CH 631 459 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 499/72

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 631 459

(21) Gesuchsnummer: 3220/80

(62) Teilgesuch von: 519/76

(22) Anmeldungsdatum: 16.01.1976

(30) Priorität(en): 17.01.1975 GB 2021/75
17.06.1975 GB 25669/75
16.08.1975 GB 34182/75

(24) Patent erteilt: 13.08.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 13.08.1982

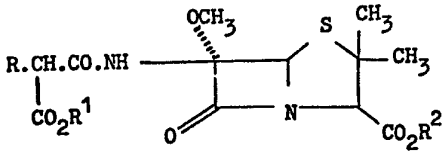
(73) Inhaber:
Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)

(72) Erfinder:
Peter Hubert Bentley, Slinfold/Horsham/Sussex (GB)
John Peter Clayton, Horsham/Sussex (GB)

(74) Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

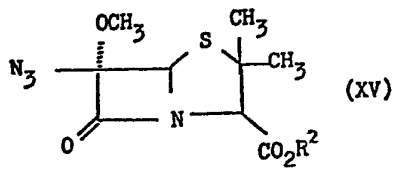
(54) Verfahren zur Herstellung neuer Penicillin-Derivate.

(57) Es werden Verbindungen der Formel I hergestellt



(I)

in der R die 2- oder 3-Thienylgruppe ist, R^1 und R^2 für ein Wasserstoffatom, für ein ein pharmakologisch verträgliches Salz lieferndes Ion oder für einen in vivo hydrolysierbaren Esterrest stehen, durch Reduktion und gleichzeitiger oder anschliessender Acylierung mit einer entsprechenden Säure einer Verbindung der Formel XV

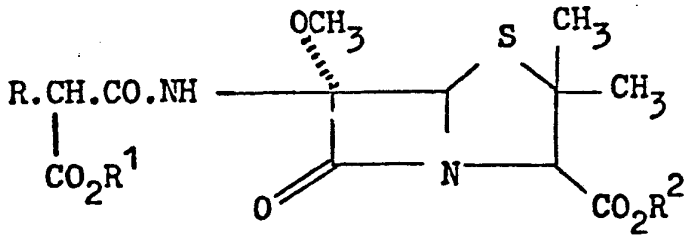


(XV)

Die hergestellten Verbindungen haben gegenüber solchen ähnlicher Konstitution eine eröhte antibakterielle Wirksamkeit.

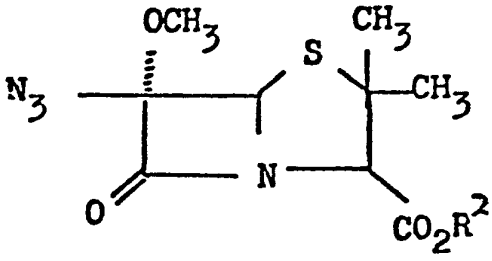
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



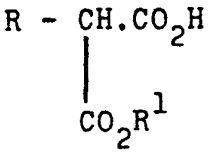
(I)

in der R die 2- oder 3-Thienylgruppe ist, R^1 und R^2 für ein Wasserstoffatom, für ein ein pharmakologisch verträgliches Salz lieferndes Ion oder für einen in vivo hydrolysierbaren Esterrest stehen, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel XV



(XV)

reduziert wird und gleichzeitig oder anschliessend mit einer Säure der Formel IV



(IV)

in der R und R^1 die angegebene Bedeutung haben, acyliert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R^1 und R^2 für einen in vivo hydrolysierbaren Esterrest stehen, die Estergruppen abgespalten werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R^1 und R^2 Wasserstoff bedeuten, in das entsprechende Salz überführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R^1 und R^2 Wasserstoff bedeuten, verestert wird.

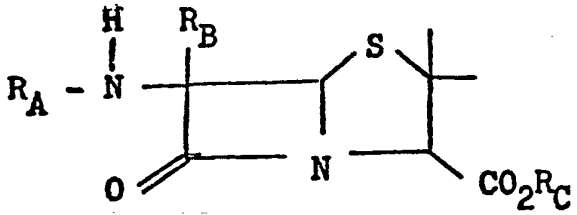
5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der R der 3-Thienylrest ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 6β-(2-Carboxy-2-thien-3'-yl-acetamido)-6α-methoxy-penicillansäure.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer neuen Klasse von Penicillinen, die eine antibakterielle Wirksamkeit besitzen und wertvoll bei der Behandlung von Infektionen bei Menschen, Tieren und Geflügel sind, die von einem weiten Bereich gramnegativer Organismen hervorgerufen worden sind.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen stellen eine neue Klasse von 6-Methoxy-α-carboxy-penicillinen dar.

In der GB-PS 1 339 007 sind unter anderem in 6-Stellung substituierte Acylamino-penicilline der allgemeinen Formel A genannt:



(A)

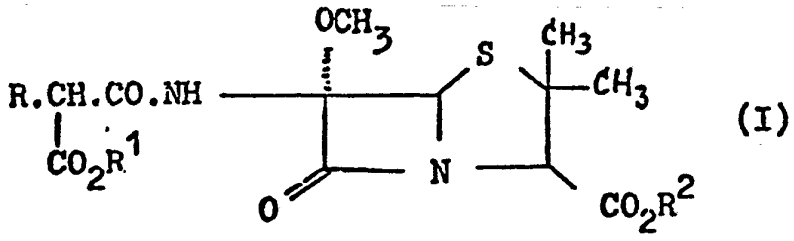
in der R_A ein Acylrest ist, R_B die Hydroxy-, Mercapto-, Nitrol-, Carboxy-, eine substituierte oder nicht substituierte Methoxy-, Äthoxy-, Methyl-, Äthyl-, Methylthio- oder Äthylthio-Gruppe, einen Carbamoyloxy-, Carbamoylthio-, Alkanoyloxy- oder Alkanoylthiorest mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkanrest oder ein Derivat der Carboxygruppe, wie die Carbamoylgruppe bedeutet und R_C ein Wasserstoffatom, einen pharmakologisch verträglichen Esterrest oder ein Kation darstellt.

In der Beschreibung dieser Patentschrift ist als α-carboxy-substituierter Acylrest R_A, der besonders erwähnt ist, nur die 2-Carboxy-phenylacetamido-Gruppe genannt. Besondere Beispiele einer derartigen Seitenkette sind mit den folgenden Resten R_B aufgeführt: mit der Methyl-, Nitril-, Aminomethyl- und der 2-Carboxy-2-aminoäthoxy-Gruppe. Es ist nichts offenbart über ein 6-methoxy-substituiertes Penicillin mit einer α-carboxy-substituierten Acyl-Seitenkette.

In dem Abstract Nr. 368 des «Program and Abstracts of the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy» die vom 11. bis 13. September 1974 in San Francisco, Kalifornien (V.St.A.), gehalten worden ist, ist lediglich über ein einziges 6-Methoxy-penicillin der vorstehenden allgemeinen Formel (a) berichtet worden, nämlich über die 6-α-Methoxy-6β-(2-carboxyphenylacetamido)-penicillansäure.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen besitzen eine starke antibakterielle Wirksamkeit im Vergleich zu der in der GB-PS 1 339 007 beschriebenen grossen Klasse von Verbindungen und auch im Vergleich zur 6α-Methoxy-6β-(2-carboxyphenyl-acetamido)-penicillansäure.

Gegenstand vorliegender Erfindung ist demzufolge ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

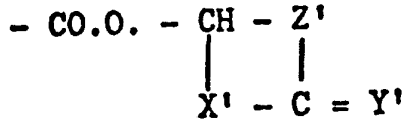


(I)

in der R die 2- oder 3-Thienylgruppe ist, R^1 und R^2 für ein Wasserstoffatom, für ein ein pharmakologisch verträgliches Salz lieferndes Ion oder für einen pharmakologisch verträglichen, in vivo hydrolysierbaren Esterrest stehen.

Geeignete, ein Salz liefernde Ionen für die Reste R^1 und R^2 sind Metallionen, z. B. Ionen des Aluminiums der Alkalimetalle, wie Natrium oder Kalium, der Erdalkalimetalle, wie des Calciums oder Magnesiums, sowie Ionen des Ammoniums oder des substituierten Ammoniums, z. B. solche von niederen Alkylaminen, wie Triäthylamin, von niedermolekularen Hydroxyalkylaminen, wie 2-Hydroxy-äthylamin, Bis-(2-hydroxyäthyl)-amin oder Tri-(2-hydroxyäthyl)-amin, von Cycloalkylaminen, wie Bicyclohexylamin, oder Ionen von Procain, Dibenzylamin, N,N-Dibenzyläthylendiamin, 1-Ephenamin, N-Äthyl-piperidin, N-Benzyl-β-phenäthylamin, Dihydro-abietylamin, N,N′-Bis-dehydro-abietyläthylendiamin oder Ionen von Basen des Pyridintyps, wie Pyridin, Collidin oder Chinolin, oder Ionen anderer Amine, die zur Bildung von Salzen mit Benzylpenicillinen verwendet worden sind.

In vivo hydrolysierbare, pharmakologisch verträgliche Esterreste für die Reste R^1 und R^2 sind solche, die im menschlichen Körper unter Bildung der Stammsäure hydrolysieren. Geeignete Beispiele umfassen Acyloxyalkyl-Reste, wie die Acetoxymethyl-, Trimethylacetoxymethyl-, α-Acetoxyäthyl-, α-Acetoxybenzyl- und die α-Trimethylacetoxyäthyl-Gruppen, ferner Alkoxycarbonyl-oxyalkyl-Reste, wie die Äthoxycarbonyloxymethyl- und die α-Äthoxy-carbonyloxyäthyl-Gruppe, ferner Lactone, Thiolactone und Dithiolactone, d. h. Estergruppen der allgemeinen Formel



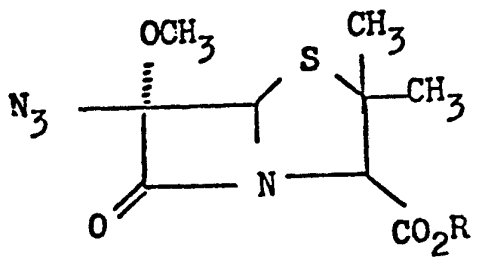
in der X′ und Y′ Sauerstoff- oder Schwefelatome sind und Z′ die Äthylengruppe oder eine 1,2-Phenylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogenatome oder Nitro- oder niedere Alkoxyreste substituiert ist.

Bevorzugte Esterreste sind die Phthalid- und die 5,6-Dimethoxyphthalid-Ester.

Besondere Verbindungen sind:

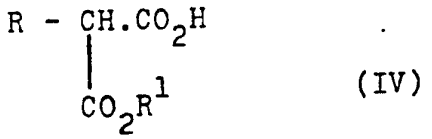
6β-(2-Carboxy-2-thien-3′-yl-acetamido)-6α-methoxy-penicillansäure
und
6β-(2-Carboxy-2-thien-2′-yl-acetamido)-6α-methoxy-penicillansäure.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel XV



(XV)

reduziert wird und gleichzeitig oder anschliessend mit einer Säure der Formel IV



(IV)

in der R und R^1 die angegebene Bedeutung haben, acyliert wird. Im Anschluss daran können gewünschtenfalls eine oder beide der folgenden Stufen durchgeführt werden:

1. Abspalten der Estergruppen an der Carboxylgruppe;
2. Überführen der erhaltenen Verbindung in ein Salz oder einen Ester.

Zur Durchführung der Reduktion der Azidogruppe können die verschiedensten Verfahren angewendet werden, doch bevorzugt man die katalytische Hydrierung unter Verwendung eines Edelmetallkatalysators, wie Platin, Palladium oder deren Oxide.

Im übrigen wird das erfindungsgemässe Verfahren entsprechend an sich bekannter, analoger Verfahren, die in der Literatur beschrieben sind, durchgeführt. Unter Berücksichtigung dieser bekannten Analogieverfahren sowie der vorstehend angegebenen Erläuterungen ist der Fachmann daher ohne weiteres in der Lage, die vorstehend angegebenen Verbindungen zu erhalten.

Die Zwischenverbindung der allgemeinen Formel XV kann in der in der GB-PS 1 339 007 beschriebenen Weise hergestellt werden.

Die als Antibiotika wirkenden Verbindungen der vorliegenden Erfindung können zur Verabreichung in beliebiger Weise zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin, wie dies bei anderen Antibiotika bekannt ist, zubereitet werden. Von Interesse sind deshalb Arzneimittel, die einen Gehalt an einer Verbindung der allgemeinen Formel I gegebenenfalls zusammen mit pharmakologisch verträglichen Trägermaterialien und/oder Verdünnungsmitteln aufweisen.

Die Arzneimittel können zur Verabreichung auf beliebigem Wege formuliert werden, obwohl eine orale Verabreichung bevorzugt wird. Die Arzneimittel können in Form von Tabletten, Kapseln, Pudern, Granulaten, Pastillen oder flüssigen Zubereitungen, wie oralen oder sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen vorliegen.

Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung können in Einzeldosierungsformen vorliegen und übliche Excipientien, wie Bindemittel, z. B. Sirup, Akaziengummi, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon, Füllstoffe, z. B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glyzerin, Gleitmittel, z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Polyäthylenglykol oder Siliciumdioxid, Zerfallhilfsmittel, z. B. Kartoffelstärke, oder verträgliche Netzmittel, wie Natriumlaurylsulfat, enthalten. Die Tabletten können nach den in der üblichen pharmazeutischen Praxis wohlbekannten Methoden umhüllt sein. Orale flüssige Zubereitungen können in Form von beispielsweise wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vorliegen, oder sie können als Trockenprodukt für eine Wiederauflösung mit Wasser oder anderen geeigneten Vehikeln vor einer Inbenutzungnahme dargereicht werden. Solche flüssigen Zubereitungen können übliche Zusätze, wie Suspensionshilfsmittel, z. B. Sorbit, Sirup, Methylcellulose, Glukosesirup, Gelatine, Hydroxyäthylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearat-Gel oder hydrierte Speisefette, Emulgiermittel, z. B. Lecithin, Sorbitan-monooleat oder Akaziengummi, ferner nicht wässrige Vehikel, die Speiseöle einschliessen, z. B. Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, ölige Ester, wie Glyzerin, Propylenglykol oder Äthylalkohol, sowie Konservierungsmittel, z. B. den Methyl- oder Propyl-

ester der p-Hydroxybenzoesäure oder der Sorbinsäure, und gegebenenfalls übliche Geschmacks- und Farbstoffe, enthalten.

Suppositorien enthalten gewöhnlich eine Suppositoriengrundmasse, z. B. Kakaobutter oder andere Glyceride.

Für eine parenterale Verabreichung werden flüssige Einzeldosierungsformen unter Verwendung der Verbindung und eines sterilen Vehikels hergestellt, wobei Wasser bevorzugt wird. Die Verbindung kann je nach dem verwendeten Vehikel und der angewendeten Konzentration entweder in dem Vehikel suspendiert oder gelöst vorliegen. Bei der Herstellung von Lösungen kann die Verbindung in Wasser zu Injektionszwecken gelöst und unter sterilen Bedingungen filtriert werden, bevor die Lösung in geeignete Gefässe oder Ampullen abgefüllt und versiegelt wird. Bevorzugt können Hilfsstoffe, wie Lokalanästhetika, Konservierungsmittel und Puffersubstanzen in dem Vehikel gelöst sein. Zur Steigerung der Stabilität können die Arzneimittel nach dem Abfüllen in Gefässe eingefroren und vom Wasser unter vermindertem Druck befreit werden. Das gefriergetrocknete Pulver wird dann in dem Glasgefäss eingeschmolzen und ein Fläschchen mit Wasser für Injektionszwecke beigegeben, um die Flüssigkeit vor Gebrauch zu rekonstituieren. Parenterale Suspensionen können im wesentlichen in der gleichen Weise hergestellt werden, jedoch mit der Massnahme, dass die Verbindung in dem Vehikel suspendiert anstatt darin gelöst wird und dass die Sterilisierung nicht zusammen mit einer Filtrierung durchgeführt werden braucht. Die Verbindung kann dadurch sterilisiert werden, dass man sie vor einem Suspendieren in dem sterilen Vehikel Äthylenoxid aussetzt. Vorteilhafterweise kann eine grenzflächenaktive Verbindung oder ein Netzmittel in das Arzneimittel miteingearbeitet werden, um eine gleichmässige Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

Die Arzneimittel können 0,1 bis 99 Gewichtsprozent, vorzugsweise 10 bis 60 Gewichtsprozent Aktivverbindung je nach der Verabreichungsform enthalten. Wenn die Arzneimittel aus Einzeldosierungen bestehen, enthält jede Einheit vorzugsweise 50 bis 500 mg Aktivsubstanz. Die Dosierungsmenge, die bei einer Behandlung von Erwachsenen angewendet wird, liegt vorzugsweise im Bereich von täglich 100 bis 3000 mg, z. B. bei täglich 1500 mg, je nach der Häufigkeit und dem Weg der Verabreichung.

Es ist ersichtlich, dass die Seitenkette der Penicilline der allgemeinen Formel I ein wirksames asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen. Die Erfindung umfasst daher sämtliche möglichen Epimeren der Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Gemische.