

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.: C 07 D 487/04

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



①1

630 086

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

②1 Gesuchsnummer: 3228/77

②2 Anmeldungsdatum: 15.03.1977

③0 Priorität(en): 16.03.1976 US 667323

②4 Patent erteilt: 28.05.1982

④5 Patentschrift  
veröffentlicht: 28.05.1982

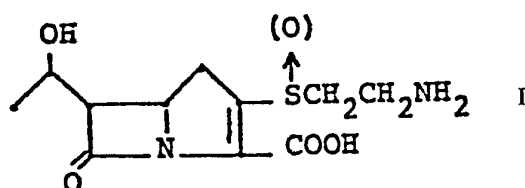
⑦3 Inhaber:  
Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)

⑦2 Erfinder:  
Burton Grant Christensen, Metuchen/NJ (US)  
Edward Walton, Scotch Plains/NJ (US)

⑦4 Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

⑤4 **Verfahren zur Herstellung von Thienamycinsulfoxid und Verfahren zur Herstellung von Thienamycinsulfon.**

⑤7 Thienamycinsulfoxid der Strukturformel I



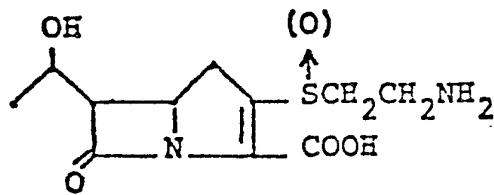
und die nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze davon werden erhalten, indem man Thienamycin oxydiert und erhaltene Verbindung gegebenenfalls in die nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze überführt.

Thienamycinsulfon und die nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze davon werden erhalten, indem man Thienamycinsulfoxid der Strukturformel I herstellt und erhaltene Verbindung weiter oxydiert und so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in die nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze überführt.

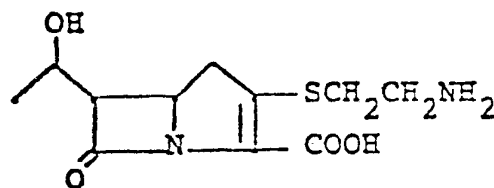
Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen sind im allgemeinen wertvolle Antibiotika, die gegenüber verschiedenen gram-negativen und gram-positiven Bakterien aktiv sind.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Thienamycinsulfoxid der Strukturformel I

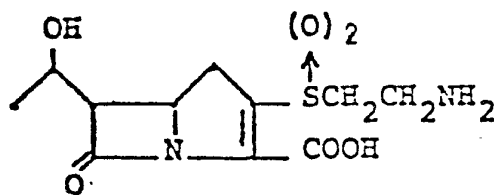


und der nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, dadurch gekennzeichnet, dass man Thienamycin der Strukturformel II



oxydiert und erhaltene Verbindung gegebenenfalls in die nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze überführt.

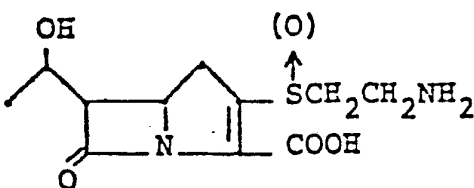
2. Verfahren zur Herstellung von Thienamycinsulfon der Strukturformel I'



und der nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, dadurch gekennzeichnet, dass man Thienamycinsulfoxid der Strukturformel I nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 herstellt und erhaltene Verbindung weiter oxydiert und so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in die nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze überführt.

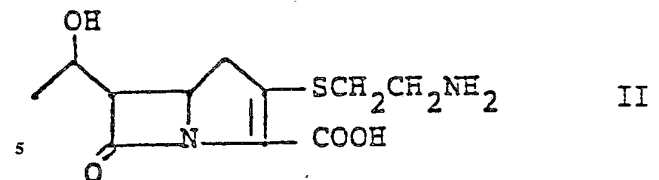
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Thienamycinsulfoxid und ein Verfahren zur Herstellung von Thienamycinsulfon.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von Thienamycinsulfoxid der Strukturformel I



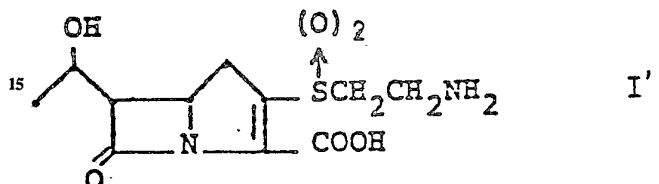
und der nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, ist dadurch gekennzeichnet, dass man Thienamycin der Strukturformel II

2



I oxydiert und erhaltene Verbindung gegebenenfalls in die nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze überführt.

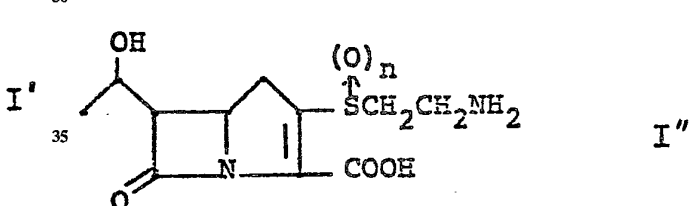
10 Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von Thienamycinsulfon der Strukturformel I'



II 20 und der nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, ist dadurch gekennzeichnet, dass man Thienamycinsulfoxid der Strukturformel I wie weiter oben beschrieben herstellt und erhaltene Verbindung weiter oxydiert und so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in die nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salze überführt.

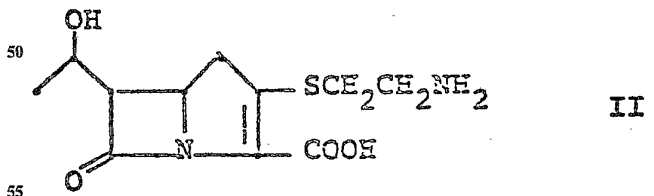
Das erfahrungsgemäss herstellbare Thienamycinsulfoxid (I'', n = 1) und das erfindungsgemäss herstellbare Thienamycinsulfon (I'', n = 2) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze sind beispielsweise nützliche Antibiotika.

30



40 (n = 1 oder 2)

Thienamycin wird beispielsweise in der DT-PS 2 552 638 (P 25 52 638.9, entsprechend der US-Ser. Patentanmeldung Nr. 526 992, eingereicht am 25.11.1974) beschrieben. Thienamycin wird bei der Herstellung der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen als Ausgangsmaterial verwendet. Thienamycin besitzt die folgenden Strukturformel (II):



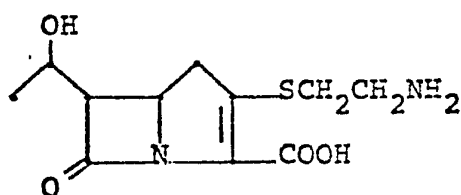
Es besteht im allgemeinen ein kontinuierlicher Bedarf an neuen Antibiotika. Bedauerlicherweise gibt es im allgemeinen keine statische Wirksamkeit bei einem gegebenen Antibiotikum, da eine fortgesetzte breite Verwendung irgend-eines solchen Antibiotikums selektiv resistente Stämme von Pathogenen ergibt. Die bekannten Antibiotika besitzen weiterhin beispielsweise den Nachteil, dass sie nur gegenüber bestimmten Arten von Mikroorganismen wirksam sind. Dementsprechend werden in der Regel laufend neue Antibiotika gesucht.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen beispielsweise

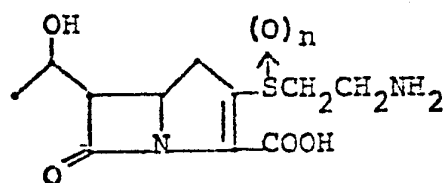
Antibiotika mit breitem Spektrum sind und für die Tier- und Menschentherapie und bei unbelebten Systemen nützlich sind.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, eine neue Klasse von Antibiotika zur Verfügung zu stellen, die die oben gegebene Grundkernstruktur I" besitzen. Diese Antibiotika sind gewöhnlich gegenüber einem breiten Bereich von Pathogenen aktiv, die z.B. sowohl gram-positive Bakterien, wie *S. aureus*, *S. pyogenes* und *B. subtilis*, als auch gram-negative Bakterien, wie *E. coli*, *Proteus morganii* und *Klebsiella*, umfassen.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen werden zweckdienlich durch milde Oxydation von Thienamycin entsprechend dem folgenden Reaktionsschema hergestellt:



[O]



(n = 1 oder 2)

Aus dem obigen Reaktionsschema geht hervor, dass das Sulfoxid (n = 1) quantitativ erhalten wird, wenn 1 Äquiv. Oxydationsmittel, [O], verwendet wird. Werden dagegen 2 Äquiv. verwendet, so erhält man die Sulfonform (n = 2). Hinsichtlich der genauen Identität des Oxydationsmittels bestehen keine Begrenzungen. Geeignete Oxydationsmittel sind z.B. Persäuren, wie m-Chlorperbenzoesäure und Peressigsäure. Andere beispielhafte Oxydationsmittel sind Kaliumpermanganat, Wasserstoffperoxid und Ozon. Hinsichtlich des Reaktionslösungsmittels bestehen normalerweise ebenfalls keine Beschränkungen. Jedes Lösungsmittel ist üblicherweise geeignet, das im Verlauf der Umsetzung inert oder im wesentlichen inert ist und das das Thienamycin-Substrat wirksam solubilisiert. Beispiele geeigneter Lösungsmittel für die Oxydation sind Tetrahydrofuran, Methylenchlorid und Wasser. Normalerweise wird die Umsetzung bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 50°C während einer Zeit von einigen Minuten bis 1 Stunde für das Sulfoxid und 1 bis 6 Stunden für das Sulfon durchgeführt.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen sind im allgemeinen wertvolle Antibiotika, die gegenüber verschiedenen gram-negativen und gram-positiven Bakterien aktiv sind. Sie finden dementsprechend beispielsweise Verwendung in der Human- und Veterinärmedizin und bei unbelebten Systemen. Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen können somit als antibakterielle Arzneimittel zur Behandlung von durch gram-positive oder gram-negative

verursachten Infektionen verwendet werden, z.B. gegen *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* bzw. *Escheria coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhosa*, *Pseudomonas* und *Bacterium proteus*. Die erfindungsgemäss herstellbaren antibakteriellen Verbindungen können weiterhin als Zusatzstoffe für Tierfutter, zur Konservierung von Nahrungsmitteln bzw. Futter und als Desinfektionsmittel verwendet werden. Beispielsweise können sie in wässrigen Zubereitungen in Konzentrationen im Bereich von 0,1 bis 100 Teilen Antibiotikum pro Million Teile Lösung zur Zerstörung und Inhibierung des Wachstums von schädlichen Bakterien auf medizinischen und zahnmedizinischen Vorrichtungen bzw. Einrichtungen und als Bakterizide bei industriellen Anwendungen, z.B. bei Anstrichmitteln auf Wassergrundlage und in dem Weisswasser von Papiermühlen zur Inhibierung des Wachstums von schädlichen Bakterien, verwendet werden.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Produkte können allein oder im Gemisch als aktiver Bestandteil in irgendeiner Art von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Diese Antibiotika und ihre entsprechenden, pharmazeutisch annehmbaren Salze können in Kapselform oder als Tabletten, Pulver oder flüssige Lösungen oder als Suspensionen oder Elixiere verwendet werden. Sie können oral, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Solche pharmazeutisch annehmbaren Formen werden im allgemeinen nach an sich bekannten Verfahren hergestellt.

Die Zubereitungen werden bevorzugt in Form von für die Absorption durch den gastro-intestinalen Trakt geeigneten Formen hergestellt. Tabletten und Kapseln für die orale Verabreichung können in Dosis-einheitenformen vorliegen, und sie können übliche Arzneimittelträgerstoffe bzw. Verdünnungsmittel wie Bindemittel, z.B. Sirup, Akazin, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe, z.B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin; Schmiermittel, z.B. Magnesiumstearat, Talk, Polyäthylenglykol, Siliciumdioxid; Desintegrationsmittel, z.B. Kartoffelstärke, oder annehmbare Benetzungsmittel, wie Natriumlaurylsulfat, enthalten. Die Tabletten können nach an sich bekannten Verfahren überzogen werden. Orale, flüssige Zubereitungen können in Form wässriger oder ölgiger Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirups, Elixiere usw. vorliegen, oder sie können als Trockenprodukte für die Rekonstitution mit Wasser oder anderen geeigneten Trägerstoffen vor der Verwendung vorliegen. Solche flüssigen Zubereitungen können übliche Zusatzstoffe, wie Suspensionsmittel, z.B. Sorbit, Sirup, Methylcellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxyäthylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel, oder hydrierte, genießbare Öle, z.B. Mandelöl, fraktioniertes Cocosnussöl, ölige Ester, Propylenglykol oder Äthylalkohol; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxy-benzoate oder Sorbinsäure, enthalten. Suppositorien werden übliche Suppositorien-Grundstoffe, z.B. Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

Die Zubereitungen für die Injektion können in Dosis-einheitenform in Ampullen oder in mehrere Dosen enthaltenden Behältern mit zugegebenen Konservierungsmitteln hergestellt werden. Die Zubereitungen können in Form von Suspensionen, Lösungen, Emulsionen in ölgigen oder wässrigen Trägern vorhanden sein, und sie können Formulierungsmittel, wie Suspensionsmittel, Stabilisatoren und/oder Dispersionsmittel enthalten. Alternativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform für die Rekonstitution mit einem geeigneten Träger, z.B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

Die Zubereitungen können ebenfalls in geeigneten Formen für die Absorption durch die mukösen Membranen der Nase

und des Halses oder der Bronchialgewebe hergestellt werden, und sie können zweckdienlich als Pulver, als flüssige Sprays oder Inhalierungsmittel, Lutschbonbons, Mittel zum Halsauspinseln usw. vorliegen. Für die Medikation der Augen und Ohren können die Zubereitungen als individuelle Kapseln, in flüssiger oder semi-fester Form vorliegen, oder sie können als Tropfen verwendet werden. Topische Anwendungen können in hydrophoben oder hydrophilen Basen als Salben, Cremes, Lotionen, Mittel zum Pinseln oder Pulver vorliegen.

Zusätzlich zu einem Träger können die Zubereitungen andere Bestandteile, wie Stabilisatoren, Bindemittel, Antioxydantien, Konservierungsmittel, Schmiermittel, Suspensionsmittel, Viskositätsmittel oder Aromamittel bzw. Geschmacksstoffe und ähnliche Verbindungen, enthalten. Zur Erzeugung eines breiteren Spektrums an antibiotischer Aktivität können die Zubereitungen zusätzlich andere aktive Bestandteile enthalten.

Für die Veterinärmedizin können die Zubereitungen z.B. als intramammare Zubereitungen, entweder in langwirkenden oder schnellwirkenden Grundstoffen, hergestellt werden.

Die zu verabreichende Dosis hängt üblicherweise in grossem Ausmass von dem Zustand des zu behandelnden Subjekts und dem Gewicht des Wirts, dem Weg und der Häufigkeit der Verabreichung ab. Der parenterale Weg ist bei sich generalisierenden Infektionen bevorzugt, und der orale Weg ist bei intestinalen Infektionen bevorzugt. Im allgemeinen besteht eine tägliche orale Dosis aus etwa 15 bis etwa 600 mg aktiver Bestandteil/kg Körpergewicht des Subjekts bei einer oder mehreren Anwendungen pro Tag. Eine bevorzugte tägliche Dosis für erwachsene Menschen liegt im Bereich von etwa 80 bis 120 mg aktiver Bestandteil/kg Körpergewicht.

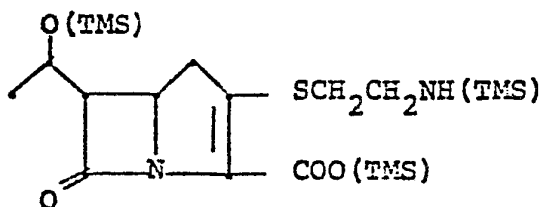
Die Verabreichungen können in mehreren Dosiseinheitenformen, z.B. in festen oder flüssigen, oral geniessbaren Dosiseinheiten, verabreicht werden. Die Zubereitungen können als Einheitsdosis in flüssiger oder fester Form 0,1 bis etwa 99% aktiven Bestandteil enthalten, wobei der bevorzugte Bereich etwa 10 bis 60% beträgt. Die Zubereitungen werden im allgemeinen etwa 15 bis etwa 1500 mg aktiven Bestandteil enthalten. Es ist jedoch im allgemeinen bevorzugt, eine Dosismenge im Bereich von etwa 250 bis 1000 mg zu verwenden. Bei der parenteralen Verabreichung enthält die Dosiseinheit normalerweise die reinen Verbindungen in etwas angesäuert, steriler Wasserlösung oder in Form eines löslichen Pulvers, das für die Auflösung bestimmt ist.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

##### Herstellung von Thienamycinsulfoxid

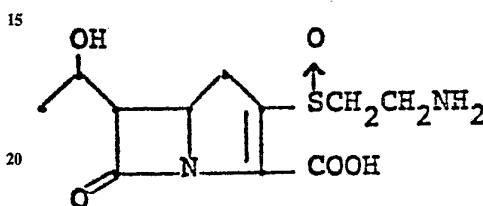
Stufe A: Herstellung von O,N-bis-Trimethylsilyl-Thienamycin-trimethylsilylester, Th(TMS)<sub>3</sub>



(TMS = Trimethylsilyl)

36,7 mg (0,135 mMol) Thienamycin werden in 20 ml Tetrahydrofuran (THF) unter Stickstoffatmosphäre suspendiert und auf 5 ml konzentriert. 0,5 ml Hexamethyldisilazan und 150 µl Trimethylchlorsilazan werden zugegeben. Das Gemisch wird 20 Min. bei 25°C unter heftigem Rühren umgesetzt. Die Suspension wird dann zur Entfernung von Ammoniumchlorid zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird unter einem Stickstoffstrom zu einem Öl eingedampft; man erhält O,N-bis-Tri-methylsilylthienamycintrimethylsilyl-ester.

#### Stufe B: Herstellung von Thienamycinsulfoxid



Der Th(TMS)<sub>3</sub> aus der Stufe A wird in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung aus 23,4 mg m-Chlorperbenzoesäure in 1 ml Tetrahydrofuran behandelt. Die Reaktionslösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand wird in 5 ml 0,1N Natriumphosphatpuffer (pH 7,0) gelöst und 24 h bei 5°C zur Entfernung der Trimethylsilyl-Schutzgruppen gehalten. Die entstehende Lösung enthält Thienamycinsulfoxid und zeigt ein Absorptionsmaximum bei 282 nm. Sie wird zur Trockene eingedampft, wobei man das gewünschte Produkt, Thienamycinsulfoxid, erhält.

Arbeitet man wie in Beispiel 1 beschrieben, verwendet jedoch 2 Äquiv. m-Chlorperbenzoesäure (46,8 mg) anstelle von 1 Äquiv. von Beispiel 1, so erhält man Thienamycinsulfon.

#### Beispiel 2

##### Herstellung von Thienamycinsulfoxid

Eine Lösung aus 36,7 mg (0,135 mMol) Thienamycin in 2 ml Wasser wird auf 5°C gekühlt und mit einer Lösung aus 26,2 mg des Natriumsalzes von m-Chlorperbenzoesäure behandelt. Das Gemisch wird gerührt, bis das Oxydationsmittel verbraucht ist (negativer Test mit KJ-Stärketestpapier). Das Reaktionsgemisch wird mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf einen pH-Wert von 3 angesäuert und zur Entfernung von m-Chlorperbenzoesäure mit drei 4 ml-Teilen Äther extrahiert. Die wässrige Phase wird mit verdünntem Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 7 neutralisiert. Aus der wässrigen Phase werden die Salze entfernt, indem man die wässrige Phase durch eine Säule von 50 ml XAD-Harz leitet und mit destilliertem Wasser eluiert. Die das Thienamycinsulfoxid enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und gefriergetrocknet. Man erhält einen Rückstand aus Thienamycinsulfoxid.