



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.09.76 (P. 192 326)

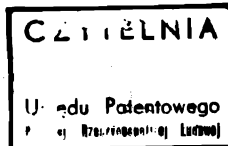
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.03.78

Opis patentowy opublikowano: 29.02.1980

Int. Cl.²

C07D 499/68
//A61K 31/43



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone
Ameryki)

**Sposób wytwarzania pochodnych
6-amino-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/penamu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków przeciwbakteryjnych, acylowanych pochodnych 6-amino-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/-penamu.

Z opisu patentowego Republiki Federalnej Niemiec DOS nr 2 449 863 znany jest sposób wytwarzania nowych związków przeciwbakteryjnych o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę acylową organicznego kwasu karboksylowego.

Sposób według wynalazku dotyczy wytwarzania związków o podobnej budowie określonych wzorem 2, w którym Z¹ oznacza grupę o wzorze 3 lub grupę o wzorze 4, w których to wzorach Z² oznacza atom wodoru, rodnik alkanoilowy o 2—4 atomach węgla albo alkilosulfonylowy o 1—3 atomach węgla, lub farmaceutycznie dopuszczalnych soli związków o wzorze 2.

Związki o wzorze 2 nie były szczegółowo opisane w wyżej wymienionym, zgłoszeniu patentowym. Związki te wykazują szczególnie korzystne właściwości przeciwbakteryjne w porównaniu ze związkami najbardziej zbliżonymi pod względem strukturalnym, ujawnionymi w wyżej wymienionym, zgłoszeniu patentowym.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można oznaczać jako pochodne penamu, który zdefiniowali Sheehan i współpracownicy w Journal of the American Chemical Society, 75, 3293 (1953), jako strukturę o wzorze 5.

2

Jakkolwiek określenie penam zazwyczaj nie zawiera żadnych stereochemicznych implikacji, absolutna stereochemiczna konfiguracja związków otrzymywanych sposobem według wynalazku, w pozycjach 3, 5 i 6, odpowiada konfiguracji penicylin otrzymywanych na drodze fermentacji. Ponadto związki otrzymane sposobem według wynalazku posiadają asymetrycznie podstawiony atom węgla w łańcuchu przyłączonym do atomu węgla w pozycji 6 rdzenia penamu, który jest w konfiguracji (R). Podobnie jak w przypadku nomenklatury stosowanej w chemii peptydów, oraz zgodnie z praktyką nazywania związków penamonowych, konfigurację tę oznacza się jako konfigurację D.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku stanowią podstawione w pozycji 5 tetrazole, które mogą występować w 2 izometrycznych formach o wzorze 6 i o wzorze 7. Wiadomo, że obydwie te formy występują równocześnie w tautometrycznej mieszaninie równowagowej o równowadze dynamicznej. W niniejszym opisie, związki otrzymywane sposobem według wynalazku będą przedstawione jedynie w postaci, w której atom wodoru znajduje się w pozycji 1 pierścienia tetrazolowego, jakkolwiek zrozumiałe jest, że niniejszy wynalazek obejmuje związki, w których atom wodoru znajduje się w pozycji 1 pierścienia tetrazolowego, związki, w których atom wodoru znajduje się w pozycji 2 pierścienia tetrazolowego, oraz ich mie-

szaniny. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że grupa 4-hydroksy-1,5-naftyrydynowa występuje także w postaci tautometrycznej, którą można określić jako grupę 1,4-dwuwodoro-4-okso-1,5-naftyrydynową.

Do typowych związków otrzymywanych sposobem według wynalazku należą te, w których Z² oznacza rodnik acetylowy, propionylowy, butenylowy, metylosulfonylowy, etylosulfonylowy i propylosulfonylowy.

Ponadto, sposobem według wynalazku otrzymuje się także związki o wzorze 2, w którym Z¹ oznacza grupę o wzorze 3 lub grupę o wzorze 4, w którym Z² oznacza atom wodoru, rodnik alkanolowy o 2–4 atomach węgla, lub alkilosulfonylowy o 1–3 atomach węgla, albo farmaceutycznie dopuszczalne sole tych związków. Sposób ten polega na reakcji acylowania aminy o wzorze 8 lub jej pochodnej, chronionej grupą tetrazolilową, za pomocą zaktywowanej pochodnej kwasu karboksylowego o wzorze 9, w którym n oznacza liczbę 1 lub 0. Jeżeli jest to pożądane, za pomocą tego kwasu usuwa się zabezpieczającą grupę tetrazolilową i przekształca się otrzymany produkt w farmaceutycznie dopuszczalną sól.

Związki o wzorze 8 i o wzorze 9, w których n oznacza odpowiednio 1 lub 0 wytwarza się na drodze reakcji acylowania. W związku z tym, wytwarzanie antybiotyków według wynalazku można przeprowadzać z wydzielaniem lub bez wydzielania związków pośrednich.

Jedną z metod postępowania w sposób według wynalazku w celu otrzymania związków o wzorze 2 polega na reakcji acylowania 6-/D-2-amino-2-/4-hydroksyfenilo/-acetamido-/2,2-dwumetylo-3/tetrazolilo-5/penamu, związku o wzorze 10, z aktywowaną pochodną odpowiedniego kwasu karboksylowego o wzorze 11, w którym Z¹ ma wyżej podane znaczenie.

Wiadomo, że trudno jest wyodrębnić kwasy karboksylowe o wzorze 11, w którym Z¹ oznacza grupę o wzorze 4, ponieważ wykazują one skłonność do samorzutnej dekarboksylacji, jakkolwiek w znany sposób otrzymuje się różne zaktywowane pochodne tych kwasów.

Acylowanie polega na reakcji odpowiedniego związku o wzorze 10 lub jego soli ze zaktywowaną pochodną kwasu karboksylowego o wzorze 11 w odpowiednim rozpuszczalniku.

Powszechnie stosowaną zaktywowaną pochodną jest halogenek kwasowy, taki jak chlorek kwasowy. Typowa reakcja acylowania polega na dodaniu około 1 równoważnika molowego chlorku kwasowego do roztworu związku o wzorze 10 lub jego soli, rozpuszczonej w rozpuszczalniku, takim jak chlorowany węglowodór, np. chloroform lub chlorek metylenu, eter, np. czterowodorofuran lub 1,2-dwumetoksyetan, ester, np. octan etylu lub octan butylu, niższy keton alifatyczny, np. aceton lub metyloetyloketon, lub III-rzędowy amid, np. N,N-dwumetyloformamid lub N-metylopirolidon, w temperaturze od około –40°C do około +30°C korzystnie w temperaturze od około –10°C do około +10°C, ewentualnie w obecności około jednego równoważnika molowego związku wiążącego

kwas, np. trójetyloaminy, pirydyny lub wodorowęglanu sodowego. Reakcja przebiega do końca po upływie krótkiego okresu czasu, np. po upływie około 1 godziny.

Inny sposób acylowania związku o wzorze 10 za pomocą chlorków kwasowych polega na stosowaniu wodnego układu rozpuszczalnikowego. W procesie tym, noszącym nazwę sposobu Schotten-Bauman'a, chlorek kwasowy dodaje się do roztworu substancji wyjściowej w wodzie lub do mieszanki wody i innego obojętnego rozpuszczalnika w temperaturze otoczenia lub w temperaturze nieco niższej od temperatury otoczenia, przy czym wartość pH rozpuszczalnika utrzymuje się w zakresie około 6,0–9,0 przed, podczas i po dodaniu chlorku kwasowego.

W sposobie według wynalazku stosuje się także inne zaktywowane pochodne kwasów karboksylowych o wzorze 11, takie jak aktywne estry. W tym przypadku stosuje się estry, takie jak estry fenylowe, np. ester p-nitrofenylowy, lub ester 2,4,5-tróchlorofenylowy, tio-estry, takie jak ester tiolofenylowy lub tiolometylowy, estry N-hydroksylowe, takie jak ester N-hydroksy-sukcynimidowy lub ester N-hydroksyftalimidowy. Estry wytwarza się w znany sposób. Acylowanie przeprowadza się rozpuszczając aktywny ester oraz wyżej wymieniony związek o wzorze 10 lub jego sól w dipolarnym aprotycznym rozpuszczalniku, takim jak N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid, lub N-metylopirolidon. Roztwór ten przechowuje się w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej, a następnie wyodrębnia się produkt w znany sposób. W wielu przypadkach zaktywowany ester zastępuje się odpowiednim azydkiem kwasowym, imidazolem lub triazoloamidem.

W szczególnych przypadkach jako zaktywowaną pochodną kwasu karboksylowego o wzorze 11, w którym Z¹ oznacza grupę o wzorze 3, stosuje się mieszany bezwodnik kwasowy. Zazwyczaj, karboksylanową sól kwasu 4-hydroksy-1,5-naftyrydyno-karboksylowego-3 poddaje się reakcji z około 1 równoważnikiem molowym chloromrówczanu niższego alkilu w aprotycznym organicznym rozpuszczalniku obojętnym w środowisku reakcji, w temperaturze około od –20°C do +20°C, korzystnie w temperaturze około 0°C. W sposobie tym korzystnie stosuje się sole metali alkalicznych, takie jak sole sodowe lub potasowe, oraz sole amin trzeciorzędowych, takich jak trójetyloamina, trójbutyloamina, N-etylopiperydyna, N,N-dwumetyloanilina, N-metylomorfolina oraz sole pirydyny. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są np. chloroform, chlorek metylenu, acetonitryl, czterowodorofuran, dioksan i N,N-dwumetyloformamid.

Mieszany bezwodnik karboksylowo-węglanowy wytworzony w ten sposób zazwyczaj stosuje się in situ do acylowania związku o wzorze 10. Reakcję tę przeprowadza się zwykle mieszając roztwory przygotowanego wcześniej mieszanego bezwodnika i związku o wzorze 10. Acylowanie prowadzi się zazwyczaj w temperaturze około od –30°C do +20°C, korzystnie w temperaturze około –10°C, a zakończenie reakcji osiąga się zwykle w ciągu kilku godzin. W większości przypadków miesza-

ny bezwodnik i związek o wzorze 10 poddaje się reakcji w stosunku molowym 1:1.

Jeszcze inny sposób acylowania związku o wzorze 10 za pomocą kwasu 4-hydroksy-1,5-naftyrydyno-karboksyłowego-3 polega na reakcji związku o wzorze 10 z kwasem 4-hydroksy-1,5-naftyrydyno-karboksyłowym-3 w obecności pewnych czynników, o których wiadomo, że tworzą wiązania peptydowe. Do czynników tych należą karbodwuimidy, np. dwucykloheksylokarbodwuimid i 1-etylo-3-/3-dwumetyloaminopropyl-/karbodwuimid, alkoksyacetyleny, np. metoksyacetylen i etoksyacetylen oraz N-etoksykarbonylo-2-etoksy-1,2-dwuwodochinolina. Reakcję przeprowadza się w odpowiednim rozpuszczalniku, tzn. takim, który nadaje się do rozpuszczania reagentów, przy czym nie reaguje z substancjami wyjściowymi lub produktem, np. acetonitryl, N,N-dwumetyloformamid i N-metylopirolidon.

Druga metoda postępowania w sposobie według wynalazku, w celu otrzymania związków o wzorze 2, polega na reakcji acylowania 6-amino-2,2-dwumetylo-3-tetrazolilopenamu, związku o wzorze 12, za pomocą zaktywowanej pochodnej odpowiedniego kwasu karboksylowego o wzorze 13, w którym Z^1 ma wyżej podane znaczenie.

Kwas o wzorze 13 poddaje się aktywowaniu za pomocą jednego z wyżej opisanych sposobów aktywowania kwasu 4-hydroksy-1,5-naftyrydynokarboksylowego-3. Acylowanie przeprowadza się za pomocą jednego z wyżej opisanych sposobów acylowania związku o wzorze 10, za pomocą zaktywowanej pochodnej kwasu 4-hydroksy-1,5-naftyrydynokarboksylowego-3. Kwasy o wzorze 13 wytwarza się za pomocą acylowania kwasu 2-amino-2-/4-hydroksyfenilo/octowego zaktywowaną pochodną kwasu o wzorze $Z^1\text{—COOH}$.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w reakcji acylowania związku o wzorze 10 lub 12, atomy wodoru pierścienia tetrazolowego, atomy wodoru o charakterze atomów wodoru amin pierwszorzędnych i atomy wodoru z fenolowych grup hydroksylowych w związku o wzorze 10 można zastąpić grupami trójalkilosiłowymi. Grupy trójalkilosiłowe usuwa się następnie i zastępuje atomami wodoru przy końcu acylowania, po prostu w wyniku krótkotrwałego poddania produktu działaniu protycznego układu rozpuszczalników, takiego jak woda lub niższy alkanol, np. metanol lub etanol.

Z uwagi na dostępność materiałów wyjściowych, korzystne jest stosowanie grupy trójmetylosiłowej. Grupę tę można wprowadzić do wyjściowego penamu o wzorze 10 lub 12 w znany sposób, np. stosując trójmetylochlorosilan lub N-trójmetylosiloacetamid, jak podają Birkofer i Ritter w *Angewandte Chemie*, wydanie międzynarodowe w języku angielskim, 4, 417—418 i 426 (1965). Należy jednak dobrać warunki reakcji w taki sposób, aby były możliwe do pogodzenia z obecnością w cząsteczce grupy β -laktamowej. W sposobie tym przydatne są również pochodne siłowe powstające w wyniku reakcji wspomnianych związków o wzorach 10 i 12 z dwuchlorodwu (niższy alkil) silanami.

Etap siłilowania przeprowadza się w znany spo-

sób, np. według opisu patentowego RFN nr 1 933 187. Po reakcji acylowania grupę siłilową usuwa się działając rozpuszczalnikami protycznymi, takim jak woda lub niższy alkanol, np. metanol lub etanol.

Ponadto, jeżeli jest to konieczne, tetrazolowy pierścień związków o wzorze 10 lub 12 zabezpiecza się przed acylowaniem różnymi grupami. Po acylowaniu usuwa się grupę zabezpieczającą w celu uwolnienia żądanego środka przeciwbakteryjnego. Można stosować różne grupy zabezpieczające, takie jak np. grupę trójfenylometylową, podstawioną grupę trójfenylometylową, grupę alkoksymetylową, benzyloksymetylową, podstawioną grupę benzyloksymetylową, cyjanometylową, benzylową, podstawioną grupę benzylową, grupę alkoksycarbonylową, fenoksykarbonylową oraz podstawioną grupę fenoksykarbonylową.

Substancje wyjściowe o wzorze 10 lub 12 wytwarza się w sposób podany w niniejszym opisie wynalazku.

Kwas 4-hydroksy-1,5-naftyrydynokarboksylowy-3 wytwarza się w sposób podany przez Adams'a i współpracowników w *Journal of the American Chemical Society*, 68, 1317 (1946).

Ze względu na fakt, że kwasy karboksylowe o wzorze 11, w którym Z^1 oznacza grupę o wzorze 4 wykazując skłonność do dekarboksylacji, zazwyczaj wytwarza się zaktywowane pochodne tego związku bezpośrednio ze związku o wzorze 14. Na przykład, związki o wzorze 14 poddaje się reakcji z fosgenem lub chloromrówczanem fenylu albo chloromrówczanem podstawionego fenylu. Sposób wytwarzania związków o wzorze 14, w którym Z^2 ma wyżej podane znaczenie oraz przebieg reakcji z fosgenem w celu wytworzenia chlorków kwasowych jest przedstawiony w brytyjskim opisie patentowym nr 1 392 849.

Ze względu na kwasowy charakter związków tetrazolowych podstawionych w pozycji 5, związki o wzorze 2, otrzymywane sposobem według wynalazku, tworzą sole z zasadami, przy czym sole te są również objęte zakresem niniejszego wynalazku. Korzystne są sole metali alkalicznych, sole metali ziem alkalicznych oraz sole utworzone z organicznymi aminami. Szczególnie korzystne są sole sodowe i potasowe.

Sole związków o wzorze 2 wytwarza się w znany sposób, polegający na reakcji kwasowego i zasadowego związku zazwyczaj w stosunku molowym 1:1 odpowiednio w wodnym, niewodnym, lub częściowo uwodnionym środowisku. Produkty wyodrębnia się odpowiednio za pomocą sączenia, strącania osadu i następnie sączenia, odparowania rozpuszczalnika lub, w przypadku wodnych roztworów, za pomocą liofilizacji.

Odpowiednimi związkami zasadowymi stosowanymi do wytwarzania soli są np. amoniak, organiczne aminy, wodorotlenki metali alkalicznych, węglany, wodorowęglany, wodoroki i alkoholany metali alkalicznych oraz wodorotlenki, węglany wodoroki i alkoholany metali ziem alkalicznych. Przykładami takich zasad są pierwszorzędowe aminy takie jak n-propyloamina, n-butyloamina, anilina, cykloheksyloamina, benzyloamina, p-toluidy-

na, i oktyloamina, aminy drugorzędowe, takie jak dwuetyloamina, N-metyloanilina, morfolina, piroolina i piperydyna, aminy trzeciorzędowe, takie jak trójetiloamina, N,N-dwumetyloanilina, N-etylopi-perydyna, N-metylomorfolina oraz 1-5-dwuazabicyklo/4,3,0/nonen-5, wodorotlenki takie jak wodorotlenek sodowy, potasowy, amonowy i wodorotlenek baru, alkoholany, takie jak etanolan sodowy, etanolan potasowy, wodorki, takie jak wodorek wapniowy lub wodorek sodowy, węglany, takie jak węglan potasowy lub węglan sodowy, wodorowęglany, takie jak wodorowęglan sodowy lub wodorowęglan potasowy.

Związki o wzorze 2 i ich sole wykazują wybitne i nieoczekiwane właściwości przeciwbakteryjne in vitro w stosunku do wielu gram-pozytywnych i gram-negatywnych organizmów. Aktywność in vitro można zademonstrować za pomocą znanej techniki podwójnych rozcieńczeń. W praktyce agarowe płytki zawierające badane związki w róż-

Porównywalne dane dotyczące MIC, minimalnego stężenia inhibitującego, określonego, jak podano powyżej związków otrzymywanych sposobem według wynalazku i innych podobnych związków otrzymywanych innymi metodami, są podane w poniższych tablicach. Wszystkie omawiane związki mają budowę określoną ogólnym wzorem 15.

Aktywność in vitro związków o wzorze 2 oraz ich soli sprawia, iż mogą być one stosowane jako wartościowe przemysłowe związki przeciwbakteryjne, np. do oczyszczania wody, kontroli ilości mułu, ochrony obrazów ochrony drewna, a także jako środki dezynfekujące do stosowania zewnętrznego. W przypadku stosowania tych związków jako zewnętrzne środki dezynfekujące, często korzystnie jest zmieszać czynny składnik z nietoksycznym nośnikiem, takim jak roślinny lub mineralny olej lub krem zmiękczający. Podobnie, związki te można rozpuścić lub zdyspergować w ciekłych rozcieńczalnikach lub rozpuszczalnikach, takich jak

Tablica 1

MIC (mcg/ml)

R ⁰	Escherichia coli	Serratia marcescens	Salmonella typhimurium	Proteus morgani	Klebsiella pneumonia	Pseudomonas aeruginosa
wzór 16	6,25	3,12	0,78	6,25	3,12	0,78
wzór 17	12,5	6,25	3,12	1,56	6,25	1,56
wzór 18	25	12,5	50	6,25	25	12,5
wzór 19	12,5	1,56	1,56	3,12	3,12	12,5

Tablica 2

MIC (mcg/ml)

R ⁰	Escherichia coli	Serratia marcescens	Salmonella typhimurium	Proteus morgani	Klebsiella pneumonia	Pseudomonas aeruginosa
wzór 20 (porównawcze)	>200	200	50	50	>200	50
wzór 21 (porównawcze)	200	200	200	100	200	25
wzór 22 (porównawcze)	>200	>200	200	>200	>200	200
wzór 23 (porównawcze)	>200	200	50	200	200	100
wzór 24 (porównawcze)	>200	200	100	>200	200	25

nych stężeniach zaszczenia się typową ilością odpowiedniego organizmu.

Płytki inkubuje się w ciągu 18 godzin w temperaturze 37°C, a następnie sprawdza się wzrokowo obecność lub brak wzrostu bakterii. Minimalne stężenie inhibitujące (MIC) jest najniższym stężeniem badanego związku zapobiegającym wzrostowi mikroorganizmu.

Związki o wzorze 2 i ich sole wykazują aktywność przeciwko takim mikroorganizmom, jak szczep *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus morgani*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* i *Salmonella typhimurium*.

woda, alkanole, glikole lub ich mieszaniny. W wielu przypadkach, korzystnie jest stosować stężenia aktywnych składników, wynoszące około 0,1%—10% wagowych w stosunku do całkowitej wagi mieszaniny.

Ponadto, związki o wzorze 2 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne, tzn. nietoksyczne sole, wykazują wybitną i nieoczekiwaną aktywność in vivo. W celu określenia tej aktywności, badany związek podaje się myszom, które zostały zarażone śmiertelną dawką bakterii chorobotwórczych za pomocą zaszczepienia dootrzewnego.

Badane związki podaje się, stosując wielokrotne podskórne (SC) dawkowanie w diecie. Ostrość infekcji waha się od jednokrotnej do około dziesię-

ciokrotnej dawki, potrzebnej do zabicia 100% myszy w warunkach badania. Po zakończeniu testu, szacuje się aktywność związku licząc osobniki pozostałe przy życiu wśród badanych zwierząt i wyraża się aktywność tego związku jako procentową ilość zwierząt, które przeżyły. Związki o wzorze 2 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole wykazują in vivo korzystne właściwości przeciwbakteryjne w stosunku do takich szczepów bakterii jak *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*.

Przeciwbakteryjna aktywność in vivo związków o wzorze 2 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli sprawia, że nadają się do kontroli bakteryjnych infekcji u ssaków, włącznie z ludźmi, zwłaszcza w przypadku podawania pozajelitowego. Związki o wzorze 2 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole znajdują szerokie zastosowanie w kontroli infekcji spowodowanych wrażliwymi gram—dodatnimi i gram—ujemnymi bakteriami u ludzi.

W przypadku terapeutycznego stosowania związku o wzorze 2 lub jego soli w stosunku do ssaków, a w szczególności człowieka, związek ten można podawać samodzielnie, albo w mieszaninie z innymi substancjami antybiotycznymi i/lub farmaceutycznie dopuszczalnymi nośnikami albo rozcieńczalnikami, zgodnie z typową farmaceutyczną praktyką. W związku z tym, w przypadku podawania pozajelitowego, które obejmuje podawanie domięśniowe, dootrzewnowe, podskórne i dożylnie, zwykle przygotowuje się wyjałowione roztwory aktywnego składnika, odpowiednio ustala się wartość pH roztworu i buforuje. Przy stężeniu stosowaniu dożylnym, należy kontrolować całkowite stężenie rozpuszczonych substancji, aby sporządzany środek był izotoniczny.

W przypadku podawania ludziom związków otrzymywanych sposobem według wynalazku, stosowane dzienne dawki nie różnią się znacznie od dawek innych, klinicznie stosowanych antybiotyków penamowych.

Właściwą dawkę dla danego chorego określa lekarz, przy czym można oczekiwać, że zmienia się ona w zależności od wieku, wagi i reakcji pacjenta, jak również zależnie od charakteru i ostrości objawów. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku będzie się zazwyczaj podawać pozajelitowo, w dawkach wynoszących dziennie około 10–400 mg na kilogram wagi ciała. Wartości te są jedynie przykładowe i w pewnych przypadkach może być niezbędne stosowanie dawek spoza tych granic.

Przykład I. Kwas 4-hydroksy-1,5-naftyrydyno-karboksylowy-3

A. Malonian dwuetylo-2-[(3-pirydyloamino)metylenowy]

Mieszaninę 23,5 g (0,25 mola) 3-aminopirydyny i 54 g (0,25 mola) malonianu dwuetylo-2-etoksymetylenowego ogrzewa się mieszając w ciągu 1 godziny w temperaturze 155°C. Mieszaninę chłodzi się do temperatury 25°C, w wyniku czego następuje zestalenie. Otrzymane ciało stałe rozdrabnia się za pomocą moździerza, otrzymując w ten sposób 64,5 g malonianu dwuetylo-2-[(3-pi-

rydyloaminometylenowego)], co stanowi 98% wydajności teoretycznej.

B. Ester etylowy kwasu 4-hydroksy-1,5-naftyrydyno-karboksylowego-3.

Mieszaninę 265 g dwufenylu i 735 g dwufenyloeteru ogrzewa się do temperatury 255°C, a następnie dodaje się do niej malonian dwuetylo-2-[(3-pirydyloaminometylenowy)]. Następnie, mieszaninę chłodzi się do temperatury 25°C i wytrącony osad wydziela się za pomocą sączenia.

Osad przemywa się dużą ilością heksanu i suszy. W ten sposób otrzymuje się 40,5 g estru etylowego kwasu 4-hydroksy-1,5-naftyrydynokarboksylowego-3, co stanowi 75% wydajności teoretycznej.

C. Kwas 4-hydroksy-1,5-naftyrydyno-karboksylowy-3

Do roztworu 8,0 g (0,2 mola) wodorotlenku sodowego w 200 ml wody dodaje się 20,0 g (0,0917 mola) estru etylowego kwasu 4-hydroksy-1,5-naftyrydynokarboksylowego-3. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, a następnie traktuje węglem odfarbowującym, po czym sączy na gorąco. Filtrat oziębia się do temperatury 25°C i następnie zakwasza do wartości pH = 3 za pomocą 6n roztworu kwasu solnego.

Następnie mieszaninę oziębia się w łaźni z lodem w ciągu 15 minut, a wytrącony osad oddziela się za pomocą sączenia. Otrzymane ciało stałe przemywa się wodą, następnie eterem, a później acetonem i suszy. W ten sposób, otrzymuje się 11,2 g kwasu 4-hydroksy-1,5-naftyrydyno-karboksylowego-3, co stanowi 64% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 6-/D-2-[4-hydroksy-1,5-naftyrydyno-3-kyrboksyamido]-2-[4-hydroksyfenyl]acetamido/-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/penam

Do roztworu 4,20 ml (0,030 mola) trójetiloaminy w 50 ml sześciometylofosfoamidu dodaje się 2,85 g (0,015 mola) kwasu 4-hydroksy-1,5-naftyrydynokarboksylowego-3, mieszaninę miesza się przez 15 minut w temperaturze 25°C i dodaje się 5 kropeł N-metylomorfoliny. Roztwór oziębia się do temperatury około 0°C i dodaje się 1,44 ml (0,030 mola) tróchloroetanu.

Mieszaninę miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze 0–5°C, następnie dodaje się 1,44 ml tróchloroetanu i kontynuuje mieszanie przez następne 10 minut. Do roztworu otrzymanego bezwodnika dodaje się roztwór przygotowany z 6,65 g (0,015 mola) trójwodnego 6-/D-2-amino-2-[4-hydroksyfenyl]acetamido/-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/penamu, 2,10 ml (0,015 mola) trójetiloaminy i 50 ml sześciometylofosfoamidu w temperaturze 0–5°C. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 35 minut pozwalając, aby się ogrzała powoli do temperatury 25°C. W tym momencie reakcji mieszaninę rozcieńcza się, dodając 1000 ml wody, a następnie sączy przez warstwę cellitu (produkt krzemowania ziemi okrzemkowej).

Filtrat dodaje się do następnych 1000 ml wody, której wartość pH w czasie wprowadzania filtratu utrzymuje się na poziomie 2,5 jednostek przez dodawanie 6n kwasu solnego, co powoduje wytrącanie się osadu. Po mieszanii mieszaniny

przez 15 minut w temperaturze około 0°C, wytrącony osad oddziela się za pomocą sączenia w atmosferze azotu. Otrzymany osad przemywa się wodą, następnie eterem, a potem suszy, otrzymując w ten sposób 3,7 g żadanego tytułowego związku. Następnie produkt oczyszcza się przez rozcieranie na proszek z acetonem i suszenie. Końcowa wydajność wynosi 3,6 g, co stanowi 43% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Sól sodowa 6-/D-2-[4-hydroksy-1,5-naftyrydyno-3-karboksyamido]-2-[4-hydroksyfenylo]acetamido/-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/-penamu

6 g zawiesiny 6-/D-2-[4-hydroksy-1,5-naftyrydyno-3-karboksyamido]-2-[4-hydroksyfenylo]acetamido/-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/-penamu w 450 ml wody miesza się w temperaturze 25°C, dodając powoli roztwór 1n wodorotlenku sodowego do momentu otrzymania stałej wartości pH = 7. Małą ilość nierozpuszczonego osadu usuwa się za pomocą sączenia, a następnie z filtratu przez liofilizację otrzymuje się żadaną tytułową sól sodową (6,6 g). Widmo w podczerwieni otrzymanego produktu (KBr) wykazuje pasma absorpcji dla 3400, 1770, 1655, 1575 1550, 1540, 1520, 1470, 1430, 1380, 1330, 1250 i 1210 cm⁻¹.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (w mieszaninie D₂O i (CD₃)₂SO) wykazuje pasma absorpcji dla 9,15—8,8 (multiplet, 2H), 8,5—8,1 (multiplet, 1H), 8,1—7,7 (multiplet, 1H), 7,45 (dublet, 2H), 6,85 (dublet, 1H), 6,1—5,8 (multiplet, 1H), 5,8—5,4 (multiplet, 2H), 5,2 (singlet, 1H), 1,6 (singlet, 1H) i 1,0 (singlet, 1H), gdzie absorpcja jest wyrażona w ppm, w porównaniu z wzorcem wewnętrznym czterometylosilanem.

Przykład IV. Sól potasowa 6-/D-2-[4-hydroksy-1,5-naftyrydyno-3-karboksyamido]-2-[4-hydroksyfenylo]acetamido-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/-penamu

Postępując w sposób analogiczny jak w przykładzie III, lecz stosując zamiast 1n roztworu wodorotlenku sodowego 1n roztwór wodorotlenku potasowego, otrzymuje się sól potasową 6-/D-2-[4-hydroksy-1,5-naftyrydyno-3-karboksyamido]-2-[4-hydroksyfenylo]acetamido/-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/-penamu.

Przykład V. 6-/D-2-[3-acetyloimidazolidyno-2-on-1-karboksyamido]-2-[4-hydroksyfenylo]acetamido/-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/-penam

Do roztworu 3,54 g trójwodnego 6-/D-2-amino-2-[4-hydroksyfenylo]acetamido/2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/-penamu w 100 ml czterowodorofuranu i wody w stosunku 25:75, w temperaturze 0°C, dodaje się mieszając, trójetyloaminę, aż do otrzymania wartości pH 8,0. Do tego roztworu następnie dodaje się porcjami w ciągu 30 minut 1,78 g chlorku karbonylo-3-acetyloimidazolidynonu-2 utrzymując wartość pH na poziomie 8,0 jednostek przez jednoczesne wprowadzanie do roztworu trójetyloaminy. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się kwasu solnego, aby utrzymać wartość pH = 7,5, a następnie miesza się ją przez 15 minut i dodaje się 200 ml wody.

Całą ilość czterowodorofuranu usuwa się przez odparowanie pod obniżonym ciśnieniem, a na-

stępnie doprowadza się wartość pH pozostałego roztworu wodnego do 3,8 jednostek przez dodanie 6n roztworu kwasu solnego. Po 15 minutach osad, który wytrącił, wydziela się za pomocą sączenia, a następnie suszy.

Otrzymuje się 3,5 g surowego produktu. Zawiesinę surowego produktu w wodzie której wartość pH została podniesiona za pomocą 2n roztworu wodorotlenku sodowego do 8,0 jednostek, miesza się w ciągu 15 minut, a następnie sący. Wartość pH filtratu doprowadza się do 3,8 a następnie wytrącony osad wydziela się przez sączenie. W ten sposób otrzymuje się 2,3 grama (53% wydajności) żadanego tytułowego związku.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego w roztworze (CD₃)₂SO wykazuje pasma absorpcji dla 9,3 (multiplet), 1H, 8,9 (dublet, 1H), 7,3 (dublet, 2H), 6,8 (dublet, 2H), 5,8—5,2 (multiplet, 5H + zanieczyszczenia), 3,7 singlet, 4H), 2,4 (singlet, 3H), 1,6 (singlet, 3H). Absorpcja jest wyrażona w ppm w porównaniu z wzorcem wewnętrznym, czterometylosilanem. Widmo w podczerwieni produktu w oleju mineralnym wykazuje silne pasmo absorpcji dla 1780, 1730 i 1660 cm⁻¹.

Przykład VI. 6-/D-2-[3-metylosulfonyloimidazolidyno-2-on-1-karboksyamido]-2-[4-hydroksyfenylo]acetamido/-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/-penam

Tytułowy związek otrzymuje się z wydajnością 67% na drodze acylowania trójwodnego 6-/D-2-amino-2-/4-hydroksyfenylo/acetamido/-2,2-dwumetylo-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/-penamu za pomocą chlorku karbonylo-3-metylosulfonyloimidazolidynonu-2, postępując w sposób podany w przykładzie V. Widmo w podczerwieni otrzymanego produktu w oleju mineralnym wykazuje silne pasma absorpcji dla 1780, 1730, 1660 i 1160 cm⁻¹.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego w roztworze (CD₃)₂SO wykazuje silne pasma dla 9,0 (multiplet), 8,2 (multiplet), 7,6 (dublet), 7,3 (dublet), 6,8 (dublet), 5,7 (multiplet), 3,9 (singlet), 3,4 (singlet), 1,6 (singlet) i 1,0 ppm (singlet), w porównaniu z wzorcem wewnętrznym, czterometylosilanem.

Przykład VII. 6-/D-2-[imidazolidyno-2-on-1-karboksyamido]-2-[4-hydroksyfenylo]acetamido/-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/-penam.

Tytułowy związek wytwarza się z niemal ilościową wydajnością na drodze acylowania trójwodnego 6-/D-2-amino-2-[4-hydroksyfenylo]acetamido/-2,2-dwumetylo-3-/tetrazolilo-5/-penamu za pomocą chlorku karbonyloimidazolidynonu-2, postępując w sposób analogiczny jak w przykładzie V, lecz stosując zamiast trójetyloaminy 2n roztwór wodorotlenku sodowego. Widmo w podczerwieni otrzymanego produktu wykazuje silne pasma absorpcji dla 1760, 1730, 1680 i 1660 cm⁻¹.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego otrzymanego produktu (w D₂O/(CD₃)₂SO) wykazuje silne pasma absorpcji dla 7,4 (dublet, 3H), 6,8 (dublet, 2H), 5,7 (singlet 3H) 5,3 (singlet, 1H), 3,8 (singlet, 2H), 3,5 (singlet, 2H), 1,7 (singlet, 3H) i 1,1 (singlet, 3H) ppm w porównaniu z wzorcem wewnętrznym, czterometylosilanem.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania związków o wzorze 2, w którym Z^1 oznacza grupę o wzorze 3 lub grupę o wzorze 4, w którym Z^2 oznacza atom wodoru, rodnik alkanoilowy zawierający 2—4 atomów węgla albo rodnik alkilosulfonowy zawierający 1—3 atomów węgla, lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że aminę o wzorze 8 lub jej pochodną, chronioną za pomocą grupy tetrazolilowej poddaje się reakcji acylowania za pomocą zaktywowanej pochodnej kwasu karboksylowego o wzorze 9, w którym n oznacza liczbę 1 lub 0 i, jeżeli jest to konieczne, usuwa się zabezpieczającą grupę tetrazolilową oraz, ewentualnie, przekształca się otrzymany produkt w farmaceutycznie dopuszczalną sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zaktywowaną pochodną kwasu karboksylowego stosuje się chlorek kwasowy.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję acylowania prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym w temperaturze od -10°C do $+10^{\circ}\text{C}$.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że reakcję acylowania prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas.

5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że aminę rozpuszcza się w uwodnionym rozpuszczalniku i dodaje chlorek kwasowy, przy czym wartość pH utrzymuje się w zakresie 6,0—9,0.

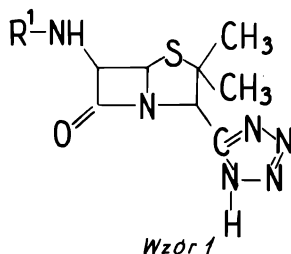
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zaktywowaną pochodną kwasu karboksylowego stosuje się ester fenyłowy, tioester lub N-hydroksyester, a acylowanie prowadzi się w dipolarnym rozpuszczalniku aprotycznym.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się kwas o wzorze 25 lub o wzorze 9, w którym Z^1 ma znaczenie podane w zastrz. 1 a n oznacza liczbę 0, przy czym jako zaktywowaną pochodną stosuje się mieszaną bezwodnik.

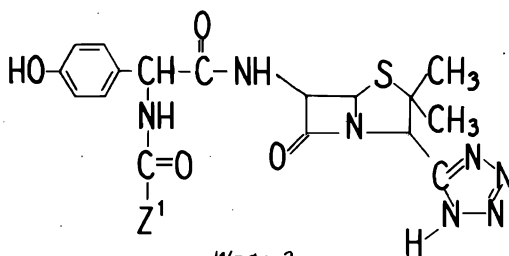
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że stosuje się mieszaną bezwodnik, utworzony z estryem chloromrówkowego kwasu.

9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze od -20 do $+20^{\circ}\text{C}$.

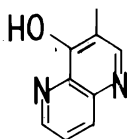
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się kwas o wzorze 25 lub kwas o wzorze 9, w którym Z^1 ma znaczenie podane w zastrz. 1, a n oznacza liczbę 0 przy czym reakcję acylowania prowadzi się w obecności środka wiążącego wiązanie peptydowe.



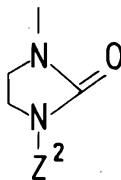
Wzór 1



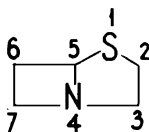
Wzór 2



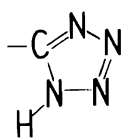
Wzór 3



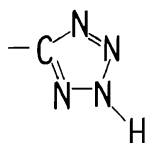
Wzór 4



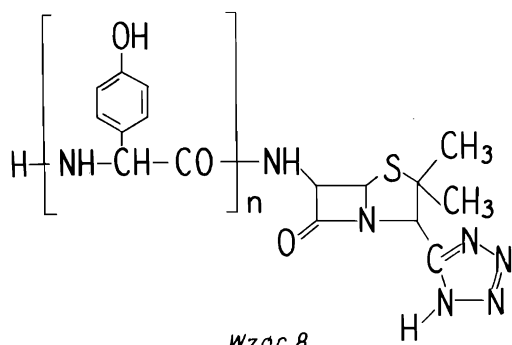
Wzór 5



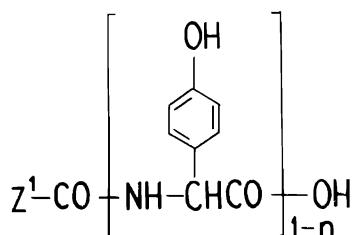
Wzór 6



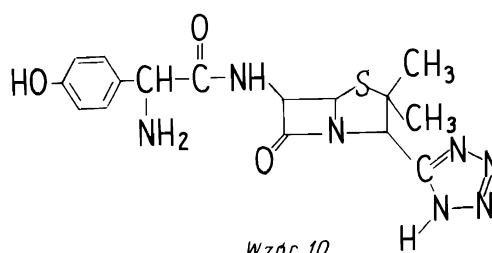
Wzór 7



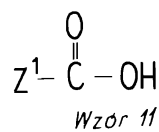
Wzór 8



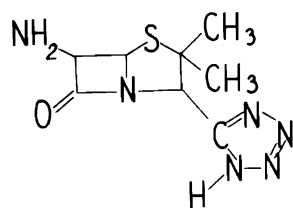
Wzór 9



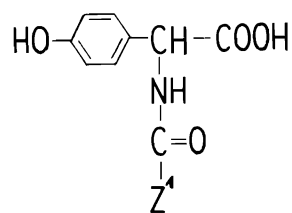
Wzór 10



Wzór 11

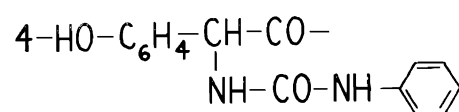


Wzór 12

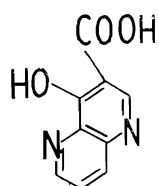


Wzór 13

104550



Wzór 24



Wzór 25