



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 499/44

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

641 466

②① Gesuchsnummer: 7622/81

⑥② Teilgesuch von: 7801/77

②② Anmeldungsdatum: 24.06.1977

③① Priorität(en): 24.06.1976 GB 26320/76

②④ Patent erteilt: 29.02.1984

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 29.02.1984

⑦③ Inhaber:
Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)

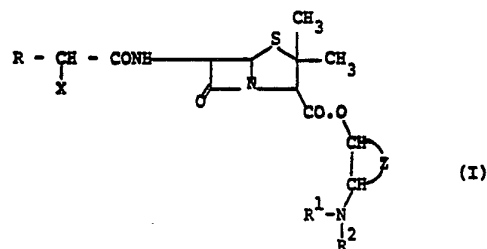
⑦② Erfinder:
Harry Ferres, Epsom/Surrey (GB)

⑦④ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

⑤④ Verfahren zur Herstellung eines Penicillinesters.

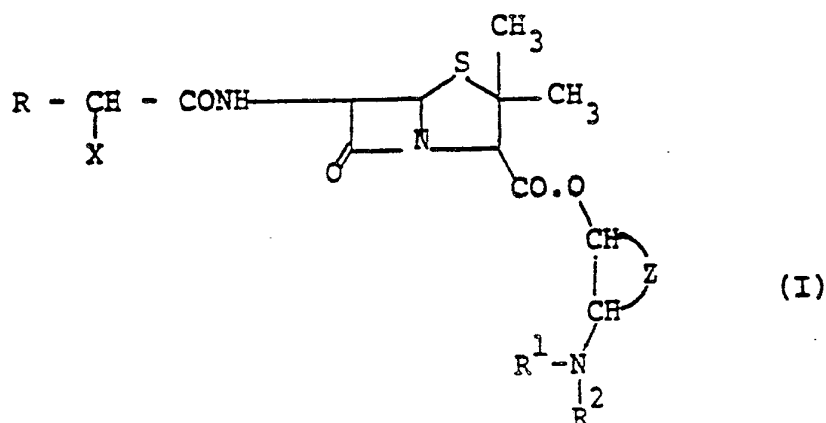
⑤⑦ Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuen Penicillinestern der Formel I mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften, die zu dem antibakteriell aktiven Penicillin hydrolysiert werden.

Das Verfahren erfolgt in mehreren Stufen, ausgehend von einer Verbindung der Formel I, in der die Seitenkette R-CHX-CONH derjenigen von natürlichem Penicillin entspricht.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines Penicillinesters der Formel I



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes desselben, worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und eine C_{1-6} -Alkylgruppe oder R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, Z ein gegebenenfalls substituiertes, lineares, oder verzweigtes, gesättigtes oder ungesättigtes zweiwertiges Kohlenwasserstoffradikal, X Wasserstoff, Amino, Carboxy, Alkoxy, Carbonyl, Phenoxy, Carbonyl, Alkylphenoxy, Carbonyl oder Indanyl, R Phenyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert ist, Phenoxy, das gegebenenfalls durch C_{1-6} -Alkoxy, 2- oder 3-Thienyl, Pyridyl, Tetrazolyl substituiert ist, oder die Gruppe $R-CHX$ Phenyl, oder Naphthyl, die gegebenenfalls durch C_{1-6} -Alkoxy substituiert sind oder Isoxazolyl, das gegebenenfalls durch Halogen, C_{1-6} -Alkyl oder durch gegebenenfalls Halogen enthaltendes Phenyl substituiert ist, bedeuten mit der Massgabe, dass die Gruppe $R-CHX-$ verschieden von der entsprechenden Gruppe eines natürlichen Penicillins ist, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I, in der die Seitenkette $R-CHX-CONH-$ die Seitenkette von natürlichem Penicillin ist, zur entsprechenden Verbindung mit einer Iminobindung am 6-Aminoatom umgelagert, die erhaltene Verbindung mit einer am Iminokohlenstoffatom die Gruppe QR_i einführenden Verbindung behandelt wird, wobei Q Sauerstoff oder Schwefel und R_i eine Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkylgruppe mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei ein Iminoäther bzw. ein Iminothioäther gebildet wird und diesen mit einem funktionellen Derivat einer Säure der Formel IX

$R-CHX-COOH$

IX 50

worin R und X wie oben definiert sind, umgesetzt und mit Wasser oder einem Alkohol behandelt wird, und anschließend, gegebenenfalls eingeführte Blockierungsgruppen in der Seitenkette entfernt werden.

2. Verfahren zur Herstellung eines Penicillinesters der Formel I, worin R^1 , R^2 , Z, X und R die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I, in der die Seitenkette $R-CHX-CONH-$ die Seitenkette von natürlichem Penicillin ist, zu einer entsprechenden Verbindung mit einer Iminobindung am 6-Aminoatom umgelagert, die erhaltene Verbindung mit einer am Iminokohlenstoffatom die Gruppe $-NH-R_i$ einführenden Verbindung behandelt wird, wobei R_i die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und das gebildete Amidin mit einem funktionellen Derivat einer Säure der Formel IX

20 $R-CHX-COOH$

IX

worin X und R die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und mit Wasser oder einem Alkohol behandelt wird, und anschließend gegebenenfalls eingeführte

25 Blockierungsgruppen in der Seitenkette entfernt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Z zusammen mit den zwei Kohlenstoffatomen an die sie gebunden ist, einen 6-gliedrigen Ring bildet.

30 4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 beide Methyl sind.

5. Verfahren nach Anspruch 1, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Seitenkettengruppe $R-CHX-CONH-$, 2-Amino-phenyl-acetamido, 2-Amino-p-hydroxyphenyl-

35 acetamido, 2,6-Dimethoxybenz-amido oder 3-(2'-Chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylcarbonylamino ist.
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Z zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden ist, einen 6-gliedrigen Ring bildet.

40 7. Verfahren nach Anspruch 2 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 beide Methyl sind.

8. Verfahren nach Anspruch 2, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Seitenkettengruppe $R-CHX-CONH-$, 2-Amino-phenyl-acetamido, 2-Amino-p-hydroxyphenyl-

45 acetamido, 2,6-Dimethoxybenz-amido oder 3-(2'-Chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylcarbonylamino ist.

55

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von β -Lactamantibiotika und insbesondere von Penicillinestern, die verbesserte pharmacokinetische Eigenschaften haben und die zu dem antibakteriell aktiven Penicillin hydro-

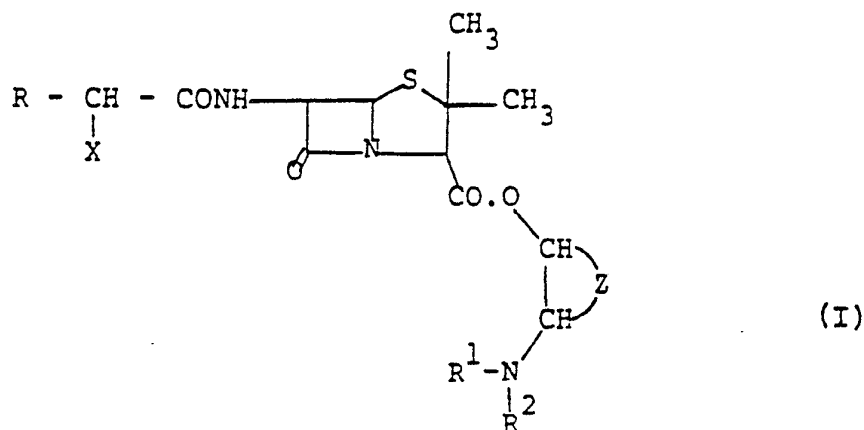
60

lysiert werden. Einzelne Verbindungen dieser Klasse sind für Veterinärzwecke geeignet, z.B. zur Behandlung von Mastitis beim Vieh und/oder als therapeutische Mittel für Geflügel und Tiere, einschliesslich des Menschen, einige Verbindungen werden bei oraler Verabreichung im Blutstrom absor-

65

biert.

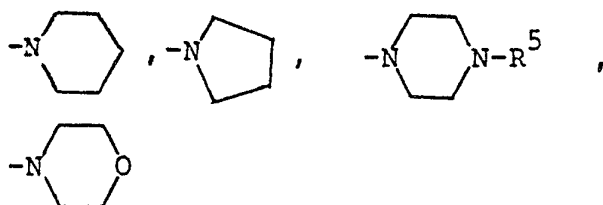
Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines Penicillinesters der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes desselben:



worin R^1 und R^2 dieselben oder verschieden sind und eine C_{1-6} -Alkylgruppe oder R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, Z einen gegebenenfalls substituierten, linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen Kohlenwasserstoffrest, X Wasserstoff, Amino, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Phenoxy, Alkylphenoxycarbonyl oder Indanyl, R Phenyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert ist, Phenoxy, das gegebenenfalls durch C_{1-6} -Alkyl, 2- oder 3-Thienyl, Pyridyl, Tetrazolyl substituiert ist, oder die Gruppe R-CHX Phenyl oder Naphthyl, die gegebenenfalls durch C_{1-6} -Alkoxy substituiert sind oder Isoxazolyl, das gegebenenfalls durch Halogen, C_{1-6} -Alkyl oder durch gegebenenfalls Halogen enthaltendes Phenyl substituiert ist, bedeuten, mit der Massgabe, dass die Gruppe R-CHX- verschieden von der entsprechenden Gruppe eines natürlichen Penicillins ist.

Säureadditionssalze der Verbindung der Formel I können am Stickstoffatom, am Esterrest oder am Stickstoffatom, wenn X Amino ist, gebildet werden. Geeignete Säureadditionssalze sind beispielsweise anorganische Salze wie das Sulfat, Nitrat, Phosphat und Borat, Hydrohalogeniden wie das Hydrochlorid, Hydrobromid und Hydrojodid und organische Säureadditionssalze wie das Acetat, Oxalat, Tartrat, Maleat, Citrat, Succinat, Benzoat, Ascorbat, Methansulfonat, p-Toluolsulfonat und Trifluoracetat.

Ein bevorzugtes Säureadditionssalz ist das Hydrojodid. Beispiele von geeigneten Alkylgruppen für R^1 und R^2 sind Methyl, Äthyl, n- und iso-Propyl und n-, iso-, sek.- und tert.-Butyl. Bevorzugt sind R^1 und R^2 dieselben und zwar beide Methyl- oder Äthylgruppen. Wenn R^1 und R^2 einen heterocyclischen Ring bilden, enthalten sie vorzugsweise eine Alkylkette, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom unterbrochen ist. Geeignete Ringe sind die folgenden:



worin R^5 Wasserstoff oder Alkyl ist.

Die zweiwertige Gruppe Z kann beispielsweise eine C_2-C_5 -Alkylen- oder Alkenylengruppe sein, die gegebenenfalls durch C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy oder Halogen substituiert ist. Beispiel von Z sind Propylen, Butylen, Propenyl, Butenyl und Butadienyl. Die Gruppe Z bildet bevorzugt zusammen mit den zwei Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden ist, einen 6-gliedrigen Ring.

Beispiele der Seitenkettengruppe R-CHX-CONH- sind 2- oder 3-Thienylacetamido, 4-Pyridylacetamido, 2-Amino-p-hydroxyphenylacetamido, 1-Tetrazolylacetamido, 2,6-Dimethoxybenzamido, 3-Phenyl-5-methyl-4-isoxazolyl-carbonylamino, 3-(2',6'-Dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylcarbonylamino, 3-(2'-Chlor-6'-fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylcarbonylamino, 2-Carboxyphenylacetamido, 2-Phenoxyphenylacetamido, 2-Carboxythien-2-ylacetamido. Bevorzugt ist die Gruppe R-CHX-CONH-, 2-Aminophenylacetamido, 2-Amino-p-hydroxyphenylacetamido, 2,6-Dimethoxybenzamido oder 3-(2'-Chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl-carbonylamino.

Spezielle Verbindungen, die unter die Formel I fallen, sind die folgenden:

2-N,N-Dimethylaminocyclohexanyl-benzylamido-penicillanathydrojodid;
2-N,N-Dimethylaminocyclohexanyl-2,6-dimethoxy-benzamido-penicillanathydrojodid;
2-N,N-Dimethylaminocyclohexanyl-3-(2'-chlorphenyl)-5-methyl-isoxazolyl-4-carboxamido-penicillanathydrojodid.

Die erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I sind in den Ansprüchen 1 und 2 beschrieben.

In den erfindungsgemässen Verfahren dienen die Verbindungen der Formel I, deren Seitenketten diejenigen von natürlichem Penicillin sind, als Ausgangsstoffe. Es handelt sich dabei um solche, die an der Carbonylgruppe, die an die 6-Aminogruppe gebunden ist, den 2-Pentenyl-, Benzyl-, 4-Hydroxybenzyl- oder n-Heptylrest aufweisen.

Beim Verfahren wird ein funktionelles Derivat einer Säure R-CHX-COOH (IX) verwendet. Die Reaktivität desselben wird selbstverständlich durch die chemische Natur der Substituenten der Säure beeinflusst.

Geeignete Derivate der Säure (IX) sind Säurehalogenide, vorzugsweise Säurechloride oder Bromide. Die Acylierung mit einem Säurehalogenid kann in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie beispielsweise eines tertiären Amins (wie Triäthylamin oder Dimethylanilin), einer anorganischen Base (wie Kalziumcarbonat oder Natriumbicarbonat) oder einem Oxiran durchgeführt werden, die den Wert der Reaktion gebildeten Halogenwasserstoff binden. Das Oxiran ist vorzugsweise ein (C_{1-6} -1,2-Alkylenoxid, wie Äthylenoxid oder Propylenoxid. Die Acylierung unter Verwendung eines Säurehalogenids kann in einem Temperaturbereich von -50 bis $+50^\circ\text{C}$, vorzugsweise -20 bis $+30^\circ\text{C}$, in einem wässrigen oder nicht wässrigen Medium wie in wässrigem Aceton, Äthylacetat, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Acetonitril, Dichlormethan, 1,2-Dichloräthan oder Mischungen derselben durchgeführt werden. Andererseits kann die Reaktion in einer instabilen Emulsion eines mit Wasser nicht

mischbaren Lösungsmittel, insbesondere einem aliphatischen Ester oder Keton, wie Methyl-, Isobutyl-, Keton oder Butylacetat durchgeführt werden.

Das Säurehalogenid kann durch Umsetzung der Säure IX oder eines Salzes derselben mit einem Halogenierungsmittel (d.h. Chlorierungsmittel oder Bromierungsmittel), wie Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid durchgeführt werden.

Das N-Acylierungsderivat der Säure IX kann ein symmetrisches oder gemischtes Anhydrid sein. Geeignete gemischte Anhydride sind Alkoxyameinsäureanhydride oder Anhydride mit beispielsweise Carbonsäuremonoestern, Trimethyl-essigsäure, Thioessigsäure, Diphenylessigsäure, Benzoesäure, Phosphorsäuren (wie Phosphor- oder phosphorige Säure), Schwefelsäure oder aliphatische oder aromatische Sulfonsäuren (wie p-Toluolsulfonsäure). Die gemischten oder symmetrischen Anhydride können in vitro erzeugt werden. Beispielsweise kann ein gemischtes Anhydrid unter Verwendung von N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin erzeugt werden. Wird ein symmetrisches Anhydrid verwendet, kann die Reaktion in Gegenwart von 2,4-Lutidin als Katalysator durchgeführt werden.

Andere N-Acylierungsderivate der Säure IX sind das Säureazid, oder aktivierte Ester wie Ester mit 2-Mercaptopyridin, Cyanomethanol, p-Nitrophenol, 2,4-Dinitrophenol, Thiophenol, Halogenphenol, einschliesslich Pentachlorphenol-monomethoxyphenol oder 8-Hydroxychinolin, oder Amide wie N-Acylsaccharine oder N-Acyl-naphthalinimide, oder ein Alkylideniminoester, hergestellt durch Umsetzung der Säure IX mit einem Oxim.

Einige der aktivierten Ester, z.B. die Ester, die durch Umsetzung von 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid hergestellt werden, können in situ durch Umsetzung der Säure mit der betreffenden Hydroxyverbindung in Gegenwart eines Carbodiimids, vorzugsweise Dicyclohexylcarbodiimid, hergestellt werden. Andere reaktive N-Acylierungsderivate der Säure IX sind die reaktiven Zwischenprodukte, die gebildet werden durch Umsetzung in situ mit einem Kondensationsmittel wie einem Carbodiimid, beispielsweise N,N-Diäthyl-, Dipropyl- oder Diisopropylcarbodiimid, N,N-di-Cyclohexylcarbodiimid oder N-Äthyl-N'-γ-dimethylamino-propylcarbodiimid, einer geeigneten Carbonylverbindung, z.B. N,N'-Carbonyldiimidazol, oder N,N'-Carbonylditriazol, einem Isoxazoliniumsalz, beispielsweise N-Äthyl-5-phenylisoxazolinium-3-sulfonat oder N-t-Butyl-5-methylisoxazolinium-perchlorat oder einem N-Alkoxy-carbonyl-2-alkoxy-1,2-dihydrochinolin, wie beispielsweise N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin. Andere Kondensationsmittel sind Lewis-Säuren (beispielsweise $\text{NNr}_3\text{-C}_6\text{H}_5$) oder ein Phosphorsäure-Kondensationsmittel wie Diäthylphosphorylcyanid. Die Kondensation wird vorzugsweise in einem organischen Reaktionsmedium durchgeführt, beispielsweise in Methylenchlorid, Dimethylformamid, Acetonitril, Alkohol, Benzol, Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten antibiotischen Verbindungen können zur Anwendung beim Menschen oder in der Veterinärmedizin in jeder geeigneten Weise formuliert werden, in Analogie zu anderen Antibiotika.

Die Präparate können für eine orale, topische oder parenterale Anwendung formuliert werden. Sie können in Form von Tabletten, Kapseln, Pudern, als Granulat, Pastillen, Cremes oder flüssigen Zubereitungen, wie oralen, sterilen oder parenteralen Lösungen oder Suspensionen.

Tabletten oder Kapseln für die orale Anwendung können in Dosierungseinheiten vorliegen, und können übliche Exzipientien enthalten, wie Bindemittel, z.B. Sirup, Acacia, Gela-

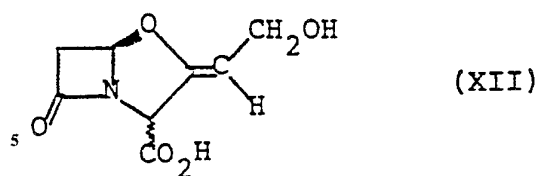
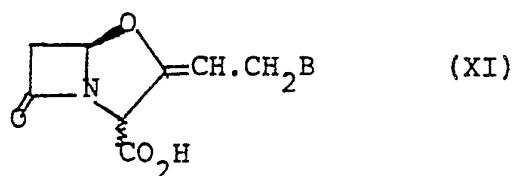
tine, Sorbitol, Tragacanth oder Polyvinylpyrrolidon; Füllmittel wie beispielsweise Lactose, Zucker, Maisstärke, Kalziumphosphat, Sorbitol oder Glycerin; Tablettierungsmittel, z.B. Magnesiumstearat, Talk, Polyäthylenglycol oder Siliciumdioxid; Disintegrierungsmittel, z.B. Kartoffelstärke; oder annehmbare Netzmittel, wie Natriumlaurylsulfat. Die Tabletten können nach bekannten Verfahren überzogen sein, gemäss der üblichen pharmazeutischen Praxis. Orale flüssige Zubereitungen können beispielsweise in Form von wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirups oder Elixiers vorliegen oder können als ein trockenes Produkt zur Aufschlämmung mit Wasser oder anderen geeigneten Mitteln vor dem Gebrauch formuliert werden. Derartige flüssige Zubereitungen können übliche Additive enthalten, wie Suspendierungsmittel, z.B. Sorbitol, Methylcellulose, Glucosesirup, Gelatine, Hydroxyäthylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder hydrierte essbare Fette, Emulgierungsmittel, z.B. Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Acacia; nicht-wässrige Trägerstoffe (die auch essbare Öle einschliessen können), z.B. Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, ölige Ester wie Glycerin, Propylen-glykol oder Äthylalkohol; Schutzmittel, z.B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoat oder Sorbinsäure und gewünschtenfalls übliche Geschmacks- oder Farbstoffe.

Suppositorien können übliche Grundstoffe, z.B. Kakao-butter oder andere Glyceride enthalten.

Für die parenterale Verabreichung werden flüssige Dosierungseinheiten unter Verwendung der Verbindung und einem sterilen Träger, vorzugsweise Wasser, hergestellt. Die Verbindung kann in Abhängigkeit von dem Trägerstoff und der angewandten Konzentration entweder suspendiert oder gelöst werden. Zur Herstellung von Lösungen kann die Verbindung in einem für die Injektion geeignetem Wasser gelöst werden und wird dann vor dem Einfüllen in geeignete Ampullen filtriert und sterilisiert und sodann versiegelt. Vorteilhafterweise können in dem Trägerstoff weitere Mittel wie lokale Anästhetika, Schutzmittel und Puffer gelöst werden. Um die Stabilität zu erhöhen, kann die Zubereitung vor dem Einfüllen in die Ampulle eingefroren und das Wasser im Vakuum entfernt werden. Das trocken lyophilisierte Pulver wird dann in der Ampulle versiegelt und eine weitere Ampulle zur Injektion kann beigelegt werden, um die Flüssigkeit vor Gebrauch herzustellen. Parenterale Suspensionen werden im wesentlichen in derselben Weise hergestellt mit der Ausnahme, dass die Verbindung in dem Trägerstoff suspendiert wird anstelle einer Lösung und dass die Sterilisation nicht durch Filtration erfolgen kann. Die Verbindung kann durch Einwirkung von Äthylenoxid vor dem Suspendieren in den sterilen Träger sterilisiert werden. Um eine gleichmässige Verteilung der Verbindung zu erleichtern, wird vorteilhafterweise ein oberflächenaktives oder Netzmittel zugefügt.

Die Zubereitungen können ab 0,1 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 60 Gew.-%, der Aktivsubstanz enthalten, abhängig von der Art der Verabreichung. Liegt das Präparat in einer Dosierungseinheit vor, so sollte jede Einheit etwa 50 bis 500 mg der aktiven Substanz enthalten. Die Dosierung für den Erwachsenen liegt vorzugsweise im Bereich von etwa 100 bis 3000 mg pro Tag, z.B. 1500 mg pro Tag, in Abhängigkeit von der Art und der Häufigkeit der Verabreichung.

Die Ester der Formel I können das einzige therapeutische Mittel in der Zubereitung sein oder es kann eine Kombination mit anderen Antibiotika vorliegen. Vorteilhafterweise enthält das Präparat auch eine Verbindung der Formel XI oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein Ester derselben:



worin B Wasserstoff oder Hydroxyl ist.

Vorzugsweise ist die Verbindung der Formel XI die Clavulansäure der Formel XII oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein Ester derselben:

Die Herstellung dieser Verbindungen ist beschrieben in den belgischen Patenten Nr. 827 926, 836 652 und in der deutschen DOS Nr. 2 616 088.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Seitenkette der Ester der Formel I eine oder mehrere potentiell asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten kann. Das erfindungsgemässe Verfahren schliesst daher alle möglichen Epimeren von Verbindungen der Formel I und Mischungen derselben ein.