

2596/92

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

K I V O N A T

34.198
56.410/BE

61558

Eljárás új heterociklusos karbonsav-észterek és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

BROCADES PHARMA B. V., LEIDERDORP, HOLLANDIA

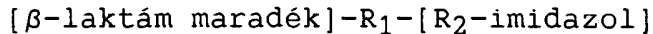
A bejelentés napja: 1991.12.12.

Elsőbbsége: 1990.12.11. (90203245.7) HOLLANDIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/NL91/00261

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/10502

A találmány új heterogyűrűs karbonsavészterekre és származékaikra vonatkozik, amelyek a



általános képlettel jellemezhetők; a képletben R_1 észterhidat, és R_2 egy, az imidazolgyűrű 1-helyzetében kapcsolódó oldalláncot jelent.

A vegyületek antibakteriális hatásúak, és a gyomor-bél traktus olyan megbetegedéseinek kezelésére használhatók, amelyek baktériumok közreműködésével alakulnak ki.



2596/92

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Daiszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

56.410/BE

N(20) = 0070 489/02

801/00

477/00

403/12

A 61K 31143

311545

61558

Eljárás új heterociklusos karbonsav-észterek és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

BROCADES PHARMA B. V., LEIDERDORP, HOLLANDIA

Feltalálók:

BERTOLA Mauro Attilio, DELFT,

VERWEIJ Jan, LEIDEN,

HIRS Henry Gerard Julius, ZOETERMEER,

HOLLANDIA

A bejelentés napja: 1991. 12. 12.

Elsőbbsége: 1990. 12. 11. (90203245.7) HOLLANDIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/NL91/00261

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/10502

A találmány új heterogyűrűs karbonsav-észterek vagy származékaik előállítására és alkalmazására vonatkozik.

A gyomor belső felületének betegségei igen elterjedtek. A jelenlegi gyógyszerek néhány gyomorbetegséget, például a gyomorfekélyt sikeresen gyógyítják, azonban sok esetben alkalmazásuk eredménytelen, mivel a betegség etiológiájára nincsenek hatással. A gyomornedvben a Helicobacter pylori, amelyet korábban Campylobacter pylori-nak neveztek, és bizonyos esetekben a Gastrospiryllum hominis baktériumok jelenléte látszik a krónikus gyomorhurut fő okának, és fontos tényezője a gyomorfekély kifejlődésének és kiújulásának. Ugyanez játszhat szerepet a gyomorrák kifejlődésében.

A modern terápiák ezért a Helicobacter pylori elpusztítását tűzik ki célul, ami nehezen elérhetőnek bizonyul, mivel a Helicobacter pylori a gyomor belső felületi rétegében nagyon ellenáll .

Az "elpusztítás" kifejezés a legtöbb kutató szerint azt jelenti, hogy a kezelés befejezése után 1 hónappal végzett vizsgálat szerint Helicobacter pylori telepek nincsenek jelen [ld. J.of Gastroenterology and Hepatology 6, 131-137 (1991)]. A jelenleg használatos, mikrobaellenes anyagokat tartalmazó gyógyszerek egyike sem bizonyult egyedül megbízhatónak a Helicobacter pylori elpusztítása szempontjából.

Számos, a baktérium elpusztítására irányuló kezelést próbáltak ki, de ezideig, különféle okok miatt, ezek egyike sem mutatkozott nagyon sikeresnek. Voltak olyan kezelések, amelyek során egy vagy több mikrobaellenes gyógyszert alkalmaztak, adott esetben a gyomor-bél traktusra speciális gyógyszerekkel, például bizmutvegyületekkel (például kolloid

bizmut-szubcitráttal), szukralfáttal vagy H_2 -antagonistákkal, például cimetidinnel kombinálva. A mikrobaellenes szerek β -laktám antibiotikumokból, így penicillinekből, például V-penicillinből vagy amoxicillinből, kinolonokból, így fluor-kinolonokból, például ofloxacinból, makrolidokból, például eritromicinből, nitro-furánokból, például furazolidonból és nitro-furantoinból és imidazolokból, így nitro-imidazolokból, például metronidazolból és tinidazolból álltak.

A monobaktámokat, amelyek a β -laktám antibiotikumok csoportjába tartoznak, és egyik fontos képviselőjük az az-treonam, ezideig még nem használták a Helicobacter pylori baktériummal kapcsolatba hozható betegségek kezelésére.

Az úgynevezett kettős terápia, amelynek során két antibiotikus hatású gyógyszert külön, azaz egyidejűleg, de felváltva vagy egymást követően adagolnak, nem volt kielégítő egy vagy több, a következőkben felsorolt ok miatt: kis pusztítási arány, számos mellékhatás és a Helicobacter pylori rezisztenciájának kifejlődése (ld. például Burett és munkatársai, Klin. Wochenschr. 67, 1989, Suppl. XVIII, p. 7; De Koster és munkatársai, Klin. Wochenschr. 67, 1989, Suppl. XVIII, p. 15 és De Koster és munkatársai, Klin. Wochenschr. 67, 1989, Suppl. XVIII, p. 16).

A háromszoros terápiák, amelyek eredményesnek bizonyultak, a betegtől is sokat kívánnak, mivel különböző adagolási rendszer szerint, a nap különböző időszakában kell a gyógyszereket bevenni. A kezelés ezen típusánál is problémát okoznak a mellékhatások. Így a beteg együttműködésének hiányában a baktérium elpusztításának kívánatos szintje nem

mindig érhető el.

Az EP-A-0251330 számú európai szabadalmi bejelentés olyan, parenterálisan adagolható vegyületeket ír le, amelyekben egy cefalosporin rész a 3'-metil-helyzetben észterkötéssel kapcsolódik egy kinolon részhez. Ezen vegyületek egy speciális képviselője a fleroxacin 3-dezacetil-cefotaxim észtere. Ez a vegyület in vitro és in vivo széles spektrumú és hatékony antibakteriális szer, olyan törzsekkel szemben is, amelyek a cefotaximra és a fleroxacinra rezisztensek. Állatokon bemutatták, hogy az intravénás adagolást követően az in vivo hatás elsősorban az érintetlen vegyületnek köszönhető, noha az alacsony szinten jelenlevő szabad fleroxacin is rendelkezhet némi terápiás szignifikanciával. A 3-dezacetil-cefotaxim, amely csak a cefotaximhoz képest mutatkozik valamelyest hatásosnak, semmilyen terápiás szignifikanciát nem mutat (Antimicrobial agents and chemotherapy 1990, 34, 1895-1900; The antimicrobial newsletter 1989, 6, 61-65).

Az EP-A-0127274 számú európai szabadalmi bejelentés a metronidazol aminosav-észtereinek különböző, többek között szulfonamidokkal és karbonsavcsoportot tartalmazó penicillinekkal alkotott sóit írja le, amelyek nagyon jól oldódnak vízben, és ez a tulajdonságuk lehetővé teszi a szokásos helyi, orális vagy bukkális adagolás mellett a parenterális alkalmazást is. Az említett bejelentés vegyületeiről azt mondják, hogy hatása ugyanolyan, mint a metronidazolé, a sók szulfonamid- vagy penicillénrésze nem járul hozzá a hatáshoz.

A jelen találmány antibiotikus hatású heterogyűrűs karbonsavészterek és származékaik egy új csoportját bocsátja rendelkezésre, a vegyületekben egy β -laktám rész karbonsavészter híddal kapcsolódik egy imidazol részhez.

A találmány kiterjed ezen vegyületek előállítási eljárására és alkalmazására is.

A heterogyűrűs karbonsavészterek (A) általános képlettel jellemezhetők, amelyben

a [β -laktám maradék] monociklusos vagy biciklusos β -laktám vegyületeket jelent, karboxicsoporthoz nélkül;

R_1 (a), (b), (c), (d) vagy (e) általános képletű észterhíd, amelyben

n értéke 1-8, előnyösen 1-4 és még előnyösebben 1 vagy 2,

R_3 1-7 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport, még előnyösebben metil- vagy etilcsoport;

az [R_2 -imidazol] olyan imidazolvegyületet jelent, amely az imidazolgyűrű 1-helyzetében R_2 oldalláncot tartalmaz.

Az (A) képlet [β -laktám maradék] része egy β -laktám vegyületből vagy megfelelő származékából vezethető le. A megfelelő származékok a sók, különösen a nátrium- vagy káliumsók vagy olyan származékok, amelyekben például a hidrox-, amino- vagy karboxicsoporthoz a szokásos hidrox-, amino- vagy karboxi-védőcsoportokkal védettek.

Jellemző β -laktám vegyület a penicillin, cefalosporin,

cefamicin vagy karbapenem, amelyek mindegyike -COOH csoportot tartalmazó β -laktám vegyület.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a β -laktám vegyületek fenti felsorolása nem kimerítő. Az is magától értetődik, hogy azon vegyületek esetében, amelyekben egy második karboxicsoporthoz is található, lehetővé válik diészterek képződése, amelyek szintén a találmány körébe tartoznak.

A β -laktám vegyületekre példaként a következőket említhetjük:

- (1) (B) általános képletű penicillinek, ahol a képletben R_4 védett aminocsoport és R_5 hidrogénatom vagy metoxicsoporthoz.

Megfelelő védett aminocsoportok például azok, amelyek alkalmas védőcsoporttal helyettesítettek, ilyenek az acil-amino-, fenil-(kevés szénatomos)alkil-amino-, cikloalkil-amino-, cikloalkilidén-amino-csoportok és hasonlóak.

Megfelelő acil-amino-csoportok például az alifás, aromás és heterogén acil-amino-csoportok, amelyekben az acilcsoport például formil-, acetyl-, propionil-, butiril-, valeril-, hexanoil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, benzoil-, toluil-, fenil-acetyl-, fenil-propionil-, fenoxi-karbonil-csoport, az alkil-, fenil- és heterogén molekuláris rész adott esetben helyettesített, különösen amino- vagy hidroxicsoporthoz. Alapjában véve ugyanazeket a csoportokat említik a 4,354,022 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban.

Előnyösen ampicillint, amoxicillint és V-penicillint használunk.

(2) (C) általános képletű cefalosporinok, amelyekben

R₆ védett aminocsoport;

R₇ hidrogénatom vagy metoxicsoport; és

R₈ hidrogénatom vagy egy alkalmas oldallánc, amely egy megfelelő csoport, például alkilcsoport, alkilidércsoport, halogénatom, karbamoil-oxi-alkil-csoport, alkoxi-alkil-csoport, helyettesített heterogyűrűs tioalkil- vagy tioalkilidércsoport és hasonló.

Megfelelő védett aminocsoportok például azok, amelyek alkalmas védőcsoporttal helyettesítettek, ilyenek az acil-amino-, fenil-(kevés szénatomos)alkil-amino-, cikloalkil-amino-, cikloalkilidén-amino-csoportok és hasonló.

Megfelelő acil-amino-csoportok például az alifás, aromás és heterogyűrűs acil-amino-csoportok, amelyekben az acilcsoport például formil-, acetil-, propionil-, butiril-, valeril-, hexanoil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, benzoil-, toluil-, fenil-acetil-, fenil-propionil-, fenoxi-karbonil-csoport, az alkil-, fenil- és heterogyűrűs molekularész adott esetben helyettesített, különösen amino- vagy hidroxicsoporttal. Alapjában véve azok a csoportok, amelyeket a 4,354,022 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban említene, amelyre ezúton utalunk, és a szakember által a cefalosporin kémiából ismert más csoportok is a találmány körébe tartoznak.

Előnyösen a cefalexint, cefradint, cefotiamot, cefalórt, cefadroxilt, cefiximet és a cefuroximet használjuk.

(3) (D) általános képletű cefamicinek, amelyekben

R₉ védett aminocsoport;

R₁₀ hidrogénatom vagy megfelelő oldallánc, így alkilcsoport, alkilidércsoport, halogénatom, karbamoil-oxi-alkil-csoport, helyettesített alkoxi-alkil-csoport vagy alkenil-oxi-alkil-csoport, helyettesített heterogyűrűs tioalkil- vagy tioalkilidércsoportok és hasonlóak.

Megfelelő védett aminocsoportok például azok, amelyek alkalmas védőcsoporttal helyettesítettek, ilyenek az acil-amino-, fenil-(kevés szénatomos)alkil-amino-, cikloalkil-amino-, cikloalkilidén-amino-csoportok és hasonlóak.

Megfelelő acil-amino-csoportok például az alifás, aromás és heterogyűrűs acil-amino-csoportok, amelyekben az acilcsoport például formil-, acetil-, propionil-, butiril-, valeril-, hexanoil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, benzoil-, toluil-, fenil-acetil-, fenil-propionil-, fenoxi-karbonil-csoport, az alkil-, fenil- és heterogyűrűs molekularész adott esetben helyettesített, különösen amino- vagy hidroxicssoporttal. Alapjában véve ugyanezeket a csoportokat említik a 4,354,022 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Előnyösen cefotetánt alkalmazunk.

(4) (E) általános képletű karbapenemek, amelyekben

R₁₁ hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, 2-10 szénatomos alkenilcsoport, 2-10 szénatomos alkinilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos)alkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben hidroxicssoporttal vagy halogénatommal helyettesített; fenilcsoport, fenil-(1-6 szénatomos)alkil-csoport, fenil-(2-6 szénatomos)alkenil-csoport,

fenil-(2-6 szénatomos)alkinil-csoport, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, heterociklil- vagy heterociklil-alkil-csoport (ezek a heterogyűrűs molekularészek 1-4 nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaznak, és a hozzájuk kapcsolódó alkilcsoport 1-6 szénatomos), ezek mindegyike adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, amely alkilcsoport adott esetben aminocsoporttal, halogénatommal, hidroxicssoporttal vagy a GB 2165247 A számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentésben említett bármely más csoporttal helyettesített;

R₁₂ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxicssoporttal, 1-3 halogénatommal vagy 1-2 metilcsoporttal helyettesített. Előnyös a metilcsoport;

R₁₃ adott esetben helyettesített 1-10 szénatomos alkilcsoport, 2-10 szénatomos alkenilcsoport, 2-10 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, aralkoxicssoport, arilcsoport, aril-(1-6 szénatomos)alkoxicssoport, (3-6 szénatomos)cikloalkil-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, (1-6 szénatomos)alkil-(3-6 szénatomos)cikloalkil-csoport, 3-6 szénatomos spirocikloalkilcsoport, fenilcsoport, fenil-(1-6 szénatomos)alkil-csoport, fenil-(2-6 szénatomos)alkenil-csoport, fenil-(2-6 szénatomos)alkinil-csoport, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, heterociklil- vagy heterociklil-alkil-csoport, ahol a heterogyűrűs molekularész 1-4 nitrogén-, oxigén- vagy kéatomot tartalmaz, és a hozzájuk kap-

csolódó alkilcsoport 1-6 szénatomos; a fenti csoportok helyettesítői az aminocsoport, mono-, di- vagy trialkil-amino-csoport, hidroxicssoport, alkoxicssoport, merkaptocsoport, alkil-tio-csoport, fenil-tio-csoport, szulfonil-amino-csoport, amidinocsoport, guanidinocsoport, nitrocsoport, halogénatom, cianocsoport vagy karboxicssoport, és az alkilrészek 1-6 szénatomosak. Előnyös az etil- vagy hidroxietil-csoport;

R₁₄ 1-6 szénatomos alkilén-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkilén-csoport, amely adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal helyettesített és 3-6 tagú monociklusos telített vagy telítetlen vagy 9-10-tagú biciklusos telített vagy telítetlen heterogyűrűs csoporttal helyettesített, amely 1-4 nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot és 1-6 szénatomot tartalmaz, és adott esetben aminocsoporttal, helyettesített aminocsoporttal vagy amidocsoporttal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, hidroxicssoporttal, halogénatommal vagy bármely, a GB 2165257 A számú szabadalmi bejelentésben említett csoporttal helyettesített; vagy -SR₁₅ általános képletű csoport, amelyben R₁₅ jelentése azonos R₁₄ fenti jelentésével.

Előnyösen imipenemet és meropenemet használunk.

(5) (F) általános képletű monobaktámok, amelyekben

R₁₆ aminocsoport vagy védett aminocsoport;

R₁₇ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₁₈ és R₁₉ hidrogénatom, alkilcsoport, cikloalkilcsoport,

fenilcsoport vagy helyettesített fenilcsoport, vagy, ha R_{18} és R_{19} egyike hidrogénatom, a másik alkenilcsoport, sztirilcsoport, alkinilcsoport, alkoxicssoport, alkil-tio-csoport, karboxicssoport vagy annak alkilésztere, hidroximetilcsoport kevés szénatomos alkil-szulfonil-metilcsoport, fenil-szulfonil-metilcsoport (amely adott esetben metilcsoporttal vagy halogénatommal, halogén-metilcsoporttal, merkaptometilcsoporttal vagy annak benzilezett vagy trifenilmetil-tio-származékával, azido-metilcsoporttal vagy amino-metilcsoporttal helyettesített); azzal a feltétellel, hogy a szubsztituensek legalább egyike tartalmaz karboxicssoportot.

Megfelelő védett aminocsoportok például azok, amelyek alkalmas védőcsoporttal helyettesítettek, ilyenek az acil-amino-, fenil-(keves szénatomos)alkil-amino-, cikloalkil-amino-, cikloalkilidén-amino-csoportok és hasonlóak.

Megfelelő acil-amino-csoportok például az alifás, aromás és heterogyűrűs acil-amino-csoportok, [(4-helyettesített-2,3-dioxo-1-piperazinil)-karbonil]-amino]-aril-acetilcsoport, (helyettesített oxi-imino)-aril-acetilcsoport, (acil-amino)-aril-acetilcsoport és [(3-helyettesített-2-oxo-1-imidazolidinil)-karbonil]-amino]-aril-acetilcsoportok.

Alapjában véve ezeket a csoportokat említik a 8100571 számú holland szabadalmi bejelentésben.

Előnyösen aztreonamot és karumonamot alkalmazunk.

Az (A) általános képletnek az $[R_2\text{-imidazol}]$ molekularé-sze egy $HO\text{-}[R_2\text{-imidazol}]$ általános képletű imidazolszár-mazékból vezethető le.

Az imidazolgyűrű előnyösen nitrocsoporttal és adott esetben egy 1-7 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, és előnyösebben metil- vagy etilcsoporttal is helyettesített.

Még előnyösebben 2-[(1-2 szénatomos)alkil]-5-nitro-imidazolokat használunk.

Az imidazolgyűrű 1-es helyzetében kapcsolódó R_2 oldal-lánc előnyösen 1-7 szénatomos alkilcsoport, 2-7 szénatomos alkenilcsoport vagy fenil-(1-7 szénatomos)alkilcsoport, az alkilcsoport adott esetben hidroxicsoporttal, 1-3 halogéna-tommal vagy 1-3 metilcsoporttal és a fenilrész adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített. Az R_2 oldallánc előnyö-sebben 1-5 szénatomos alkilcsoport, 2-3 szénatomos alkenil-csoport vagy fenil-(1-2 szénatomos)alkil-csoport, az alkil-és a fenilrész a fent megadott módon helyettesített.

Az imidazolvegyületek a metronidazol, szeknidazol és az ornidazol.

Az (A) általános képletű vegyületet a találmány szerint úgy állíthatjuk elő, hogy

(1) egy fentebb meghatározott $HO\text{-}[R_2\text{-imidazol}]$ általános képletű vegyületet vagy annak egy $R_{20}\text{-O-}[R_2\text{-imidazol}]$ álta-lános képletű reakcióképes származékát, amelyben R_{20} (f) vagy (g) általános képletű csoport vagy $R_{21}\text{-O-}[R_2\text{-imidazol}]$ általános képletű reakcióképes származékát, amelyben R_{21} (h) vagy (i) általános képletű csoport, ezekben n és R_3 jelenté-

se a fenti; és [Hal] bróm- vagy jódatom;

(2) egy fentebb meghatározott β -laktám vegyülettel vagy valamely észterével vagy sójával észterezünk.

Ha az (A) általános képletben R_1 jelentése (a) képletű csoport, a β -laktám vegyületet bázikus körülmények között közvetlenül észteresíthetjük az imidazolevegyülettel.

Amennyiben az (A) általános képletben R_1 (b) vagy (c) általános képletű csoportot jelent, az imidazolevegyületet általában először egy R_{20} -O-[R_2 -imidazol] általános képletű reakcióképes származékká, például klór-acetil-kloriddal való kezeléssel klór-acetáttá alakítjuk a β -laktámvegyülettel bázikus körülmények között végzett észteresítés előtt.

Ha az (A) általános képletben R_1 (d) vagy (e) általános képletű csoport, akkor az imidazolevegyületet jellemző módon először R_{21} -O-[R_2 -imidazol] általános képletű reakcióképes származékká, például első lépésben klór-metil-klór-formiáttal, majd második lépésben például nátrium-jodiddal kezelve jód-metil-karbonáttá alakítjuk, mielőtt a β -laktám vegyülettel bázikus körülmények között észteresítjük.

Példaként a következő vegyületeket említjük a találmány szerinti észterek közül:

GBR 24156: 2-(2-metil-5-nitro-imidazol-2-il)-etil-

-(3S, 5R, 6R)-2,2-dimetil-6-fenoxi-acetamido-penám-
-3-karboxilát (ld. az 1.példát);

GBR 24157: [2-(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etoxi]-karbo-
nil-metil-(3S, 5R, 6R)-2,2-dimetil-6-fenoxi-acet-
amido-penám-3-karboxilát (ld. a 2.példát);

GBR 24158: [2-(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etoxi]-karbo-

nil-oxi-metil-(3S,5R,6R)-2,2-dimetil-6-fenoxi-
-acetamido-penám-3-karboxilát (ld. a 3.példát);

GBR 24164: (2S,3S)-3-[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(Z)-1-
-[(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etoxi-karbonil]-
-etoxi-imino]-acetamido]-2-metil-4-oxo-azetidin-
-szulfonsav (ld. a 4.példát);

GBR 24165: (2S,3S)-3-[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(Z)-1-
-[(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etoxi-karbonil]-
-metoxi-karbonil]-etoxi-imino]-acetamido]-2-metil-
-4-oxo-azetidin-szulfonsav (ld. a 7.példát);

GBR 24179: 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(karboxiláto-metoxi-
-imino)-acetamido]-3-vinil-3-cefem-4-karbonsav-
-di[[(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etoxi]-karbo-
nil-oxi-etil]-észter (ld. a 8.példát);

GBR 24180: 2-(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etil-
-(3S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-hidroxi-fenil)-2-(terc-
-butil-oxi-karboxamido)-acetamido]-2,2-dimetil-
-penám-3-karboxilát (ld. az 5.példát);

GBR 24208: [2-(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etoxi]-karbo-
nil-metil-(3S,5R,6R)-6-[(R)-2-amino-2-(4-hidroxi-
-fenil)-acetamido]-2,2-dimetil-penám-3-karboxilát
(ld. a 6.példát).

A fentebb felsorolt észtervegyületek mikrobaellenes
hatást mutattak.

A vegyületek in vitro gátolnak több Helicobacter pylori
törzset, ahogy azt a 9.példában az 1.táblázatban és a 10.pél-
dában a 2.táblázatban összefoglaltuk.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a V-penicillin metro-

nidazol észtere (GBR 24156) in vitro gátolja a Helicobacter pylori NCTC 11637 törzset, amely a metronidazollal szembeni rezisztencia kifejlődéséért felelős (ld. a 10.példát). A metronidazol és V penicillin kombinációja ugyanezzel a törzsszel szemben nem mutat aktivitást.

A találmány szerinti észtervegyületek mikrobaellenes, és előnyösen baktériumellenes szerekként alkalmazhatók. A gyomor-bél traktus olyan megbetegedéseinek kezelésére, amelyek baktériumok közreműködésével alakulnak ki, különösen a Helicobacter pylori elpusztítására irányuló terápiákban használhatók. Különösen jól alkalmazhatók a Helicobacter pylori törzsek elpusztítására, amelyek egy vagy több, napjainkban használt antibiotikus hatású vegyülettel szemben rezisztensekké váltak. A találmány szerinti észterek egy további előnye, hogy a kiindulási anyagai mind olyan vegyületek, amelyek az embernek való adagolás esetén mutatott farmakológiai és toxikológiai tulajdonságai ismertek. A fenti észterek karbonsavészter-hidja a beadáskor elhidrolizálhat, és a vegyület ennek révén válik hatásossá, de ez nem szükségszerű.

Egy emlőst, például embert tehát oly módon kezelhetünk, hogy az (A) általános képletű észter hatásos mennyiségét orálisan beadjuk.

A gyomor-bél traktus kezelésére a hatásos napi dózis 0,5 és 250 mg/kg között van.

Az orális adagolásra alkalmas gyógyászati készítményeket a szakember egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyag felhasználásával állíthatja elő, amely anyagok a

szakterületen ismertek. A megfelelő dózisformák például a tabletták és kapszulák.

Más, a Helicobacter pylori elpusztítása szempontjából hatásos vegyületeket előnyösen a találmány szerinti észter-vegyületekkel együtt adagolhatunk. A beadás történhet külön-külön (azaz egyidejűleg, felváltva vagy egymást követően) vagy a két hatóanyagot egy dózisformában kombinálhatjuk. Ez a kombinációs terápia sokkal kevésbé megerőltető a beteg számára, mint a jelenleg alkalmazott háromszoros terápia.

Az új "kettős terápiá"-hoz előnyös vegyület a kolloid bizmut-szubcitrát. Ennek megfelelő napi dózisa 120 -1200 mg.

1.referencia példa

2-(2-Metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etil-klór-acetát

1,71 g (10 mmol) metronidazol 20 ml metilén-dikloriddal készült szuszpenziójához 1,27 ml (10 mmol) N,N-dimetil-anilint és 0,75 ml (10 mmol) klór-acetil-klorid 5 ml metilén-dikloriddal készült oldatát adjuk 0°C-on, 15 perc alatt. Az elegyet egy éjszakán át kb. 22°C-on keverjük, ezután 25 ml vizet adunk hozzá, hogy tiszta oldatot kapjunk, majd a keverést még 60 percig folytatjuk. A rétegeket elválasztjuk, a szerves réteget vízzel alaposan mossuk, megszáritjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal és dietil-éterrel eldolgozva 0,75 g cím szerinti vegyületet kapunk kristályos anyagként.

A PMR-spektrum adatai (360 MHz; CDCl₃; δ -értékek ppm-ben):
 δ : 2,55 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,5-4,7 (m, 4H) és 7,97 (s, 1H).

IR-spektrum (KBr) adatok: 3130, 1767, 1530, 1490, 1460, 1430, 1415, 1386, 1355, 1312, 1267, 1200, 1170, 1160, 1035, 890, 850, 830, 775, 745, 680, 562 és 495 cm^{-1} .

2. referencia példa

[2-(2-Metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etil]-oxi-karbonil-oxi- -metil-klorid

6,8 g (40 mmol) metronidazol 100 ml metilén-dikloriddal készült szuszpenziójához 4 ml (44 mmol) (klór-metil)-klór-formiát 20 ml metilén-dikloriddal készült oldatát adjuk 4 perc alatt. A képződött pasztaszerű anyaghoz 4,6 ml piridin és 20 ml metilén-diklorid elegyét csepegtetjük 10 perc alatt. A reakcióelegyet vízzel, telített vizes nátrium-klorid-oldattal és 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldattal való mosás után megszárítjuk és bepároljuk. A kristályos szilárd anyagot kiszűrjük. A hozam 10,3 g.

A PMR-spektrum adatai (360 MHz; CDCl_3 ; δ -értékek ppm-ben):
 δ : 2,52 (s, 3H); 4,62 (m, 4H); 5,70 (s, 2H); 7,98 (s, 1H).

IR-spektrum adatok (KBr): 3130, 2960, 2930, 1778, 1733, 1523, 1462, 1270, 1260, 1250, 1193, 1123, 1030, 938, 768, 690, 540 és 490 cm^{-1} .

3. referencia példa

[2-(2-Metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etil]-oxi-karbonil-oxi- -metil-jodid

10,2 g (38,8 mmol) [2-(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etil]-oxi-karbonil-oxi-metil-klorid 150 ml benzollal készült oldatához 12,6 g (84,3 mmol) nátrium-jodidot és 0,32 g

18-korona-6 étert adunk. Az elegyet keverés és visszafolytatás közben forraljuk egy éjszakán át, majd vízzel és nátrium-tioszulfát-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Így 5,7 g szilárd anyagot kapunk, amely a cím szerinti vegyület.

IR-spektrum (KBr) adatok: 3050, 1770, 1600, 1540, 1500, 1460, 1405, 1360, 1330, 1260, 1120, 1095, 1030, 995, 945, 880, 834 és 675 cm^{-1} .

4. referencia példa

(5R,6R)-7-[(R)-2-(terc-Butil-oxi-karboxamido)-2-(4-hidroxi-fenil-acetamido)]-2,2-dimetil-penám-3-karbonsav (N-terc-butoxi-karbonil-amoxicillin)

2,05 g (4,0 mmol) amoxicillin-trihidrát 100 ml vízzel készült szuszpenziójának a pH-ját 1 M kálium-hidroxid-oldattal 8,7-re állítjuk. Ezután 1,75 g terc-butanolt és 13,5 ml di(terc-butyl)-karbonátot adunk az elegyhez, miközben a pH-t 2 ml 1 M kálium-hidroxid-oldattal 8,7-en tartjuk. A reakcióelegyet 69 órán át keverjük (pH = 7,5), majd etil-acetáttal mossuk. Etil-acetát hozzáadása után a pH-t 1,5-re állítjuk, és a szerves réteget vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. Így 2,0 g cím szerinti vegyületet kapunk. A termék terc-butanolt és etil-acetátot tartalmaz.

A PMR-spektrum adatai (360 MHz; DMSO- d_6 ; δ -értékek ppm-ben):
 δ : 1,38 (s, 9H); 1,48-1,56 (ss, 6H); 4,19 (s, 1H); 5,23 (d, 1H; J = 8,8 Hz); 5,40 (d, 1H; J = 3,9 Hz); 5,51 (dd, 1H; J = 3,9 és 7,8 Hz); 6,68-7,19 (d, 2H; d, 2H; J = 8,8 Hz); 8,75 (d, 1H;

$J = 7,8 \text{ Hz}$).

IR-spektrum (KBr) adatok: 3420, 3320, 2990, 1755, 1670, 1620, 1535, 1470, 1425, 1380, 1365, 1265, 1190, 1140, 1050, 975, 910, 825, 745, 710, 645, 565 cm^{-1} .

5. referencia példa

2-[2-Metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etil]-oxi-karbonil-oxi- -etil-klorid

6,8 g (40 mmol) metronidazol 100 ml metilén-dikloriddal készült szuszpenziójához keverés közben 4,6 ml (44 mmol) (klór-etil)-klór-formiát 20 ml metilén-dikloriddal készült hideg oldatát adjuk 30°C -on, 5 perc alatt. A képződött szuszpenzióhoz 4,6 ml (5,6 mmol) piridin és 20 ml metilén-diklorid elegyét csepegtetjük 5°C -on, 20 perc alatt. A keverést 20°C -on még 30 percig folytatjuk. A reakcióelegyet vízzel, telített vizes nátrium-klorid-oldattal és nátrium-hidrogén-szulfát-oldattal mossuk, majd szárítjuk és bepároljuk. A terméket szilikagélen gyors kromatográfiás eljárással különítjük el, eluálószerként toluol, etil-acetát és ecetsav 50:50:1 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott szirupos termék 5 napig tartó hűtés után kristályosodott.

A hozam 4,5 g.

A PMR-spektrum adatai (360 MHz; CDCl_3 ; δ -értékek ppm-ben):
 δ : 2,51 (s, 3H); 3,66 (tr, 2H); 4,33 (tr, 2H); 4,56 (m, 4H);
7,94 (s, 1H).

6. referencia példa

[2-(2-Metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etil]-oxi-karbonil-oxi-
-etil-jodid

0,30 g (1,1 mmol) metronidazol-klór-etil-karbonát, 3 g (20 mmol) nátrium-jodid és 100 mg 18-korona-6-éter elegyét 15 ml acetonitrilben keverjük, és visszafolyatás közben forraljuk egy éjszakán át. Az elegyet ezután bepároljuk és a maradékot metilén-dikloriddal eldörzsöljük. A csapadékot kiszűrjük és metilén-dikloriddal mossuk. A szűrleteket egyesítjük, és egymást követően vízzel, vizes nátrium-tioszulfát-oldattal és vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 400 mg (100%) cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában. Az olaj hűtés hatására kristályosodik.

A PMR-spektrum adatai (360 MHz; CDCl₃; δ -értékek ppm-ben):
 δ : 2,53 (s, 3H); 3,28 (tr, 2H); 4,36 (tr, 2H); 4,53 (m, 4H);
7,97 (s, 1H).

1. példa

2-(2-Metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etil-(3S,5R,6R)-2,2-
-dimetil-6-fenoxi-acetamido-penám-3-karboxilát

4,2 g (12 mmol) 6 β -fenoxi-acetamido-penicillanát 15 ml vízmentes piridinnel készült oldatához 1,71 g (10 mmol) metronidazolt és 2,66 g (13 mmol) diciklohexil-karbodiimidet adunk keverés közben, szobahőmérsékleten. Egy idő után a tiszta oldat zavarossá válik. Az elegyet 3 órán át keverjük, majd a szuszpenziót egy éjszakán át 30°C-on tartjuk. A csapadékot (a diciklohexil-karbamidot) kiszűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot 30 ml etil-acetáttal elkever-

jük, és az oldatlan részt kiszűrjük. A szűrletet lassan hexánhoz csepegtetjük, a képződött szirupos anyagot ismételtén eldolgozzuk, kiszűrjük és gyors kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és ecetsav 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A megfelelő frakciókat vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal és hexánnal kezeljük, a képződött csapadékot kiszűrjük és szárítjuk. Így 1,232 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A PMR-spektrum adatai (360 MHz; CDCl₃; δ -értékek ppm-ben):
 δ : 1,36 (s, 3H); 1,56 (s, 3H); 2,54 (s, 3H); 4,38 (s, 1H);
 4,4-4,7 (m, 6H); 5,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 5,76 (dd, J = 4,4 és 9,3 Hz, 1H); 6,9-7,4 (m, 6H); 7,97 (s, 1H).

IR-spektrum (KBr) adatok: 3400, 2980, 1790, 1755, 1695, 1600, 1530, 1495, 1470, 1430, 1368, 1300, 1268, 1250, 1210, 1190, 1156, 1086, 1065, 1043, 830, 760, 694 és 560 cm⁻¹.

2.példa

[2-(2-Metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etoxi]-karbonil-metil-
-(3S,5R,6R)-2,2-dimetil-6-fenoxi-acetamido-penám-3-karboxilát

3,5 g (10 mmol) 6 β -fenoxi-acetamido-penicillánsav, 50 ml N,N-dimetil-formamid és 2 ml (15 mmol) trietil-amin elegyéhez 2,5 g (10 mmol) metronidazol-klór-acetát 40 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk 10 perc alatt, 0°C-on, majd a keverést 26 órán át környezeti hőmérsékleten, kb. 25°C-on 26 órán át folytatjuk. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet 400 ml vízzel és 200 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az elegy pH-ját hidrogén-klorid-oldattal 7-re állítjuk, a rétegeket elválasztjuk, és a vizes réteget etil-acetáttal

extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Így szintelen olajat kapunk maradékként. Ezt az anyagot gyors kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát, toluol és ecetsav 80:18:2 térfogatarányú elegyét használjuk. Szárítás és az olaj etil-acetáttal és hexánnal való kezelése után a cím szerinti vegyületet csapadékként kapjuk, amelyet kiszűrünk és szárítunk. A hozam 1,1 g.

A PMR-spektrum adatai (360 MHz; CDCl_3 ; δ -értékek ppm-ben):
 δ : 1,57 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); 4,50 (s, 1H);
 4,5-4,8 (m, 8H); 5,57 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H); 5,76 (dd, $J = 4,4$ és 9,3 Hz, 1H); 6,9-7,4 (m, 6H); 7,96 (s, 1H).

IR-spektrum (KBr) adatok: 3390, 2980, 1790, 1780, 1760, 1690, 1600, 1530, 1490, 1470, 1430, 1367, 1300, 1266, 1240, 1190, 1180, 1150, 1082, 1060, 825, 760, 745, 693, 560 és 505 cm^{-1} .

3.példa

[2-(2-Metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etoxi-]-karbonil-oxi-
-metil)-(3S,5R,6R)-2,2-dimetil-6-fenoxi-acetamido-penám-3-
-karboxilát

1,05 g (3 mmol) 6 β -fenoxi-acetamido-penicillánsav 50 ml N,N-dimetil-acetamiddal készült oldatához 0,66 ml (3 mmol) diciklohexil-amint és 1,28 g (3,6 mmol) metronidazol-jód-metil-karbonátot adunk felváltva 10°C-on, keverés közben. Az elegyet 60 percig 20°C-on keverjük, ezután további 0,2 g (0,45 mmol) metronidazol-jód-metil-karbonátot adunk az elegyhez, és a keverést még 30 percig folytatjuk. A

reakcióelegyet 300 ml etil-acetátba öntjük és szűrjük. A szűrletet 0,1 M sósav-oldattal, 10%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 5%-os nátrium-metabiszulfid-oldattal mossuk, majd bepároljuk és etil-acetáttal, dietil-éterrel és hexánnal eldörzsöljük. A csapadékot kiszűrjük és megszáritjuk, így 0,35 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A terméket szilikagélen gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát, toluol és ecetsav 80:18:2 térfogatarányú elegyét használjuk, majd a terméket tetrahidrofuránnal, dietil-éterrel és ciklohexánnal kezeljük.

A PMR-spektrum adatai (360 MHz; CDCl_3 ; δ -értékek ppm-ben):
 δ : (1,47 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 4,50 (s, 1H); 4,5-4,6 (m, 6H); 5,58 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 5,76 (dd, 1H, $J = 4,4$ és 9,3 Hz); 5,77 (s, 2H); 6,9-7,4 (m, 6H); 7,97 (s, 1H).

IR-spektrum (KBr) adatok: 3370, 2980, 1790, 1780, 1690, 1600, 1530, 1495, 1484, 1430, 1362, 1292, 1260, 1190, 1066, 1050, 985, 822, 793, 755, 740 és 693 cm^{-1} .

4.példa

(2S,3S)-3-[2-(Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(Z)-1-[(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etoxi-karbonil]-etoxi-imino]-acetamido]-2-metil-4-oxo-azetidin-szulfonsav

2,175 g (5 mmol) aztreonam, 1,71 g (10 mmol) metronidazol és 0,8 g N-hidroxibenzotriazol-hidrát 40 ml vízmentes piridinnel készült oldatához 4,54 g (22 mmol) diciklohexilkarbodiimidet adunk keverés közben szobahőmérsékleten. 24 órás keverés után a csapadékot (a diciklohexilkarbamidot)

kiszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot etil-acetáttal extraháljuk és szárítjuk. Így 3,4 g nyers terméket kapunk. Ebből 1 g-ot gyors kromatográfiás eljárással szilikagélen tovább tisztítunk, eluálószerként butanol, ecetsav és víz 4:1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. A megfelelő frakciókat vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot dietil-éterrel eldolgozzuk. A csapadékot kiszűrjük és szárítjuk. Így 0,23 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A PMR-spektrum adatai (360 MHz; DMSO; δ -értékek ppm-ben):
 δ : 1,30 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,41 (d, J = 5,9 Hz, 3H); 1,77 (széles s, 1H); 2,46 (s, 3H); 3,71 (dq, J = 2,4 és 5,9 Hz, 1H); 4,38 (tr, J = 5,4 Hz, 2H); 4,61 (tr, J = 5,4 Hz, 2H); 4,44 (dd, J = 2,4 Hz és 7,8 Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 9,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

IR-spektrum (KBr) adatok: 3450, 3320, 3200, 2980, 2940, 2880, 1760, 1670, 1580, 1540, 1470, 1430, 1385, 1370, 1290, 1270, 1190, 1150, 1055, 980, 830, 755, 650, 620 és 570 cm^{-1} .

5.példa

2-(2-Metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etil-(3S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-hidroxifenil)-2-(terc-butyl-oxi-karboxamido)-acetamido]-2,2-dimetil-penám-3-karboxilát

0,70 g (1,5 mmol) N-terc-butoxi-karbonil-amoxicillin, 0,364 g (2,7 mmol) szárított N-hidroxi-benzotriazol, 0,53 g (3,1 mmol) metronidazol, 1,2 g (5,8 mmol) diciklohexil-karbodiimid és 40 ml piridin elegyét szobahőmérsékleten keverjük egy éjszakán át. A reakcióelegyet oszlopkromatográfián tisztítjuk, ehhez rövid oszlopot és acetont eluáló-

szert használunk. Az eluátumot szárazra pároljuk, és a maradékot acetonnal kezeljük, majd szűrjük. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és aceton 8:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,38 g (41%) cím szerinti vegyületet különítünk el szilárd anyag formájában.

A PMR-spektrum adatai (360 MHz; CDCl₃; δ -értékek ppm-ben):
 δ : 1,30-1,50 (s, 3H, s, 3H); 1,43 (s, 9H); 2,51 (s, 3H); 4,28 (s, 1H); 4,48-4,63 (m, 2H, m 2H); 5,08 (széles s, 1H); 5,37 (d, 1H; J = 3,9 Hz); 5,63 (m, 2H, J = 3,9 és 8,8 Hz); 6,69 - 7,12 (d, 2H, d, 2H; J = 8,3 Hz); 6,86 (d, 1H; J = 8,8 Hz).

IR-spektrum (KBr) adatok: 3350, 2975, 2930, 1785, 1750, 1700, 1680, 1610, 1995, 1525, 1510, 1470, 1425, 1360, 1260, 1185, 1150, 1040, 890, 825, 770, 740, 580, 660, 560 cm⁻¹.

6.példa

[2-(2-Metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etoxi]-karbonil-metil-
-(3S,5R,6R)-6-[(R)-2-amino-2-(4-hidroxi-fenil)-acetamidol]-
-2,2-dimetil-penám-3-karboxilát

0,54 g (2,2 mmol) metronidazol-klór-acetát, 0,34 g (2 mmol) kálium-jodid és 5 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 5 percig keverjük, majd 0,83 g (2 mmol) amoxicillin-trihidrát 5 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát és 0,53 ml (4 mmol) trietil-amint adunk hozzá szobahőmérsékleten, 5 perc alatt. Noha még a kiindulási anyag jelentős mennyiségben jelen van, a reakciót 18 óra eltelte után megszakítjuk, a reakcióelegyet 50 ml víz és 25 ml etil-acetát elegyébe öntjük, és a pH-t 1 M hidrogén-klorid-oldattal 3,2-re állítjuk.

A rétegeket elválasztjuk, és a vizes fázist 4 x 15 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket 20 ml vízzel mossuk. Ezt a vizes fázist 2 x 20 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, és a metilén-dikloridos extraktumot az előzőekben kapott szerves oldathoz adjuk. Az oldószer lepárlása után a maradékot acetonban oldjuk. Dietil-étert és hexánt adunk az oldathoz, a csapadékot kiszűrjük és megszáritjuk. Így 0,233 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A PNR-spektrum adatai (360 MHz; CDCl_3 és DMSO-d_6 ; δ -értékek ppm-ben):

δ : 1,56-1,68 (s, 3H, s, 3H); 2,52 (s, 3H); 2,97 (s, 2H); 4,47-4,64 (mm, 5H); 5,51 (d, 1H; $J = 3,9$ Hz); 5,64 (dd, 1H; $J = 3,9$ és $8,3$ Hz); 6,80-7,20 (d, 2H; d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 7,95 (s, 1H); 8,22 (d, 1H; $J = 9,3$ Hz).

IR-spektrum (KBr) adatok: 3300, 2980, 1770, 1755, 1665, 1610, 1595, 1510, 1465, 1425, 1365, 1260, 1190, 1150, 1060, 825, 740, 680, 660 és 560 cm^{-1} .

7.példa

(2S,3S)-3-[2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(Z)-1-[(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etoxi-karbonil-metoxi-karbonil]-etoxi-imino]-acetamido]-2-metil-4-oxo-azetidin-szulfonsav

1,74 g (4 mmol) aztreonam 25 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatához 0,83 ml (6 mmol) trietil-amint, 1,187 g (4,8 mmol) metronidazol-klór-acetátot és 0,57 g (3,4 mmol) gondosan elporított kálium-jodidot adunk az említett sorrendben. 44 órás keverés után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot három alkalommal 50-50 ml

etil-acetáttal keverjük, majd dekantáljuk. A szilárd anyagot 15 ml vízben feloldjuk, és Diaion HP-20 oszlopon víz és aceton 4:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. 1,35 g cím szerinti vegyületet kapunk. Ennek egy kis mintáját biológiai vizsgálat céljára tovább tisztítjuk (a bennelevő trietil-amin maradékot eltávolítjuk).

A PMR-spektrum adatai (360 MHz; DMSO-d₆; δ -értékek ppm-ben):
 δ : 1,42 (d, 3H; J = 6,4 Hz); 1,52 (s, 6H); 2,50 (s, 3H);
 3,71 (m, 1H); 4,49 (m, 1H); 4,49-4,61 (mm, 4H); 4,72 (s, 2H);
 6,98 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 9,33 (d, 1H; J = 8,3 Hz).

IR-spektrum (KBr) adatok: 3420, 3320, 2990, 1755, 1670, 1620, 1535, 1470, 1425, 1380, 1365, 1265, 1190, 1140, 1050, 975, 910, 825, 745, 710, 645, 565 cm⁻¹.

8.példa

7-[2-(2-Amino-4-tiazolil)-2-(karboxiláto-metoxi-imino)-acetamido]-3-vinil-3-cefem-4-karbonsav-di[[2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-etoxil]-karbonil-oxi-etil]-észter

100 mg (0,22 mmol) cefixim 4 ml N,N-dimetil-acetamiddal készült oldatához keverés és hűtés közben 96 mikroliter (0,48 mmol) diciklohexil-amint és 300 mg (0,81 mmol) metronidazol-jód-etil-karbonát 1 ml N,N-dimetil-acetamiddal készült oldatát adjuk. Az elegyet 60°C-on 18 órán át keverjük, majd 100 ml kloroformban feloldjuk. Az oldatot egymást követően 2-es pH-jú savas vízzel, vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Először a metronidazol-jód-etil-kar-

bonátot etil-acetáttal, majd a cím szerinti vegyületet metanollal eluáljuk. A metanolos frakciót bepároljuk, és a maradékot 4 ml kloroformban oldjuk. Az oldathoz 40 ml dietil-étert adunk, és a kivált csapadékot kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, majd szárítjuk. Így 110 mg cím szerinti vegyületet különítünk el, amely a delta-3- és delta-2-izomerek 1:1 arányú keveréke).

delta-3-izomer:

A PMR-spektrum adatai (360 MHz; CDCl₃; δ -értékek ppm-ben):
 δ : 2,46 (s, 3H); 3,55, 3,73 (ABq, 2H); 4,5 (m, 16H); 4,83 (ABq, 2H); 4,98 5,18 (2xd, 2H); 5,03 (d, 1H); 5,96 (dd, 1H); 5,93 (széles s, 2H); 7,08 (dd, 1H); 7,93 (s, 3H); 8,80 (d, 1H).

9.példa

Az in vitro hatás vizsgálata

A gátló hatás vizsgálatához nyombélfekélyes vagy nem-fekélyes emésztési zavarban szenvedő betegből a Helicobacter pylori kísérleti organizmusokat frissen különítettük el, kivéve az NCTC 11637 jelű törzset, amelyet egy, a köz számára hozzáférhető gyűjteményből kaptunk. Az NCTC 11637 egy metronidazolra rezisztens törzs. Minden törzset fagyasztott állapotban tároltunk. Minden gátlást meghatározó kísérlethez a friss törzseket 37°C-o vízfürdőben kiolvasztottuk. A Helicobacter pylori törzseket 48 órán át, rázás (150 rpm) közben 10 ml, 7% főtális borjúsérumot tartalmazó szív-agy infúziós agarban inkubáltuk 37°C-on, 10% szén-dioxidot, 5% oxigént és 85% nitrogént tartalmazó atmoszférában. A foszfáttal pufferolt telített nátrium-klorid-oldattal való mo-

sás és centrifugálás után az üledéket újra szuszpendáltuk, és addig hígítottuk, amíg 10-20 nefelometriás zavarossági egységnek megfelelő sűrűséget értünk el, majd véragar lemezekre kentük. A lemez közepére 7 mm átmérőjű papírkorongot helyeztünk. A vizsgálandó vegyületeket dimetil-szulfoxidban oldottuk, és ezekből az oldatokból 20 mikrolitert vittünk fel a papírkorongokra. Ezután a lemezeket 37°C-on, mikroaerofil körülmények között 3 napon át tenyésztettük, majd a gátlási zónát mm-ben mértük. Az 1.táblázatban foglaltuk össze az 1-7.példában előállított vegyületekre vonatkozó eredményeket.

1.táblázat

A találmány szerinti vegyületek in vitro hatása Helicobacter pylori-ra. A gátlási zónákat mm-ben adjuk meg, a 7 mm hatás-
talanságot jelent.

<u>H.pylori</u>	GBR	GBR	GBR	GBR	GBR	GBR	
törzs	24156	24157	24158	24208	24164	24165	DMSO
D9	48	28	47	15	16	36	7
D20	51	24	34		7	12	7
D29	77	13	20		12		7
C85	22	14	29		7	10	7
A85	60	10	19	10		29	7
B104	42	11	27		20		7
NCTC 11637	41	7	15	10	7	33	7
88-A-13	30						7
töménység							
µg/ml-ben	50	20	20	268	100	50	

10.példa

In vitro hatás vizsgálata

A GBR 24156 jelű vegyület hatását, amely a V penicillinből metronidazollal előállított észter, $1,7 \mu\text{g/ml}$ koncentrációban hasonlítottuk össze a szabad metronidazol és V penicillin mindegyikét $0,85 \mu\text{g/ml}$ koncentrációban tartalmazó kombináció hatásával. Az eredményeket a 2.táblázatban foglaltuk össze.

2.táblázat

A GBR 24156 és V-penicillin + metronidazol Helicobacter pylori-ra gyakorolt in vitro hatásának összehasonlítása. A gátlási zónákat mm-ben adjuk meg; 7 mm hatástalanságot jelent.

<u>H.pylori</u>	GBR	Penicillin +
törzs	24156	metronidazol
NCTC 11637	19	7

S z a b a d a l m i i g é n y p o n t o k

1. Heterogyűrűs karbonsav-észterek vagy származékaik, amelyekben egy β -laktám molekularész karbonsav-észter hídon keresztül egy imidazol molekularészhez kapcsolódik.

2. Az 1.igénypont szerinti (A) általános képletű heterogyűrűs karbonsav-észterek vagy származékaik, amelyekben

a [β -laktám maradék] monociklusos vagy biciklusos β -laktám vegyületeket jelent, karboxicsoport nélkül;

R_1 (a), (b), (c), (d) vagy (e) általános képletű észterhíd, amelyekben n értéke 1-8, előnyösen 1-4 és még előnyösebben 1 vagy 2,

R_3 1-7 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport, még előnyösebben metil- vagy etilcsoport; és

az [R_2 -imidazol] olyan imidazolvegyületet jelent, amely az imidazolgyűrű 1-helyzetében R_2 oldalláncot tartalmaz.

3. Az 1. vagy 2.igénypont szerinti észterek, amelyekben a β -laktám molekularész penicillin, cefalosporin, cefamicin, karbapenem vagy karboxicsoportot tartalmazó csoporttal helyettesített monobaktám β -laktám vegyületekből származik.

4. Az 1-3.igénypontok bármelyike szerinti észterek, amelyekben a β -laktám vegyület

(1) (B) általános képletű penicillin, amelyben

R_4 védett aminocsoport; és

R₅ hidrogénatom vagy metoxicsoport,
előnyösen a védett aminocsoportok például azok, amelyek megfelelő védőcsoporttal helyettesítettek, ilyenek az acil-amino-, fenil-(kevés szénatomos)alkil-amino-, cikloalkil-amino-, cikloalkilidén-amino-csoportok és hasonló, alkalmas acil-amino-csoportok például az alifás, aromás és heterogyűrűs acil-amino-csoportok, amelyekben az acilcsoport például formil-, acetil-, propionil-, butiril-, valeril-, hexanoil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, benzoil-, toluil-, fenil-acetil-, fenil-propionil-, fenoxi-karbonil-csoport, az alkil-, fenil- és heterogyűrűs molekularész adott esetben helyettesített, különösen amino- vagy hidroxicsoporttal;

(2) (C) általános képletű cefalosporin, amelyben

R₆ védett aminocsoport;

R₇ hidrogénatom vagy metoxicsoport; és

R₈ hidrogénatom vagy egy alkalmas oldallánc, amely egy megfelelő csoport, például alkilcsoport, alkilidén-csoport, halogénatom, karbamoil-oxi-alkil-csoport, alkoxi-alkil-csoport, helyettesített heterogyűrűs tioalkil- vagy tioalkilidén-csoport és hasonló csoportok,

előnyösen a védett aminocsoportok például azok, amelyek megfelelő védőcsoporttal helyettesítettek, ilyenek az acil-amino-, fenil-(kevés szénatomos)alkil-amino-, cikloalkil-amino-, cikloalkilidén-amino-csoportok és hasonló, alkalmas acil-amino-csoportok például az alifás, aromás és heterogyűrűs acil-amino-csoportok, amelyekben az acilcsoport például formil-, acetil-, propionil-, butiril-, valeril-, hexanoil-,

metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, benzoil-, toluil-, fenil-acetil-, fenil-propionil-, fenoxi-karbonil-csoport, az alkil-, fenil- és heterogyűrűs molekularész adott esetben helyettesített, különösen amino- vagy hidroxicssoporttal;

(D) általános képletű cefamicin, amelyben

R₉ védett aminocsoport;

R₁₀ hidrogénatom vagy megfelelő oldallánc, így alkilcsoport, alkilidércsoport, halogénatom, karbamoil-oxi-alkil-csoport, helyettesített alkoxi-alkil-csoport vagy alkenil-oxi-alkil-csoport, helyettesített heterogyűrűs tioalkil- vagy tioalkilidércsoport és hasonló csoportok; előnyösen a védett aminocsoportok például azok, amelyek megfelelő védőcsoporttal helyettesítettek, ilyenek az acil-amino-, fenil-(kevés szénatomos)alkil-amino-, cikloalkil-amino-, cikloalkilidén-amino- és hasonló csoportok, alkalmas acil-amino-csoportok például az alifás, aromás és heterogyűrűs acil-amino-csoportok, amelyekben az acilcsoport például formil-, acetil-, propionil-, butiril-, valeril-, hexanoil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, benzoil-, toluil-, fenil-acetil-, fenil-propionil-, fenoxi-karbonil-csoport, az alkil-, fenil- és heterogyűrűs molekularész adott esetben helyettesített, különösen amino-, hidrox-, karboxi- és (helyettesített) alkilidércsoporttal;

(4) (E) általános képletű karbapenem, amelyben

R₁₁ hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, 2-10 szénatomos alkenilcsoport, 2-10 szénatomos alkinilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-6 szénatomos ciklo-

alkil-(1-6 szénatomos)alkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben hidroxicsoporttal vagy halogénatommal helyettesített; fenilcsoport, fenil-(1-6 szénatomos)alkil-csoport, fenil-(2-6 szénatomos)alkenil-csoport, fenil-(2-6 szénatomos alkinil)-csoport, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, heterociklil- vagy heterociklil-alkil-csoport (ezek a heterogyűrűs molekularészek 1-4 nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaznak, és a hozzájuk kapcsolódó alkilcsoport 1-6 szénatomos), ezek mindegyike adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, amely alkilcsoport adott esetben aminocsoporttal, halogénatommal, hidroxicsoporttal helyettesített;

R₁₂ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxicsoporttal, 1-3 halogénatommal vagy 1-2 metilcsoporttal helyettesített;

R₁₃ adott esetben helyettesített 1-10 szénatomos alkilcsoport, 2-10 szénatomos alkenilcsoport, 2-10 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, aralkoxicsoport, arilcsoport, aril-(1-6 szénatomos)alkoxicsoport, (3-6 szénatomos)cikloalkil-(1-6 szénatomos)alkilcsoport, (1-6 szénatomos)alkil-(3-6 szénatomos)cikloalkil-csoport, 3-6 szénatomos spirocikloalkilcsoport, fenilcsoport, fenil-(1-6 szénatomos)alkil-csoport, fenil-(2-6 szénatomos)alkenil-csoport, fenil-(2-6 szénatomos)alkinil-csoport, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, heterociklil- vagy heterociklil- alkilcsoport, ahol a heterogyűrűs molekularész 1-4 nit-

rogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, és a hozzájuk kapcsolódó alkilcsoport 1-6 szénatomos; a fenti csoportok helyettesítői az aminocsoport, mono-, di- vagy tri-alkil-amino-csoport, hidroxicssoport, alkoxicssoport, merkaptocsoport, alkil-tio-csoport, fenil-tio-csoport, szulfonamidocsoport, amidinocsoport, guanidinocsoport, nitrocssoport, halogénatom, cianocsoport vagy karboxicssoport, és az alkilrészek 1-6 szénatomosak;

R₁₄ 1-6 szénatomos alkilén-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkilén-csoport, amely adott esetben 1-6 szénatomos alkil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal és 3-6-tagú monociklusos telített vagy telítetlen vagy 9-10-tagú biciklusos telített vagy telítetlen heterogyűrűs csoporttal helyettesített, amely 1-4 nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot és 1-6 szénatomot tartalmaz, és adott esetben aminocsoporttal, helyettesített aminocsoporttal vagy amidocsoporttal, 1-6 szénatomos alkil-csoporttal, hidroxicssoporttal, halogénatommal helyettesített ; vagy

-SR₁₅ általános képletű csoport, amelyben

R₁₅ jelentése azonos R₁₄ fenti jelentésével;

(5) (F) általános képletű monobaktám, amelyben

R₁₆ aminocsoport vagy védett aminocsoport;

R₁₇ hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₁₈ és R₁₉ hidrogénatom, alkilcsoport, cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy helyettesített fenilcsoport, vagy, ha R₁₈ és R₁₉ egyike hidrogénatom, a má-

sik alkenilcsoport, sztirilcsoport, alkinilcsoport, alkoxicsoport, alkil-tio-csoport, karboxicsoport vagy annak alkilésztere, hidroximetilcsoport, kevés szénatomos alkil-szulfonil-metilcsoport, fenil-szulfonil-metilcsoport (amely adott esetben metilcsoporttal vagy halogénatommal, halogén-metilcsoporttal, merkaptometilcsoporttal vagy annak benzilezett vagy trifenil-metil-tio-származékával, azido-metilcsoporttal vagy amino-metilcsoporttal helyettesített);

azzal a feltétellel, hogy a szubsztituensek legalább egyike tartalmaz karboxicsoportot, előnyösen a védett aminocsoportok például azok, amelyek megfelelő védőcsoporttal helyettesítettek, ilyenek az acil-amino-, fenil-(keves szénatomos)alkil-amino-, cikloalkil-amino-, cikloalkilidén-amino-csoportok és hasonló, alkalmas acil-amino-csoportok például az alifás, aromás és heterogyűrűs acil-amino-csoportok, [(4-helyettesített 2,3-dioxo-1-piperazinil)-karbonil]-amino]-aril-acetil-csoportok, (helyettesített oxi-imino)-aril-acetil-csoportok, (acil-amino)-aril-acetil-csoportok és [(3-helyettesített 2-oxo-1-imidazolidinil)karbonil]-amino]-aril-acetil-csoportok.

5. Az 1-4.igénypontok bármelyike szerinti észterek, amelyekben a β -laktám vegyület amoxicillin, V-penicillin vagy aztreonam.

6. Az 1-5.igénypontok bármelyike szerinti észterek, amelyekben az imidazol molekularész HO-[R₂-imidazol] általános

képletű imidazolvegyületből származik, és az imidazolgyűrű az 5-helyzetben nitrocsoporttal helyettesített.

7. A 6.igénypont szerinti észterek, amelyekben az imidazolgyűrű még a 2-helyzetben 1-7 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített.

8. A 6. vagy 7.igénypont szerinti észterek, amelyekben R_2 1-7 szénatomos alkilcsoport, 2-7 szénatomos alkenilcsoport vagy fenil-(1-7 szénatomos)alkil-csoport, az alkilrész adott esetben hidroxicsoporttal, 1-3 halogénatommal vagy 1-3 metilcsoporttal és a fenilrész adott esetben 1-3 halogénatommal helyettesített.

9. A 6-8.igénypontok bármelyike szerinti észterek, amelyekben az imidazolvegyület metronidazol.

10. Eljárás az 1-9.igénypontok bármelyike szerinti heterogyűrűs karbonsavészterek előállítására, azzal jellemezve, hogy

- (1) egy fentebb meghatározott $HO-[R_2\text{-imidazol}]$ általános képletű vegyületet vagy annak egy $R_{20}\text{-O}-[R_2\text{-imidazol}]$ általános képletű reakcióképes származékát, amelyben R_{20} (f) vagy (g) általános képletű csoport vagy $R_{21}\text{-O}-[R_2\text{-imidazol}]$ általános képletű reakcióképes származékát, amelyben R_{21} (h) vagy (i) általános képletű csoport, ezekben n értéke 1-8, előnyösen 1-4 és még előnyösebben 1 vagy 2; és R_3 jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport, előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport, még előnyösebben metil- vagy etil-csoport; és [Hal] klóratom vagy jódatom;
- (2) egy β -laktám vegyülettel vagy valamely észterével vagy sójával észterezünk.

11. Az 1-9.igénypontok bármelyike szerinti heterogyrús karbonsavészter alkalmazása emlősök, előnyösen emberek kezelési eljárásában.

12. A 11.igénypont szerinti észter-alkalmazás a gyomor-bél traktus olyan betegségeinek kezelésére, amelyek kialakulásában baktériumok szerepet játszanak.

13. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti észter hatásos mennyiségét és egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmaz.

14. Eljárás a 13.igénypont szerinti gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti észtert egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal összekeverünk, és a keveréket gyógyászatilag elfogadható dózisformává alakítjuk.

15. A 11. vagy 12.igénypont szerinti észter-alkalmazás egy második , gyógyászatilag hatásos anyaggal kombinációban.



A meghatalmazott

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

2596/92

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

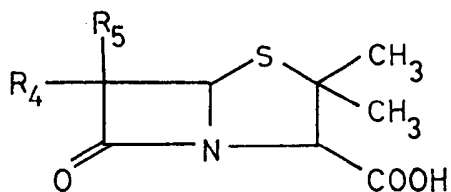
[β -laktám maradék]—R₁—[R₂—imidazol]

54 198
56:410/ BE

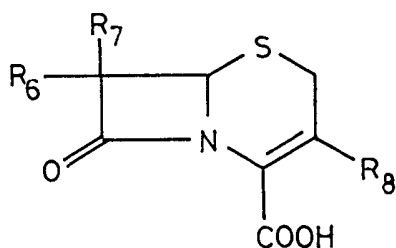
2 / 1

(A)

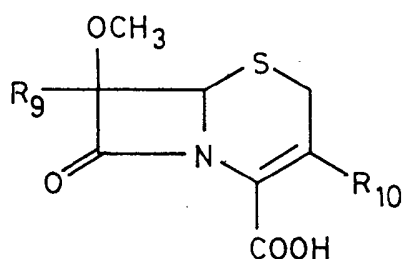
61550



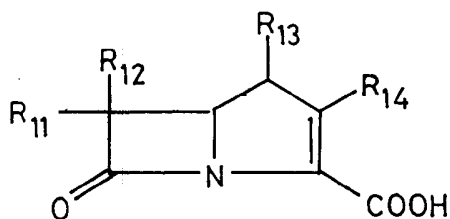
(B)



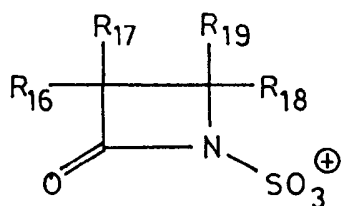
(C)



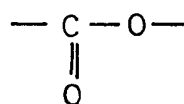
(D)



(E)



(F)



(a)

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

