(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
207 087 B

(21) A bejelentés száma: 3828/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 06. 13.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 39 19 259 1989. 06. 13. DE

(51) Int. Cl.[5]
C 07 D 501/34
A 61 K 31/545

(40) A közzététel napja: 1991. 08. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1993. 03. 01. SZKV 93/03

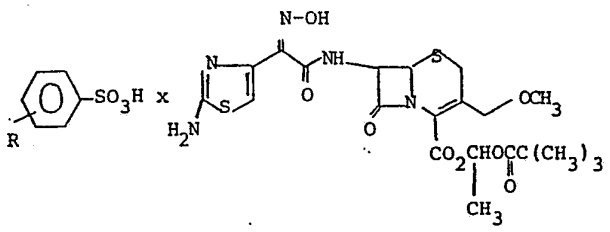
(72) Feltalálók:
dr. Adam, Friedelm, Hofheim/Taunus (DE)
dr. Dürckheimer, Walter, Hattersheim/Main (DE)
dr. Mencke, Burkhard, Holzappel (DE)
dr. Isert, Dieter, Eschborn (DE)

(73) Szabadalmas:
Hoechst Ag., Frankfurt/Main (DE)

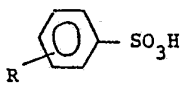
(54) Eljárás cefém-karbonsav kristályos savaddíciós sói előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás kristályos (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
R jelentése hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és az
=N–OH csoport szin helyzetű,
amelynél egy (I) képletű amorf cefém-karbonsav-származékot egy (III) általános képletű savval, ahol
R jelentése a fenti,
szerves oldószerben reagáltatnak, és a savaddíciós sót közvetlenül vagy egy másik szerves oldószer vagy víz hozzáadásával kristályosodni hagyják.



(II)



(III)

HU 207 087 B

A találmány tárgya eljárás 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter kristályos, enterálisan felszívódó sói előállítására. A vegyületet az (I) képlettel ábrázolhatjuk.

Számos széles spektrumú baktériumölő hatású cefém-karbonsav-származék ismeretes, amelyek a klinikai gyakorlatban is fontos szerepet töltenek be. A legtöbb ilyen vegyület azonban csak parenterális adagolásra alkalmas, mivel orális adagolás esetén egyáltalán nem, vagy csak nem kielégítő mértékben szívódik fel. Számos esetben kívánatos azonban a betegeknek a nagyhatású antibiotikumokat orális formában adagolni. Ez a gyógyászati forma egyszerűbb, ezenkívül ily módon lényegesen kisebbek a kezelés költségei is.

Néhány esetben sikerült egy cefém-karbonsav-származék gasztrointesztinális traktusban történő felszívódását a 4-helyzetű karboxicsoport észteresítésével javítani. Mivel azonban a cefém-karbonsav észter-származékai általában önmagukban antibiotikus hatást nem mutatnak, az észterkomponenst úgy kell megválasztani, hogy az észtert a felszívódás után a testben lévő enzimek, például az észterázok ismét gyorsan és teljesen szabad karboxilcsoporttal rendelkező cefém-karbonsavvá tudják hasítani.

A 3 804 841 és a 3 809 561 számú NSZK-beli szabadalmi bejelentésekben számos 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-észtert ismertettek, amelyek különféle állatfajokban igen jól felszívódnak enterálisan.

A 3 804 841 számú NSZK-beli szabadalmi bejelentésben ismertetett észterek közül a fent említett (I) képletű észter különösen érdekes tulajdonságokkal rendelkezik.

Ennek az észternek az 1-pivaloil-csoportja 1-helyzetében aszimmetriás szénatomja van, ezért előfordulhat R vagy S izomer, vagy a két izomer keveréke formájában. Az (I) általános képletű észter előállítására vonatkozó eljárás, amelyet a 3 804 841 számú NSZK-beli szabadalmi bejelentésben ismertetnek, a vegyületet amorf formájában szolgáltatja. A két diasztereomer azonos felszívódási képességgel rendelkezik.

Az (I) általános képletű vegyület szokásos szerves oldószerből történő kristályosítására irányuló próbálkozások kudarccal jártak. Ezenkívül a két diasztereomer aránya, mivel különböző az oldhatóságuk, a kristályosítás folyamán eltolódik.

A (I) képletű vegyület sójának előállítása az aminocsoport gyenge bázicitása miatt csak akkor sikerül, ha az (I) képletű észtert erős savval reagáltatjuk. A szabadalmi és egyéb irodalmakban ismertetett eljárások a különféle cefém-karbonsav-észterek kristályos sói előállítására a fenti vegyület előállításánál nem jártak a kívánt eredménnyel. Így például egy hidroklorid, egy szulfát vagy foszfát előállításánál csak amorf termék keletkezik.

A fentiek alapján meglepő, hogy a találmány szerinti eljárással kristályos termék állítható elő.

Olyan kristályos észterek vagy kristályos sók előállítása kívánatos, amelyek a két izomert megközelítőleg 1 : 1 arányban tartalmazzák. Az ilyen művelet a tisztaság javítását és a labilis β-laktám-észter jobb stabilitását eredményezi. A tisztaság meghatározható bizonyos fiziko-kémiai paraméterek segítségével, például magas olvadáspont, oldhatóság, stabilitás, a kettős kötés Δ3/Δ2 izomerizálása. Ily módon az is lehetséges, hogy azokban az esetekben, amelyekben a kristályrácsba oldószer, vagy egyéb, a só előállítása során felhasznált vegyület épül be vagy abszorbeálódik, jobban definiált vagy reprodukálhatóbb összetételű termékeket állítsunk elő.

A találmány szerint (II) általános képletű kristályos, sztöchiometrikus és bélben felszívódó sókat állítunk elő, a (II) képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és az

=N–OH csoport szin helyzetű.

Amikor R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, akkor ez jelenthet metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy terc-butil-csoportot. R jelentései közül előnyösek a hidrogénatom, a metilcsoport és az etilcsoport. Különösen előnyös a metil- vagy etilcsoport. Az R lehet orto-, meta- vagy para-helyzetű, előnyös a para-helyzet. Az előnyös savaddíciós sók közül megemlítjük a benzol-szulfonátot, a toluol-szulfonátot és a paraetil-benzol-szulfonátot.

A találmány tárgya tehát eljárás (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R jelentése hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és az

=N–OH csoport szin helyzetű,

azzal jellemezve, hogy

egy (I) képletű amorf cefém-karbonsav-származékot egy (III) általános képletű savval, ahol

R jelentése a fenti,

szerves oldószerben reagáltatunk, és a kapott oldathoz szükség esetén egy másik szerves oldószert vagy vizet adunk annak érdekében, hogy a kristályosítást megindítsuk és/vagy teljessé tegyük. A savkomponenst enyhe feleslegben, előnyösen 1–1,5 ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk a (I) képletű észterre vonatkoztatva.

Az oldószer megválasztása lényeges. Ha a két diasztereomert közelítőleg 1 : 1 arányban kívánjuk kinyerni, akkor olyan oldószer-rendszert kell választanunk, amelyben lényegében kvantitatív kinyerhető a só.

A reakcióhoz vízzel nem elegyedő szerves oldószerek, például etil-acetát, ecetsav-n-butil-észter vagy ecetsav-terc-butil-észter jönnek szóba, előnyösebbek azonban – tekintettel arra, hogy később esetleg víz hozzáadására kerül sor – a vízzel elegyedő oldószerek.

A szerves, vízzel elegyedő oldószerek közül példaként megemlítjük az 1–4 szénatomos alkoholokat, így a metanolt, etanolt, izopropanolt, propanolt, butanolt, 2-butanolt, izobutanolt, terc-butanolt, acetont, tetrahidrofuránt vagy ezek keverékét. Különösen előnyös az etanol, a propanol és az aceton. A kristályosítás teljessé tételéhez egy vízzel nem elegyedő oldószert, például n-hexánt, toluolt, dietil-étert vagy

diizopropil-étert is adhatunk a kristályok vízből és a vízzel elegyedő oldószerből álló oldószer-keverékben lévő szuszpenziójához. Az ilyen pótlólagos oldószer-hozzáadás természetesen akkor is lehetséges, ha a reakciót egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerben végezzük.

A találmány szerint a hozzáadott vízmennyiség összesen előnyösen a szerves oldat térfogatának húszszorosa, de lehet ennél még lényegesen több is.

A szerves oldószer vízzel vagy egy további szerves oldószerrel történő elegyítése lassan történik, például cseppenként, olyan mértékben, hogy az lehetővé tegye a termék jó kristályosodását.

A kristályosítás előnyösen szobahőmérsékleten történik. Azonban 0 és 40 °C közötti hőmérsékleten még jó eredményt kapunk. Egy mintegy 3 órás, vagy annál hosszabb utánkeverés teljessé teszi a kristályosodást.

Az így kapott (II) képletű kristályos sót szokásos laboratóriumi eljárásokkal, például szűréssel választjuk el, majd gyenge vákuumban eltávolítjuk a rátapadó oldószert.

Ha a szűréssel nyert kristályokat nagy vákuumba (kisebb, mint 133,322 Pa) helyezzük, akkor mind a szerves oldószert, mind a vizet eltávolítjuk, különösen szárítószer, például tömény kénsav, foszforsav-anhidrid, vagy szilárd kálium-hidroxid vagy nátrium-hidroxid vagy szilikagél jelenlétében.

A (II) képletű kristályos sókkal végzett stabilitási vizsgálatok azt mutatják, hogy a vegyületnek az (I) képletű bázissal szemben lényegesen jobb a stabilitása.

Különböző állatfajokkal végzett kísérletek tanulsága szerint a sóknak ugyancsak kitűnő a bélből való felszívódó képességük.

A találmány szerint előállított (II) általános képletű vegyületeket orálisan lehet adagolni a szokásos gyógyszerkészítmény kiszerelési formákban, például kapszulákban, tablettákban, porban, szirupban vagy szuszpenzióban. A dózis függ a beteg életkorától, tüneteitől és testtömegétől, valamint a kezelés időtartamától. Általában azonban a dózis napi 0,2–5 g, előnyösen 0,5–3 g közötti. A vegyületeket előnyösen naponta többszörre elosztva adagoljuk, előnyösen naponta 2–4 alkalommal, így az egyszerre adott dózis általában 50 és 500 mg közötti hatóanyagot tartalmaz.

Az orális adagolásra alkalmas készítmények tartalmazhatják a szokásos hordozóanyagokat és/vagy hígítószereket. Megemlítjük kötőanyagként a zselatint, szorbitot, polivinilpirrolidont vagy karboxi-metil-cellulózt, hígítószerként a laktózt, cukrot, keményítőt, kalcium-foszfátot vagy polietilénglikolt, csúszásjavítószerként a talkumot vagy a magnéziumsztearátot.

A következőkben találmányunkat példákkal illusztráljuk. Bemutatjuk az (I) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter néhány, a találmány szerinti eljárással előállítható sóját. Találmányunkat azonban nem kívánjuk a bemutatott sókra korlátozni.

1. példa

7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter-benzolszulfonát

1,5 g (2,77 mól) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter 21 ml etil-acetáttal készített oldatához cseppenként hozzáadjuk 0,44 g (1 ekvivalens) benzol-szulfonsav 9 ml etil-acetáttal készített oldatát. A kristályosodás megkezdődése után az elegyet 30 percig keverjük, majd leszűrjük, és kevés dietil-éterrel mossuk. A kapott vegyületet kalcium-klorid/paraffin felett vákuumban szárítjuk, és így 1,4 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely a polarizációs mikroszkóp szerint kristályos anyag. Nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással vizsgálva a kapott vegyület közelítőleg 1 : 1 arányban tartalmazza a két diasztereomert.

Olvadáspont: 198 °C-tól (bomlik).

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6, δ ppm): 1,15 (9H, 2xs, terc-butil), 1,48 [1H, dd, CH(CH_3)], 3,2 (3H, 2xs, OCH_3), 3,47–3,7 (1H, 2xdd, S–CH_2), 4,13 (2H, bs, 3–CH_2), 5,21 (1H, 2xd, J=6Hz, 6–H), 5,83 (1H, 2xdd, J=6Hz, 7–H), 6,8 (1H, 2xs, tiazol–H), 6,9 (1H, dq, CH–CH_3), 7,3 (3H, m, aromás H), 7,6 (1H, m, aromás H), 9,65 (1H, d, NH), 12,05 (1H, bs, oxim–H).

Elemanalízis a $C_{27}H_{32}N_5O_{11}S_3$ összegképletre:

	C	H	N	O	S
számított	46,3%	4,8%	10,0%	25,1%	13,8%
talált	46,3%	4,8%	10,1%	25,3%	13,5%.

2. példa

7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter-toluol-szulfonát

1,08 g (2 mmól) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter 3 ml acetonnal készített oldatához hozzáadjuk 570 mg (3 mmól) paratoluol-szulfonsav 1 ml acetonnal készített oldatát. Végül a gyorsan képződő kristályszuszpenzióhoz keverés közben lassan 28 ml vizet csepegtetünk. A kristályos csapadékot azután leszűrjük, 8×3 ml vízzel mossuk, és vákuumban kalcium-klorid/paraffin felett szárítjuk. 1,08 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely a nagynyomású kromatográfiás eljárás tanulsága szerint a két diasztereomer közelítőleg 1 : 1 arányú keveréke, és a polarizációs mikroszkóp alatt kristályosnak mutatkozik.

Olvadáspont: 190 °C-tól (bomlik).

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6, δ ppm): 1,15 (9H, 2xs, terc-butil), 1,47 (1H, dd, CH–CH_3), 2,3 (3H, s, CH_3 aromáson), 3,2 (3H, 2xs, OCH_3), 3,47–3,7 (2H, 2xdd, S–CH_2), 4,13 (2H, bs, CH_2–OCH_3), 5,23 (1H, 2xd, J=6Hz, 6-H), 5,83 (1H, 2xdd, J=6Hz, 7-H), 6,83 (1H, 2xs, tiazol-H), 6,9 (1H, dq,

CH–CH_3) 7,1 és 7,5 (4H, d, aromás H), 9,68 (1H, d, NH), 12,08 (1H, bs, oxim-H).

Elemanalízis a $C_{25}H_{36}N_5O_{11}S_3$ összegképletre:

	C	H	N	O	S
számított	47,1%	4,9%	9,8%	24,7%	13,5%
talált	47,4%	4,9%	10,0%	24,4%	13,1%.

3. példa

7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter-para-etil-benzol-szulfonát

1,08 g (2 mmól) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter 3 ml acetonnal készített oldatához hozzáadjuk 664 mg para-etil-benzol-szulfonsav (3 mmól) 1 ml acetonnal készített oldatát, majd végül keverés közben hozzácsepegtetünk 28 ml vizet. Az adagolás után az oldatot beoltjuk, és 15 percig keverjük. A kristályos csapadékot leszűrjük, 8×3 ml vízzel mossuk, és vákuumban kalcium-klorid/paraffin felett szárítjuk. 1,28 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely a nagynyomású kromatográfiás eljárás szerint a két diasztereomert közelítőleg 1 : 1 arányban tartalmazza, és a polarizációs mikroszkóp alatt kristályosnak mutatkozik.

Olvadáspont: 170 °C-tól (bomlik).

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6, δ ppm): 1,15 (9H, 2xs, terc-butil), 1,17 (3H, t, CH_3CH_2–), 1,5 (3H, dd, CH–CH_3), 2,6 (2H, q, CH_3CH_2–), 3,2 (3H, 2xs, OCH_3), 3,47–3,7 (2H, 2xdd, S–CH_2), 4,13 (2H, d, CH_2OCH_3), 5,23 (1H, 2xd, J=6Hz, 6-H), 5,83 (1H, 2xdd, J=6Hz, 6-H), 5,83 (1H, 2xdd, J=6Hz, 7-H), 6,83 (1H, 2xs, tiazol-H), 6,9 (1H, dq, CH–CH_3), 7,15 és 7,51 (4H, d, aromás H), 9,67 (1H, d, NH), 12,05 (1H, bs, oxim-H).

Elemanalízis a $C_{29}H_{37}N_5O_{11}S_3$ összegképletre:

	C	H	N	O	S
számított	47,9%	5,1%	9,6%	24,2%	13,2%
talált	47,6%	5,2%	9,8%	24,0%	13,3%.

A vegyület por-diagramját az 1. ábrán adjuk meg.

4. példa

7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter-toluol-szulfonát

5,00 g (9,3 mmól) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter 32 ml etanollal készített oldatához cseppenként hozzáadjuk 2,1 g (11 mmól) para-toluol-szulfonsav 5 ml etanollal készített oldatát. Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd a képződő kristály-szuszpenzióhoz összesen 280 ml diizopropil-étert adunk, és még rövid ideig keverjük. A képződő csapadékot azután leszűrjük, kevés diizopropil-éterrel mossuk és vákuumban kalcium-klorid/paraffin felett szárítjuk. 5,4 g kívánt kristályos vegyületet kapunk, amely a nagynyomású kromatográfiás eljárás tanúsága szerint a két diasztereomert 1 : 1 arányú keverékben tartalmazza, és amelynek fizikai és kémiai tulajdonságai megegyeznek a 2. példában előállított vegyületével.

Olvadáspont: 190 °C-tól (bomlik).

5. példa

7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter-toluol-szulfonát

5,00 g (9,3 mmól) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter 35 ml acetonnal készített oldatához cseppenként hozzáadjuk 1,8 g (15 mmól) para-toluol-szulfonsav 5 ml acetonnal készített oldatát. Rövid ideig tartó keverés után már sűrű csapadék képződik. 15 perces keverés után a kristályosodás teljessé tételére összesen 185 ml diizopropil-étert csepegtetünk az elegyhez, és rövid ideig még keverjük. Ezután a csapadékot leszűrjük, kevés diizopropil-éterrel mossuk, és vákuumban kalcium-klorid/paraffin felett szárítjuk. 5,9 g kristályos cím szerinti vegyületet kapunk, amely a nagynyomású kromatográfiás eljárás alapján 1 : 1 arányban tartalmazza a két diasztereomert. A termék fizikai és kémiai állandói a 2. példa szerint előállított vegyületével azonosak.

Olvadáspont: 190 °C-tól (bomlik).

6. példa

7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter-toluol-szulfonát

5,00 g (9,3 mmól) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-metoxi-metil-3-cefém-4-karbonsav-α-(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter 35 ml acetonnal készített oldatához cseppenként hozzáadjuk 2,1 g (11 mmól) para-toluol-szulfonsav 5 ml acetonnal készített oldatát. Rövid keverés után csapadék képződik, amelynek kiválása 250 ml terc-butil-metil-éter lassú hozzáadására teljessé válik. Az elegyet még 15 percig keverjük, majd a kristályos terméket leszűrjük, kevés terc-butil-metil-éterrel lemossuk, és vákuumban, kalcium-klorid/paraffin felett szárítjuk. 4,6 g kívánt kristályos cím szerinti vegyületet kapunk, amely a nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárás szerint a két diasztereomer 1 : 1 arányú keveréke. A termék fizikai és kémiai tulajdonságai megegyeznek a 2. példa szerint előállított termékével.

Olvadáspont: 190 °C-tól (bomlik).

A stabilitás vizsgálata

A találmány szerint előállított vegyületek stabilitását összehasonlítottuk a szabad bázis stabilitásával.

Eredményeinket az I. táblázatban tüntetjük fel.

1. táblázat

	Változatlan anyagtartalom (%)	
tárolási körülmények 40°C / 75 % relatív légnedvesség tartalom	(I) képletű bázis	találmány szerint előállított tozilát
1 hónap	86%	97%
3 hónap	73%	95%
40°C 12 hónap	90%	100%

Az eredmények igazolják a találmány szerint előállított vegyületek igen nagy stabilitását.

SZABADALMI IGÉNYPONT

1. Eljárás kristályos (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R jelentése hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és az

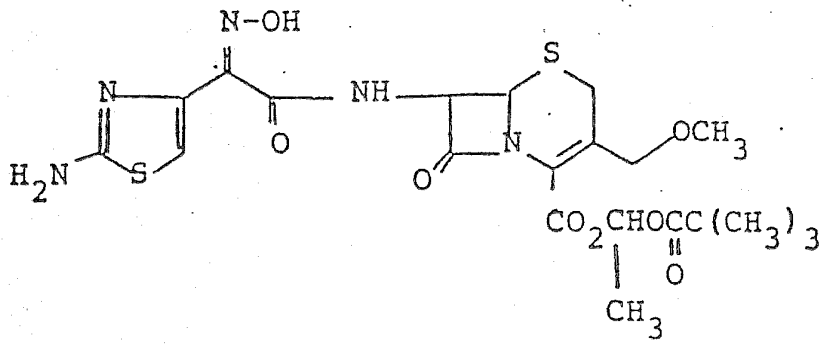
=N–OH csoport szin helyzetű,

azzal jellemezve, hogy

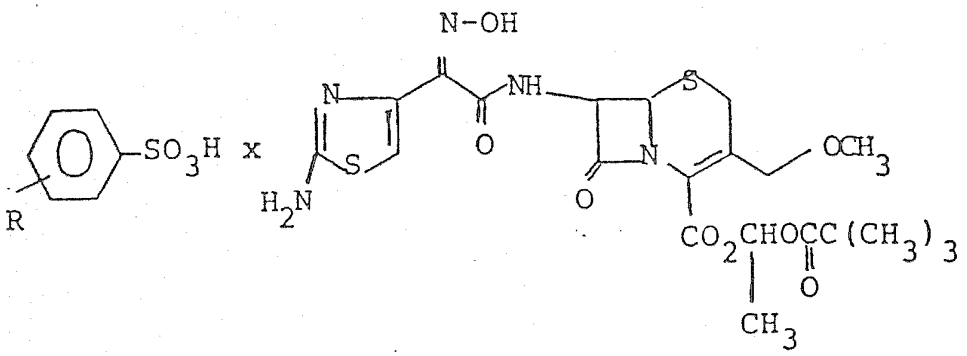
egy (I) képletű amorf cefén-karbonsav-származékot egy (III) általános képletű savval, ahol

R jelentése a tárgyi körben megadott,

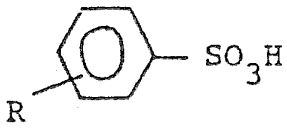
szerves oldószerben reagáltatunk, és a savaddíciós sót közvetlenül vagy egy másik szerves oldószer vagy víz hozzáadásával kristályosodni hagyjuk.



(I)



(II)



(III)

Int. Cl.[5]: C 07 D 501/34

