



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Int. Cl.³: C 07 D 501/36
A 61 K 35/545

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein



⑫ FASCICOLO DEL BREVETTO A5

⑪

637 966

⑳ Numero della domanda: 2378/78

㉓ Titolare/Titolari:
Società Farmaceutici Italia S.p.A., Milano (IT)

㉒ Data di deposito: 06.03.1978

㉔ Priorità: 26.03.1977 GB 12819/77

㉗ Inventore/Inventori:
Giorgio Palamidessi, Milano (IT)
Maurizio Foglio, Milano (IT)
Franco Zarini, Milano (IT)
Giovanni Franceschi, Milano (IT)
Aurora Sanfilippo, Milano (IT)
Federico Arcamone, Neviano (IT)

㉘ Brevetto rilasciato il: 31.08.1983

㉙ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 31.08.1983

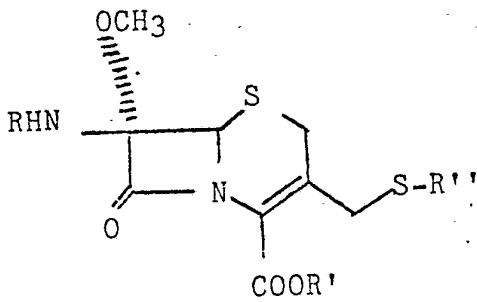
㉚ Mandatario:
Scheidegger, Zwicky & Co., Zürich

㉜ Cefalosporine e processo per la loro preparazione.

㉝ 7 β -acilamino-7 α -metossi-3-piraziniltiometil-cefalosporine e loro intermedi aventi elevata resistenza verso enzimi β -lattamasi, buona attività antibatterica.

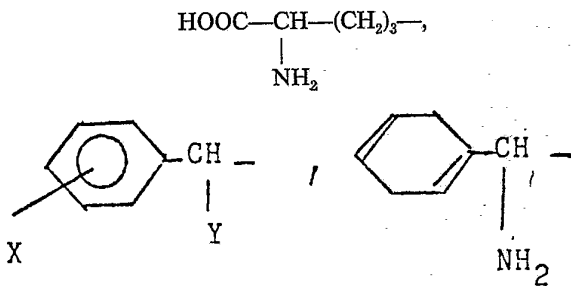
RIVENDICAZIONI

1. Cefalosporine di formula

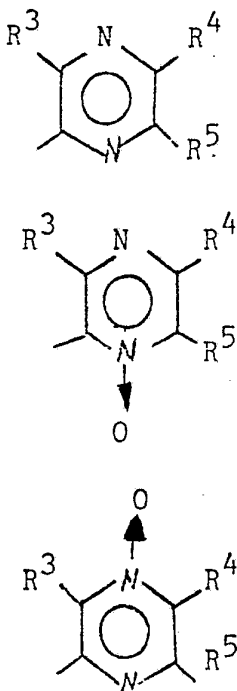


con attività terapeutica, in cui

R è idrogeno oppure un gruppo R'''-CO nel quale R''' è scelto dal gruppo formato da cianometil, trifluorometil, fenilmetil, fenossimetil, tienilmetil, tetrazolilmetil e da un radicale avente formula generale scelta dal gruppo costituito da:



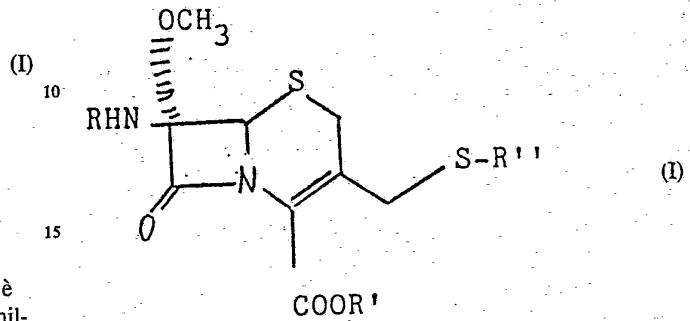
in cui X è scelto dal gruppo formato da idrogeno, alogeno, C₁-C₄ alchile, idrossi, alcossi, amino; Y è scelto dal gruppo costituito dai radicali idrossi, amino, carbossile, solfonico; R' è scelto dal gruppo formato da idrogeno, pivaloilossimetil, ftalidil, benzidril, tricloroetil, t-butyl, benzil, p-nitrobenzil, p-alogeno-fenacil, trimetilsilil; R'' è un radicale pirazinile di formula generale scelta dal gruppo formato da



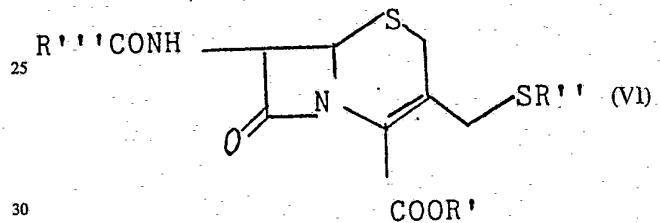
in cui R₃, R₄, R₅ sono uguali o diversi tra loro e sono scelti dal gruppo costituito da idrogeno, alogeno, C₁-C₄ alchile, cia-

no, tiociano, carbossi, carbossamido, idrossi, alcossi, mercapto, alchilthio, amino, alchilamino, fenilamino e sali farmaceuticamente accettabili dei composti di formula (I) in cui R' è idrogeno.

2. Procedimento per la preparazione di composti secondo la rivendicazione 1 di formula

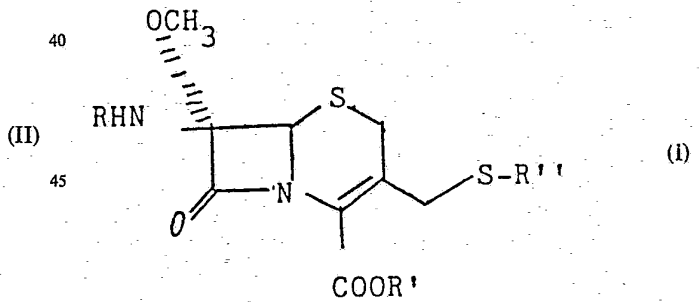


20 in cui R è R'''-CO, che comprende il far reagire un composto di formula

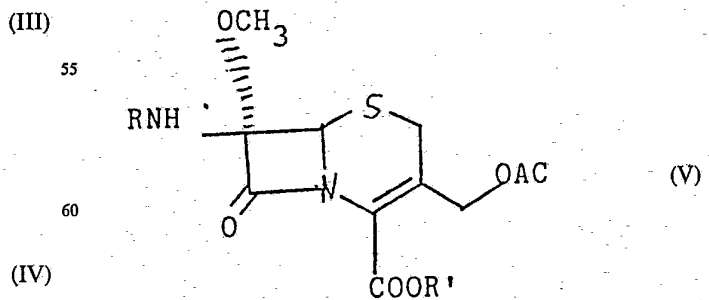


in cui R', R'' ed R''' hanno i significati indicati nella rivendicazione 1 ma R' è diverso da idrogeno, con metilato di litio in tetraidrofurano-metano, e l'agitare la miscela di reazione a -78°/-80°C con ter-butyl ipoclorito isolando il prodotto così ottenuto.

3. Procedimento per la preparazione di composti secondo la rivendicazione 1 di formula

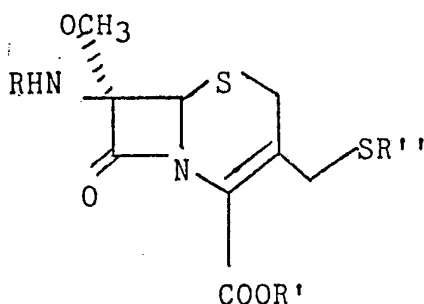


secondo la rivendicazione 1, che comprende il far reagire un composto di formula

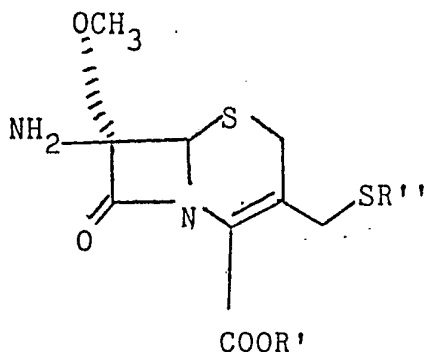


65 dove R è idrogeno oppure R'''-CO ed R' e R''' hanno i significati indicati, con un composto di formula R''SH, in cui R'' è come specificato nella rivendicazione 1, isolando il prodotto così ottenuto.

4. Procedimento per la preparazione di composti secondo la rivendicazione 1 di formula



in cui R è R'''-CO, che comprende il far reagire un composto di formula

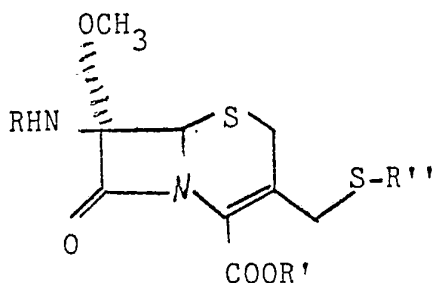


nel quale R' ed R'' hanno i significati indicati, con un agente acilante avente formula scelta dal gruppo costituito da R'''-COCl, R'''-CON₃ ed R'''-COOCOZ in cui Z è scelto dal gruppo formato da R''' e dal radicale etossi, R''' avendo i significati indicati nella rivendicazione 1, isolando il prodotto così ottenuto.

5. Composizioni farmaceutiche contenenti uno o più dei composti di formula (I) secondo la rivendicazione 1, in miscela con un opportuno supporto per la somministrazione orale o parentale.

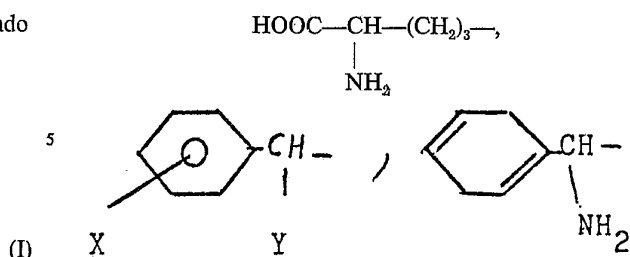
La presente invenzione si riferisce a nuove cefalosporine e ad un processo per la loro preparazione.

Più in particolare essa riguarda 7β-acilamino-7αmetossi-3-piraziniltiometil-3-cefem-4-carbossilati di formula generale:

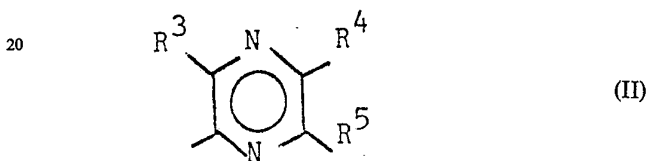


con attività terapeutica,

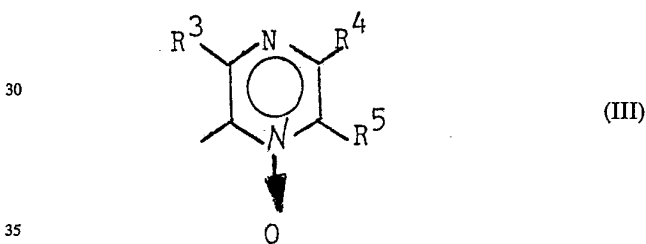
in cui R è idrogeno oppure un gruppo R'''-CO nel quale R''' è scelto dal gruppo formato da cianometil, trifluorometil, fenilmetil, fenossimetil, tienilmetil, tetrazolilmetil e da un radicale avente formula generale scelta dal gruppo costituito da:



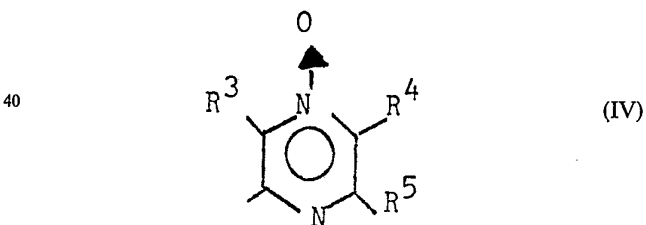
in cui X è scelto dal gruppo formato da idrogeno, alogeno, C₁-C₄ alchile, idrossi, alcossi, amino; Y è scelto dal gruppo costituito dai radicali idrossi, amino, carbossile, solfonico; R' è scelto dal gruppo costituito da idrogeno, pivaloilossimetil, ftalidil, benzidril, tricloroetil, t-butyl, benzil, p-nitrobenzil, p-alogeno-fenacil, trimetilsili; R'' è un radicale pirazinile di formula generale scelta dal gruppo formato da



25



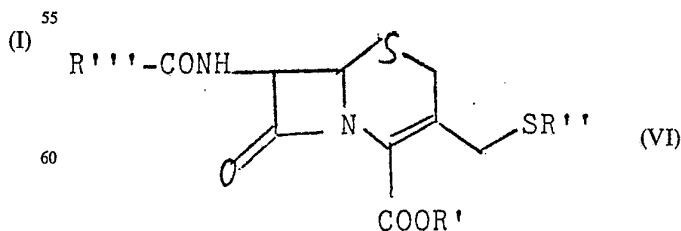
35



45

in cui R₃, R₄, R₅ sono uguali o diversi tra loro e sono scelti dal gruppo costituito da idrogeno, alogeno, C₁-C₄ alchile, ciano, tiociano, carbossi, carbossamido, idrossi, alcossi, mercapto, alchiltio, amino, alchilamino, fenilamino e sali farmaceuticamente accettabili dei composti di formula (I) in cui R' è idrogeno.

Nel brevetto belga No. 854 845 sono state descritte e rivendicate nuove 3-piraziniltiometil-cefalosporine (aventi ampio spettro di attività antibatterica) di struttura.

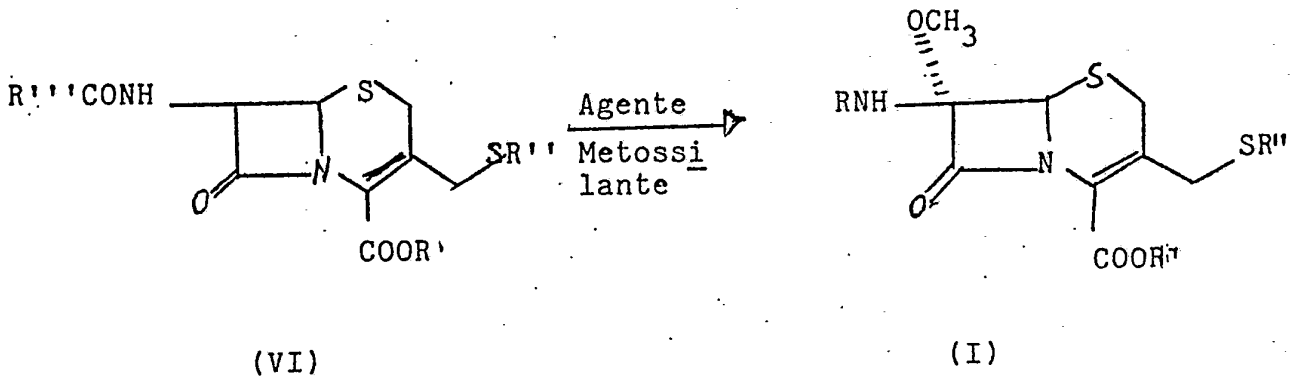


60

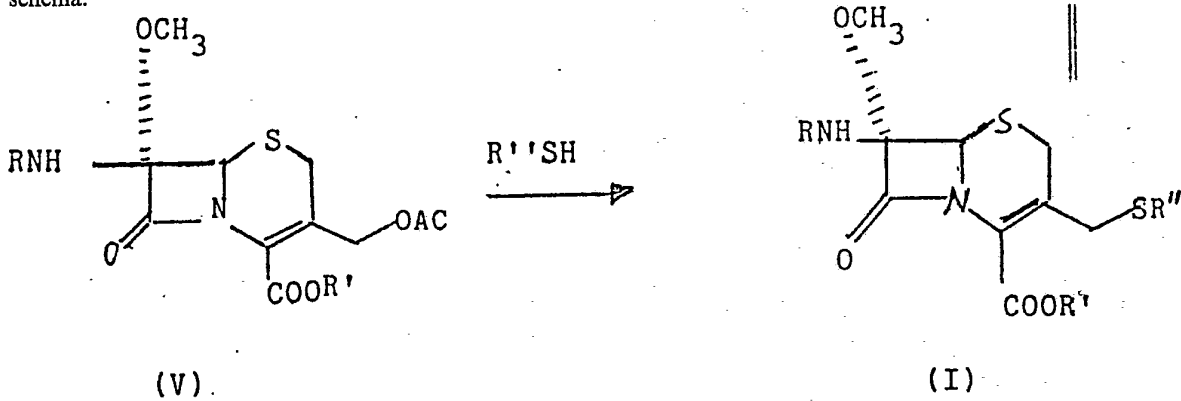
in cui R', R'', ed R''' hanno i significati sopraindicati.

Lo studio di questi prodotti è stato ora esteso ai corrispondenti 7α-metossi derivati, aventi formula generale (I). Essi possono essere preparati facendo reagire un estere delle β-piraziniltiometil-cefalosporine di formula (VI) con un ec-

cesso di litio metilato in tetraidrofurano-metanolo ed agitando poi con t-butile ipoclorito a bassa temperatura (-70° – -80°C) per alcuni minuti, secondo il procedimento descritto da (G.A. Koppel e R.E. Kochler, J.A.C.S., 95, 2403, 1973), in accordo con il seguente schema:

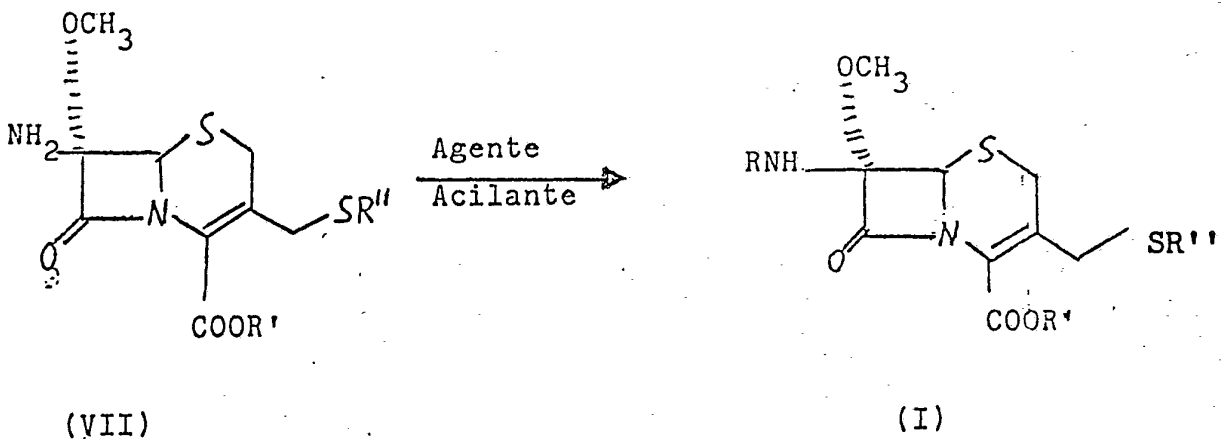


In alternativa, i composti di formula generale, (I) possono essere ottenuti facendo reagire 7 α -metossi-cefalosporine di formula (V) (descritte da L.D. Cama et al., J.A.C.S., 94, 1408, 1972) con le opportune mercapto-pirazine secondo lo schema:



La sostituzione del gruppo acetossi dei composti di formula (V) può essere effettuata secondo il procedimento descritto nel brevetto belga No. 854 845.

Un altro procedimento alternativo per la preparazione di composti di formula (I) è costituito dalla reazione dei 3-piraziniltiometil-7-amino-7 α -metossi-derivati di formula (VII) in cui R' ed R'' hanno i significati sopraindicati, con un opportuno agente acilante come un cloruro acido, un'anidride o azide di un acido oppure un estere attivato come un p-nitro-fenil-estere, secondo il seguente schema:



Gli intermedi (VII), che sono nuovi composti, possono essere preparati facendo reagire i corrispondenti 7-amino-7 α -metossi-cefalosporonati (descritti da H. Yanagisawa et al., *Tetrahedron Letters*, 2705, 1975; W.H.W. Lunn e E.V. Mason, *ibidem*, 1311, 1974) con un'opportunità mercapto-pirazina, secondo il procedimento descritto nel brevetto belga No. 854 845.

I prodotti di formula (I) della presente invenzione, che sono strettamente correlati con le cefamicine (R. Nagarajan et al. *J.A.C.S.* 93, 2308, 1971) mostrano, quando R' è idrogeno, un'elevata resistenza verso enzimi β -lattamasi (come enzimi da *E. cloacae* ed *E. coli*), come pure una buona attività contro batteri gram+ e gram- e sono utili nel trattamento delle malattie infettive. A tale scopo essi possono essere somministrati sia oralmente che per via parenterale come acidi liberi oppure come sali farmaceuticamente accettabili.

Essi sono pure capaci di inibire l'attività della β -lattamasi contro le cefalosporine sensibili ad essa.

In effetti, preparazioni enzimatiche grezze ottenute da *Enterobacter cloacae* e da *Escherichia coli* capaci di idrolizzare 50 ng. di cefalosporine sensibili (cefalosporina C, cefazolina) in 1-3 minuti, sono del tutto inattive se combinate con 25-50 ng dei composti 356/322 e 356/323 come inibitori, anche dopo 30 minuti di incubazione.

Per rendere più chiare le caratteristiche della presente invenzione, vengono dati qui sotto alcuni esempi non limitativi della preparazione delle nuove cefalosporine secondo l'invenzione.

Esempio 1

Acido 77 -(2-tienil)-acetamido-7 -metossi-3-piraziniltio-metil-3-cephem-4-carbossilico. (356-322)

a) Difenilmetil-7-(2-tienil)-acetamido-3-piraziniltiometil-3-cephem-4-carbossilato. Questo composto è stato ottenuto aggiungendo difenildiazometano ad una sospensione dell'acido libero in diclorometano preparata secondo il procedimento descritto nella descrizione del brevetto belga No. 854 845.

N.M.R. (CDCl₃) δ : 3,48 (dd, C₂H₂); 3,80 (S, CH₂-CO); 3,95 e 4,53 (dd, Jgem = 14 Hz, -CH₂-S- esociclico); 4,90 (d, C(6)H); 5,76 (dd, C(7)H); 6,6-8,6 (m, protoni benzidrilici tienilici, fenilici e pirazinilici).

b) Difenilmetil-7 β -(2-tienil)-acetamido-7 α -metossi-3-piraziniltiometil-3-cephem-4-carbossilato.

Ad una soluzione di 700 mg di difenilmetil-7-(2-tienil)-acetamido-3-piraziniltiometil-3-cephem-4-carbossilato in 15 ml di tetraidrofurano raffreddata a -78°C, si aggiunge una soluzione preraffreddata di 106 mg di MeOLi in 10 ml di metanolo.

Dopo un minuto si aggiungono 0,14 ml di ter-butilipoclorito, si raffredda la miscela risultante a 78°C per 15 minuti e quindi si tratta con acido acetico a Na₂S₂O₈. La soluzione viene diluita con acqua ed estratta con acetato d'etile; la fase organica è lavata con una soluzione satura di NaHCO₃ poi con acqua, successivamente è seccata su Na₂SO₄ anidro ed evaporata per dare 720 mg di un solido amorfo giallo.

N.M.R. (CDCl₃) δ : 3,44 (S, largo, C(2) H₂); 3,51 (S, CH₃O); 3,90 (S, largo CH₂-CO); 4,10 e 4,66 (dd, Jgem = 13 Hz, -CH₂-S- esociclico) 5,00 (S, C6H); 6,5-8,5 (m, protoni benzidrilici tienilici, fenilici e pirazinilici). I.R. (CHCl₃): 1785, 1730, 1690 cm⁻¹.

c) Idrolisi dell'etere per dare il composto in oggetto.

Ad una soluzione di 600 mg di difenilmetil-7- β -(2-tienil)-acetamido-7 α -metossi-3-piraziniltiometil-3-cephem-4-carbossilato in 5 ml di 1,2-dicloroetano, si aggiungono a 0°C, 0,600 ml di anisolo e 0,900 ml di acido trifluoroacetico. La miscela viene lasciata a 0°C per 30 minuti e quindi evaporata a temperatura ambiente sotto vuoto. Il residuo è disciolto in etile acetato ed estratto con una soluzione di NaHCO₃.

La fase acquosa viene lavata due volte con acetato d'etile e dopo acidificazione con HCl 2N è estratta con acetato d'etile. La fase organica, lavata molte volte con acqua, è seccata su Na₂SO₄ anidro, dando, dopo evaporazione, 350 mg di un solido amorfo che viene ricristallizzato da etere etilico-diclorometano.

N.M.R. (CDCl₃) δ : 3,40 (S, largo, C(2)H₂ e CH₃O); 3,81 (S, CH₂CO); 4,10-4,60 (m, -CH₂-S- esociclico); 5,01 (SC(6)H); 6,6-7,6 (m, protoni tienilici); 7,8-8,6 (protoni pirazinilici). I.R. (CHCl₃): 1785, 1730, 1700 cm⁻¹.

Esempio 2

Acido 7 β -(2-tienil)-acetamido-7 α -metossi-3-(3-metossi-pirazin-2-iltiometil)-3-cephem-4-carbossilico

a) Operando come descritto nell'esempio 1 si ottiene il seguente intermedio:

Difenilmetil-7-(2-tienil)-acetamido-3-(3-metossi-pirazin-2-iltiometil)-3-cephem-4-carbossilato.
N.M.R. (CDCl₃) δ : 3,46 (dd, C(2)H₂); 3,80 (S, CH₂-CO); 3,93 (S, CH₃O); 3,90 e 4,56 (dd, Jgem = 14 Hz, -CH₂-S- esociclico); 4,90 (d, C(6)H); 5,83 (dd, C(7)H); 6,7-7,9 (m, protoni benzidrilici, tienilici, fenilici e pirazinilici).

b) Usando le stesse condizioni di metossilazione dell'esempio 1, si ottiene il seguente composto:

Difenilmetil-7 β -(2-tienil)-acetamido-7 α -metossi-3-(3-metossipirazin-2-iltiometil)-3-cephem-4-carbossilato.
N.M.R. (CDCl₃) δ : 3,48 (S, largo, C(2)H e C(7)OCH₃); 3,98 (S, OCH₃ aromatico); 3,80 (S, largo, CH₂-CO); 4,06 e 4,63 (dd, Jgem = 12 Hz, CH₂-S- esociclico); 5,00 (S, C(6)H); 6,4-8,1 (m, protoni benzidrilici, tienilici, fenilici e pirazinilici).

c) Idrolizzando l'estere sopra descritto si ottiene il composto in oggetto.

N.M.R. (CDCl₃) δ : 3,44 (S, largo, C(2)H₂ e C(7)OCH₃); 3,80 (S, CH₂-CO); 3,97 (S, OCH₃ aromatico); 5,00 (S, C(6)H); 6,8-8,1 (m, protoni tienilici e pirazinilici).
I.R. (CHCl₃): 1780, 1720, 1700 cm⁻¹.

Esempio 3

Acido 7 β -(2-tienil)-acetamido-7 α -metossi-3-(6-metossi-pirazin-2-iltiometil)-3-cephem-4-carbossilico (356/323)

Una soluzione di 1,0 g di acido 7 β -(2-tienil)-acetamido-7 α -metossi-cefalosporanico [L.D. Cama et al. *J.A.C.S.* 94, 1408 (1972)], 0,360 g di 2-mercapto-6-metossipirazina, 0,400 g di NaHCO₃ in una miscela di 30 ml di acqua-acetone (2:1) viene agitata per 4 ore a riflusso.

L'acetone è allontanato sotto vuoto e la soluzione acquosa è portata a PH 2,0 con HCl 2N raffreddando a 0°-5°C.

Il precipitato grezzo così ottenuto viene raccolto per filtrazione, lavato con acqua e cristallizzato da acetone acquoso per dare cristalli giallini (0,6 g).

N.M.R. (CDCl₃) δ : 3,45 (S, largo, C(2)H₂ ed OCH₃); 3,80 (S, largo, CH₂-CO); 3,98 (S, OCH₃ aromatico); 4,15-4,45 (m, CH₂-S-esociclico); 5,02 (S, C(6)H); 6,85-8-14 (m, protoni tienilici e pirazinilici).

I.R. (CHCl₃): 1780, 1725, 1695 cm⁻¹.