

NORGE

[B] (11) UTEGNISSKRIFT Nr. 131135



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl. C 07 d 99/22

(52) Kl. 12p-4/01

(21) Patentsøknad nr. 170322

(22) Inngitt 30.10.1967

(23) Løpedag 30.10.1967

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

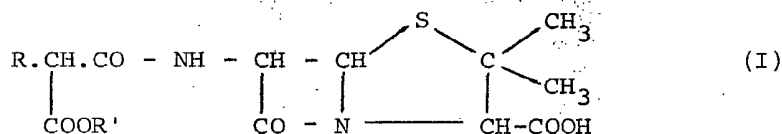
(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 30.12.1974

(30) Prioritet begjært fra: 5.11.66 og 27.1.67
Storbritannia, nr. 49697/66 og 4079/67

- (71)(73) BEECHAM GROUP LIMITED,
Beecham House, Great West Road,
Brentford, Middlesex, England.
- (72) Kenneth David Hardy, 10 Oliver Road, Horsham, Sussex, England,
John Herbert Charles Nayler, "Coombelea", Cliftonville, Dorking,
Edward Raymond Stove, 61 Linkfield Lane, Redhill, begge:
Surrey, England.
- (74) Siv.ing. Sigrun E. Græsbøll.
- (54) Analogifremgangsmåte for fremstilling av
oralt administrerbare penicilliner.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye penicilliner som er aktive overfor Gram-positive og Gram-negative bakterier, hvilket gjør at de er nyttige som terapeutiske og profylaktiske midler mot bakterieinfeksjoner hos dyr, innbefattet mennesker og fjærkre.

De nye penicilliner har den generelle formel (I)



hvor R er fenyl eller 3-tienyl, og R' er fenyl eller metylfenyl (tolyl).

De penicilliner som fremstilles i henhold til oppfinnelsen, er i besittelse av en stor fordel fremfor de frie α -karboksypenicilliner som er kjent fra teknikkens stand på området. De frie α -karboksypenicilliner kan bare administreres til pasienter ved injeksjon - noe som er ubekvent og smertefullt - på grunn av at de frie α -karboksypenicilliner ikke absorberes etter oral administrering. Produktene av fremgangsmåten i henhold til foreliggende oppfinnelse absorberes imidlertid i det menneskelige legeme etter oral administrering og hydrolyseres etter absorpsjonen in vivo, slik at det tilveiebringes en ønsket antibiotisk effekt av α -karboksypenicillinet.

I det følgende skal det beskrives en rekke forsøk som ble gjort med forskjellige forbindelser av formel (I). De forskjellige penicillinestere ble administrert til en undersøkelsesgruppe av fastende personer i form av krystallinske, faste stoffer inneholdt i en gelatinkapsel i en mengde ekvivalent for tilveiebringelse av 500 mg av det tilsvarende frie α -karboksypenicillin etter den forventede in vivo-hydrolyse. Det ble tatt blodprøver med jevne mellomrom fra forsøkspersonene, og hver blodprøve ble analysert med hensyn på karbenicillininnholdet ved hjelp av en standard bioanalyseteknikk. Urinen som ble utskilt av hver forsøksperson innenfor et tidsrom av 6 timer etter administreringen, ble også oppsamlet og analysert med hensyn på det frie α -karboksypenicillin. Både urinekskresjonsnivået og topp-serumkonsentrasjonen som ble oppnådd, er indikasjoner på graden penicillinesteren var absorbert i etter oral administrering og deretter hydrolysert in vivo. De oppnådde resultater er angitt i nedenstående tabeller. For sammenligning er medtatt forbindelser hvor R' er H og benzyl.

TABELL I

Karbenicillinestere [I:R = fenyl]

R'	Gjennomsnittlig serumkonsentrasjon (μ g/ml)					Topp-serum-konsentrasjon (μ g/ml)	Urinekskresjon 0-6 h (%)
	0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h		
H	< 2,0	< 2,0	< 2,0	< 2,0	< 2,0	< 2,0	Ca. 1,0
fenyl	< 1,0	7,1	3,8	0,8	< 1,0	7,1	31
p-tolyl	2,6	3,0	3,6	1,8	< 1,0	3,6	20
m-tolyl	-	5,8	4,1	-	< 1,5	5,8	32

131135

TABELL II

Tikarcillinestere [I:R = 3-tienyl]

(Administrering i gelatin-kapsler)

R'	Gjennomsnittlig serumkonsentrasjon ($\mu\text{g/ml}$)					Topp-serum-konsentrasjon ($\mu\text{g/ml}$)	Urin-ekskresjon 0-6 h (%)
	0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h		
H	<2,0	<2,0	<2,0	-	<2,0	<2,0	2,8
fenyl	2,5	4,0	3,0	1,4	1,0	4,0	18
benzyl	0,9	0,9	<0,9	-	0,9	0,9	1,3

TABELL III

Tikarcillinestere [I:R = 3-tienyl]

(Administrering som sirup inneholdende en ekvivalent av 400 mg tikarcillin)

R'	Gjennomsnittlig serumkonsentrasjon ($\mu\text{g/ml}$)						Topp-serum-konsentrasjon ($\mu\text{g/ml}$)	Urin-ekskresjon 0-6 h (%)
	20 min	40 min	1 h	1,5 h	2 h	3 h		
fenyl	5,4	7,5	5,2	3,6	2,4	<1,6	7,5	23
p-tolyl	5,9	8,6	6,8	4,9	3,7	<1,6	8,6	30
m-tolyl	5,6	7,3	5,8	4,1	2,6	<1,6	7,3	23

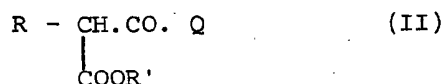
Resultatene fra tabellene I og II viser at de frie α -karboksypenicilliner ikke absorberes oralt hos mennesket. Dette er i overensstemmelse med tidligere forsøk som har vist at karbenicillin ikke ble absorbert ad oral vei når det ble administrert enten til ekornaper eller mus. Resultatene viser også at i både karbenicillin- og tikarcillinresultatene er det fenyl- eller metylfenylestere av de forbindelser som er angitt i tabellene, som absorberes i størst utstrekning etter oral administrering. Den oppnådde grad av oral absorpsjon for disse esteres vedkommende er bemerkelsesverdig og representerer et betydelig fremskritt på området, da det

131135

nå er mulig å behandle Pseudomonas-infeksjoner ved oral administrering av et penicillin, hvilket ikke tidligere har vært mulig.

Penicillinene kan fremstilles som frie syrer eller som ikke-toksiske salter. De ikke-toksiske salter omfatter metall-salter, f.eks. natrium-, kalium-, kalsium- og aluminium-, ammonium- og substituerte ammoniumsalter, f.eks. salter av slike ikke-toksiske aminer som trialkylaminer (innbefattet trietylamin), prokain, dibenzylamin, N-benzyl-β-fenetylamin, 1-efenamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, dehydroabietylamin, N,N'-bis-dehydroabietyletylylendiamin og andre aminer som anvendes for å danne salter med benzylpenicillin.

Penicillinene av formel (I) fremstilles ved acylering av 6-aminopenicillansyre med et reaktivt acylerende derivat av formel (II)



hvor R og R' har den foran angitte betydning, og Q er en funksjonell gruppe av den art som anvendes for acylering av primære aminer, f.eks. et klor- eller bromatom (dvs. II er et acylhalogenid), en azidogruppe, en acyloksy- eller alkoksykarbonyloksygruppe (dvs. II er et syreanhydrid eller et blandet anhydrid) eller en 1-imidazolyl- eller N,N'-disubstituert isoureidgruppe (dvs. II er et mellomprodukt dannet fra halvesteren av en α-substituert malonsyre og et kondenseringsmiddel, f.eks. karbonyldiimidazol eller N,N'-disubstituert karbodiimid, f.eks. dicykloheksylkarbodiimid). Enkelte av disse acyleringsmidler av formel (II) er ustabile substanser som fortrinnsvis fremstilles fritt i et passende oppløsningsmiddel under romtemperatur og anvendes in situ.

Spesielt foretrukne penicilliner av formel (I) får man hvis det anvendes et acyleringsmiddel av formel (II) hvor gruppene R og R' begge er fenyl. Slike produkter gir de beste blodspeil.

Penicillinene i henhold til formel (I) inneholder et asymmetrisk karbonatom i sidekjeden, og en enkelt forbindelse som representeres av formel (I) kan således foreligge i forskjellige romkonfigurasjoner. Oppfinnelsen omfatter derfor også fremstilling av D- og L-formene, såvel som DL-blandinger.

Et penicillin av formel (I) kan anvendes for biologisk bruk i form av sin frie syre eller som et ikke-toksisk salt, og

131135

forbindelsene kan anvendes alene eller i forbindelse med en passende farmasøytisk bærer. Andre terapeutiske midler kan også være tilstede.

Oppfinnelsen skal klargjøres ved de følgende eksempler, hvor også fremstilling av utgangsmaterialer er beskrevet.

Eksempel 1

Monofenyl-fenylmalonat

Fenylmalonsyre (27 g, 0,15 mol) ble blandet med tørr eter (80 ml) og behandlet med tionylklorid (17,85 g, 10,9 ml, 1 ekv.) og dimetylformamid (4 dråper). Blandingen ble behandlet under tilbakebøp i 3 timer på et varmt vannbad. Oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk og residuet oppløst i frisk, tørr eter (80 ml). Fenol (14,1 g, 0,15 mol) ble tilsatt, alt på én gang, og blandingen ble behandlet under tilbakebøp i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, vasket med vann (25 ml) og ekstrahert med mettet natriumbikarbonatoppløsning inntil ekstraktene var alkaliske. De forenede vandige ekstrakter ble vasket med eter (100 ml) og surgjort med 5 n saltsyre. Den utfelte olje ble ekstrahert helt ut med metylenklorid. De forenede organiske ekstrakter ble vasket omhyggelig med vann (6 x 120 ml), tørket over vannfritt magnesiumsulfat og inndampet. Det faste residuum ble omkrystallisert fra benzen og ga et farveløst, krystallinsk, fast stoff, 30, 2 g (78,7 %), smp. 115-117°C.

(Funnet: 73,79 % C. 5,14 % H.

$C_{15}H_{12}O_4$: $1/2 C_6H_6$ krever: 73,25 % C. 5,12 % H).

α -(fenoksykarbonyl)-benzylpenicillin-natriumsalt.

Monofenyl-fenylmalonat (5,12 g, 0,02 mol) ble blandet med tionylklorid (20 ml) og oppvarmet i vannbad ved 75°C i 1 time. Overskuddet av tionylklorid ble fordampet under redusert trykk. Residuet ble blandet med tørr benzen (10 ml), og påny inndampet til tørrhet for å fjerne gjenværende tionylklorid. Det til sluttelig oppnådde residuum ble oppløst i tørr aceton (100 ml) og tilsatt under omrøring til en oppløsning av 6-aminopenicillansyre (4,32 g, 0,02 mol) i vann (100 ml), 1 n natriumhydroksyd (20 ml), 1 n natriumbikarbonatoppløsning (30 ml) og aceton (50 ml), og avkjølt til 12°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Den resulterende oppløsning ble ekstrahert med eter (3 x 60 ml), og ekstraktene ble

131135

vraket. Det vandige lag ble dekket med eter (60 ml) og surgjort med 1 n saltsyre til pH 2. Eterlaget ble fraskilt og det vandige lag ekstrahert med ytterligere eter (2 x 60 ml). De forenede eterekstrakter ble vasket med vann (20 ml) og ekstrahert med 1 n natriumbikarbonatoppløsning til pH 7. Den nøytrale, vandige ekstrakt ble inndampet under redusert temperatur og trykk. Residuet ble tørket over fosforpentoksyd i vakuum og ga 6,7 g (70,4 %) av penicillinsaltet som et amorf, fast stoff. Det faste stoff ble oppløst i etanol (50 ml) ved romtemperatur og gav ved henstand i 30 minutter penicillinsaltet som et farveløst, krystallinsk, fast stoff, 5,23 g (78,1 % utbytte).

Eksempel 2

Monofenyl-3-tienylmalonat

3-tienylmalonsyre (9,3 g, 0,05 mol) i tørr eter (30 ml) ble omdannet til monosyrekloridet og bragt til å reagere med fenol (4,7 g, 0,05 mol) som beskrevet i eksempel 1. Det urensede, faste stoff ble omkrystallisert fra benzen/ 60 - 80° petroleumeter og ga et farveløst, krystallinsk fast stoff, 2,89 g (22,1 %), smp. 120-122°C.

(Funnet: 59,33 % C. 3,68 % H. 11,78 % S.

$C_{13}H_{10}O_4S$ krever: 59,51 % C. 3,84 % H. 12,33 % S).

α -fenoksykarbonyl-3-tienylmetylpenicillin-natriumsalt

Monofenyl-3-tienylmalonat (2,62 g, 0,01 mol) ble omdannet til syrekloridet og bragt til å reagere med 6-aminopenicillansyre (2,16 g, 0,01 mol) som beskrevet i eksempel 1 og ga penicillin-natriumsaltet, 3,4 g (70,6 %) som et kremfarvet, ikke-krystallinsk, fast stoff.

Eksempel 3

Mono-p-tolylfenylmalonat

Fenylmalonsyre (27 g, 0,15 mol) i tørr eter (80 ml) ble omdannet til monosyrekloridet og bragt til reaksjon med p-kresol (16,2 g, 0,15 mol). Det rå produkt ble omkrystallisert fra benzen/ 60 - 80° petroleumeter og ga 33 g (81,5 %) farveløse krystaller, smp. 122 - 124°C.

(Funnet: 72,64 % C. 5,42 % H.

$C_{16}H_{14}O_4 \cdot 1/2 C_6H_6$ krever: 73,77 % C. 5,54 % H).

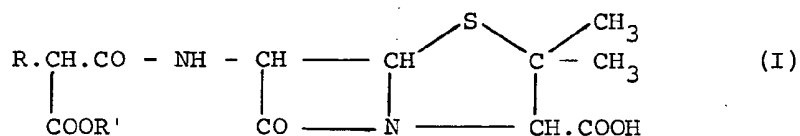
α -(p-tolyloksykarbonyl)-benzylpenicillin-natriumsalt

Mono-p-tolylfenylmalonat (2,7 g, 0,01 mol) ble omdannet til syrekloridet og bragt til reaksjon med 6-aminopenicillansyre

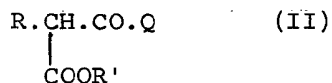
(2,16 g, 0,01 mol) og ga penicillinet 3,6 g (73,5 %) som et farveløst, ikke-krystallinsk, fast stoff.

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av oralt administrerbare penicilliner av den generelle formel:



og ikke-toksiske salter derav, hvor R er fenyl eller 3-tienyl, og R' er fenyl eller metylfenyl, k a r a k t e r i s e r t ved at 6-aminopenicillansyre acyleres med et reaktivt acylerende derivat av den generelle formel:



hvor Q er en funksjonell gruppe av den type som anvendes for acylering av primære aminer, og R og R' er som definert for formel (I), idet produktet isoleres som fri syre eller ikke-toksisk salt.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t ved at det anvendes et derivat av formel (II) hvor gruppene R og R' begge er fenyl.

(56) Anførte publikasjoner:

U.S. patent nr. 3282926 (260-239^I)