antibakterieller, Infektionen zur Verfügung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass zur Herstellung besagten Medikaments ein Hydrochlorid gemäss vorliegender Erfindung eingesetzt wird und als Wirkstoff enthalten ist.

20

In den nachfolgenden Beispielen ist die Temperatur in °Celsius angegeben. Die folgenden Abkürzungen werden verwendet:

AcCN: Acetonitril

DIMAC: N,N-Dimethylacetamid

EtOAc: Aethylacetat

25

Beispiel 1

7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxy-imino)acetyl]amino]-3-[(imino-1-piperazinyl-methyl)methylhydrazono]-methyl-3-cephem-4-carbonsäure

30

a) N-(1,4,5a,6-Tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-aceto(2,1-b)furo(3,4-d)(1,3)-thiazin-6-yl)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-2-(fluoromethoxyimino)essigsäureamid
(Hydroxylacton der 7-[[[(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluoromethoxyimino)acetyl]amino]-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure)

35

Eine Suspension aus 10 g 7-Amino-3-formyl-3-cephem-4-carbonsäure in einer Mischung aus 220 ml CH₂Cl₂ und 80 ml AcCN wird bei 0° mit 43 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)-acetamide gerührt. Eine klare Lösung wird erhalten, der 15.7 g (5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-2-fluoromethoxyimino-essigsäurechlorid zugesetzt werden. Die erhaltene Mischung wird für etwa eine Stunde bei etwa 0° gerührt, mit 1250 ml AcCN, das 70 ml H₂O enthält, verdünnt, 12% wässriger Ammoniak wird zugegeben und ein pH Wert von 3.5 wird eingestellt. Die erhaltene Mischung wird mit 2.5 l H₂O verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die erhaltene organische Phase wird getrocknet und konzentriert und das erhaltene Konzentrat wird mit 100 ml AcCN für ca. 1 Stunde bei ca 20° gerührt. Kristallines N-(1,4,5a,6-Tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-aceto(2,1-b)furo(3,4-d)(1,3)-thiazin-6-yl)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-2-(fluoromethoxyimino)essigsäureamid fällt aus der erhaltenen Mischung aus, wird abfiltriert und getrocknet.

45

¹H-NMR: 3.65 (m, 2x AB quartet, 2H, SCH₂); 5.18 (d, J = 5 Hz, 1H, β-lactam-H); 5.83 (d, J = 55 Hz, 2H, CH₂F); 6.03 (dd, J = 5 and 8.3 Hz, 1H, β-lactam-H); 6.24 and 6.30 (s, 1H, O-CH-O); 8.25 (broad singulet, 2H, NH₂); 9.89 and 9.87 (d, J = 8,3 Hz, 1H, NH).

50

b) 7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluoromethoxyimino)acetyl]amino]-3(E)-[(imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono]methyl-3-cephem-4-carbonsäure

55

Eine Lösung von 132.7 g 1-(1-Methylhydrazino)iminomethyl)piperazin in der Form eines Hydrochlorids in einer Mischung aus 300 ml 2N wässriger HCl und 516 ml DIMAC wird bei ca. 3° mit 154 g N-(1,4,5a,6-Tetrahydro-3-hydroxy-1,7-dioxo-3H,7H-aceto(2,1-b)furo(3,4-d)-(1,3)-thiazin-6-

yl)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-2-fluoromethoxyimino)essigsäureamid versetzt, die erhaltene Mischung wird ca. 1 Tag gerührt, 300 ml H₂O werden zugesetzt und aus der erhaltenen Mischung wird DIMAC entfernt. Dabei wird eine wässrige Mischung erhalten, in der 7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-(E)-[(imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono]methyl-3-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Hydrochlorids enthalten ist.

Beispiel 2

7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-[(imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono]methyl-3-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Monohydrochlorids und in der Form eines Trihydrats

Der gekühlten wässrigen Mischung, die gemäss Beispiel 1 erhalten wird, werden 1000 ml Wasser, 180 ml Isopropanol und 195 ml Tributylamin, gelöst in 600 ml Isopropanol, unter starkem Rühren und Kühlung (pH Wert zwischen 3 und 4) und weitere 225 ml Isopropanol zugegeben. Aus der erhaltenen Mischung kristallisiert, gegebenenfalls unter Animpfen, unter Kühlung 7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-[(imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono]methyl-3-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Monohydrochlorids und in der Form eines Trihydrats aus, das abgesaugt, gewaschen und getrocknet wird.

Wassergehalt (Karl Fischer): 9.6%. Wassergehalt konstant ($\pm 6\%$) innerhalb von 6 Wochen. HCl (Titration): 5.5%. Isopropanol: 0.05%. Gehalt (bezogen auf die freie Base): 84.% pH und $[\alpha]_{D}^{20}$ einer 1%tigen Lösung in Wasser: pH: 4.3; $[\alpha]_{589}^{20} = -167 \pm 1^\circ$

Beispiel 3

7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-[(imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono]methyl-3-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Dihydrochlorids

Aus einer gekühlten wässrigen Mischung, die gemäss Beispiel 1 erhalten wird und der 600 ml gekühltes Ethanol unter Rühren zugegeben werden, kristallisiert, gegebenenfalls unter Animpfen, 7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-[(imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono]methyl-3-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Dihydrochlorids aus, das abfiltriert, gewaschen und getrocknet wird.

Wassergehalt: 4.5%

HCl (Titration): 10.5%

Ethanol: 3%

Gehalt (bezogen auf die freie Base): 76.2%

Beispiel 4

7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-[(imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono]methyl-3-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Monohydrochlorids und in der Form eines Trihydrats

Einer gekühlten Lösung von 10 g 7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-[(imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono]methyl-3-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Dihydrochlorids in 90 ml H₂O werden 11 ml einer gesättigten NaHCO₃-Lösung (erreichter pH Wert zwischen 3 und 4) und 50 ml Isopropanol zugegeben. Gegebenenfalls unter Animpfen kristallisiert 7-[[[(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-(fluormethoxyimino)acetyl]amino]-3-[(imino-1-piperazinylmethyl)methylhydrazono]methyl-3-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Monohydrochlorids und in der Form eines Trihydrats aus, das abgesaugt, gewaschen und getrocknet wird.

Wassergehalt: 9.3%

HCl (Titration): 5.4%

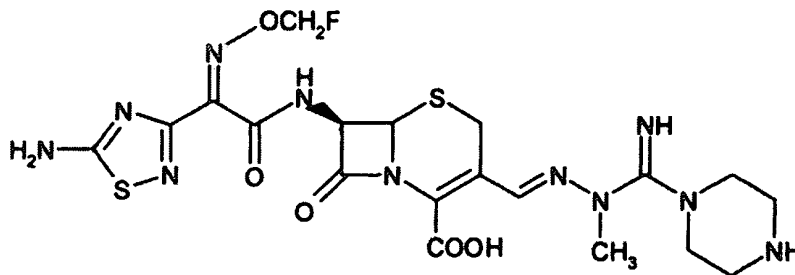
Isopropanol: 0.05%

Gehalt (bezogen auf die freie Base): 84.1. %

Die Kristallinität der Verbindungen, die gemäss der Beispiele 2 bis 4 hergestellt wurden, wurde durch Pulverröntgendiffraktionsmessungen bestätigt.

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel



in der Form eines kristallinen Hydrochlorids, z.B. in der Form eines Monohydrochlorides oder eines Dihydrochlorides.

2. Verbindung nach Anspruch 1 in der Form eines Solvates, z.B. eines Hydrates, wie einem Trihydrat.
3. Verbindung nach Anspruch 2 in der Form eines Monohydrochlorids in der Form eines Trihydrats.
4. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3 als Pharmazeutikum, z.B. als Antibiotikum.
5. Verfahren zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung antimikrobieller, z.B. antibakterieller, Infektionen, *dadurch gekennzeichnet*, dass zur Herstellung besagten Medikamentes eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3 eingesetzt wird und als Wirkstoff enthalten ist.

Keine Zeichnung