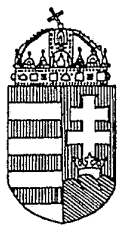


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 122 B

(21) A bejelentés száma: 1893/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 03. 29.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 39 10 093 1989. 03. 29. DE

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 501/46
A 61 K 31/545

(40) A közzététel napja: 1990. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 03. 30. SZKV 92/03

(72) Feltalálók:

dr. Adam, Friedelm, Hofheim/Taunus (DE)
dr. Dürckheimer, Walter, Hattersheim/Main (DE)
dr. Fischer, Gerd, Frankfurt/Main (DE)
dr. Mencke, Burkhard, Holzappel (DE)
dr. Seibert, Gerhard, Darmstadt (DE)
dr. Isert, Dieter, Eschborn (DE)
dr. Klesel, Norbert, Hofheim/Taunus (DE)

(73) Szabadalmas:

Hoechst Ag., Frankfurt/Main (DE)

(54) Eljárás cefem-karbonsav-vegyületek és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

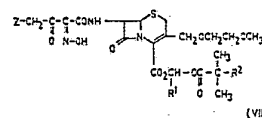
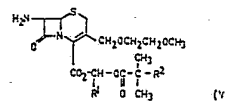
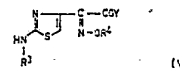
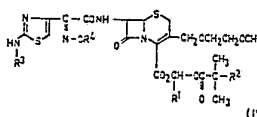
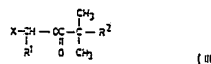
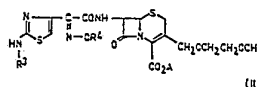
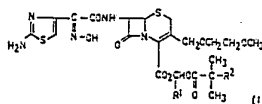
A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű cefem-karbonsav-észterek és fiziológiailag elfogadható sav-addíciós sók – ahol

R¹ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R² jelentése metil- vagy etilcsoport,
és ahol a HO-csoport színhelyzetű –
előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy

- a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R³ jelentése aminovédőcsoport, R⁴ jelentése könnyen lehasítható csoport és A jelentése kation – egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol R¹ és R² jelentése a fenti és X jelentése kilépőcsoport – reagáltatnak (IV) általános képletű észterrel, és az R³ és R⁴ csoportokat ismert módon eltávolítják, vagy
- b) egy (V) általános képletű vegyületet, ahol R³ és R⁴ jelentése a fenti és Y jelentése aktiválócsoport – (VI) általános képletű vegyülettel – ahol R¹ és R² jelentése a fenti – vagy sójával reagáltatnak egy (IV) általános képletű vegyülettel, és az R³ és R⁴ csoportokat ismert módon lehasítják, vagy



c) egy (VII) általános képletű vegyületet, ahol Z jelentése halogénatom és R¹ és R² jelentése a fenti – tiokarbamiddal reagáltatnak, és

kívánt esetben a kapott vegyületeket fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóvá alakítják.

Az (I) általános képletű vegyületek bakteriális fertőzések kezelésére alkalmasak.

A találmány tárgya eljárás cefalosporin-származékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerint új cefalosporin-származékokat állítunk elő, melyek különösen orális alkalmazásra alkalmasak, és előállítjuk a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményeket is. Bár sok széles spektrumú antibakteriális cefalosporint fejlesztettek ki, a legtöbbjük parenterális adagolásra alkalmas, minthogy orális adagolás után, ha egyáltalán ez lehetséges, csaknem kielégítően szívódnak fel. Sok esetben azonban kívánatos orális formában adagolni a páciensnek a nagyhatású antibiotikumokat.

Az eddig ismeretes cefalosporin antibiotikumok nem minden ilyen készítmény iránt állított követelményt elégítenek ki. Gram-pozitív és Gram-negatív kórokozók, különösen staphylococcusok ellen viszonylag gyenge az antibakteriális hatás, és egyidejűleg a felszívódás sem jó a gyomor-bél traktusban.

Bizonyos esetekben sikerült a gyomor-bél traktusban a cefalosporin felszívódását a 4-karboxilcsoport észterezésével fokozni. Minthogy rendszerint önmagában a cefalosporin-észterek nem mutatnak antibiotikus hatást, az észterkomponenst úgy kell megválasztani, hogy az észter a felszívódás után a testben lévő enzimek révén, mint például észterázok révén ismét gyorsan és teljesen cefalosporinná hasadjon, amely szabad karboxilcsoportot tartalmaz. A cefalosporinok enterális felszívódásának mértéke lényegesen függ a cefalosporinok kémiai szerkezetétől, valamint az észterkomponens szerkezetétől. Már kis szerkezeti változások a cefalosporin-alapvázon, vagy az észterkomponensben befolyásolhatják a felszívódást. A megfelelő komponensek megtalálása tisztán empirikus. Így például az amino-tiazolil-cefalosporinok 7β-oldalláncába, mint például a Cefixim 7β-oldalláncába savas szubsztituens bevezetése enterálisan felszívódó vegyülethez vezet, míg semleges oldallancokat tartalmazó vegyületek, mint például a Cefuroxim, csak prodrug-észterek formájában szívódnak fel enterálisan. A dózishatásarány gyakran nem lineáris, és az elért gyógyászati szérumszint nem kielégítő. További észtereket említenek az amino-tiazolil-cefalosporin sorozatból például a 34 536 számú európai szabadalmi leírásban.

Szisztematikusan végrehajtott in vivo kísérletekben különböző állatfajtákon azt találtuk, hogy létezik az orálisan alkalmazható Cef-3-em-4-karbonsav-észterek egy szűk csoportja, amely kielégítő kémiai stabilitással rendelkezik, továbbá kiegyensúlyozott lipid- és vízol-

dékonyság révén a gyomor-bél traktusban gyógyászati-lag jelentős mértékben szívódik fel.

A találmány szerint tehát (I) általános képletű cefem-karbonsav-észtereket állítunk elő fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóikkal együtt, ahol R¹ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R² jelentése metil- vagy etilcsoport, és ahol a HO-csoport színhelyzett.

Fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóként a cefalosporin antibiotikumoknál ismert sók jönnek szóba, ilyen például a hidroklorid, szulfát, maleinát, citrát, acetát vagy formiát. Az előállítás ismert módon történik úgy, hogy a komponenseket vizes vagy szerves oldószerben, vagy megfelelő oldószerelegyenbelytjük.

Az (I) általános képletű vegyületek R¹ metilcsoport jelentése esetén az észterezésben királis centrummal rendelkeznek. A (III) általános képletű racém vegyületek alkalmazásánál az (I) általános képletű cefem-karbonsav-észterek két diasztereomer elegye formájában fordulnak elő, melyek a különálló komponensekké válasszthatók szét ismert módon.

A találmány szerint az (I) általános képletű cefem-karbonsav-észtereket, ahol R¹ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R² jelentése metil- vagy etilcsoport és a HO-csoport színhelyzetben van, és a fiziológiailag elfogadható sóikat úgy állítjuk elő, hogy

- a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R³ jelentése aminóvédőcsoport, R⁴ jelentése könnyen lehasítható csoport és A jelentése kation – egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol R¹ és R² jelentése a fenti és X jelentése kilépőcsoport – reagáltatunk (IV) általános képletű észterrel, és az R³ és R⁴ csoportokat ismert módon eltávolítjuk, vagy
- b) egy (V) általános képletű vegyületet, ahol R³ és R⁴ jelentése a fenti és Y jelentése aktiválócsoport – (VI) általános képletű vegyülettel – ahol R¹ és R² jelentése a fenti – vagy sójával reagáltatunk egy (IV) általános képletű vegyülettel, és az R³ és R⁴ csoportokat ismert módon lehasítjuk, vagy
- c) egy (VII) általános képletű vegyületet, ahol Z jelentése halogénatom és R¹ és R² jelentése a fenti – tiokarbamiddal reagáltatunk, és

kívánt esetben a kapott vegyületeket fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk.

A (II), (IV) és (V) általános képletekben R³ jelentése a peptid- és cefalosporinkémiaiából ismert aminóvédőcsoport, előnyösen formil-, klór-acetil-, bróm-acetil-,

triklór-acetil-, benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil- vagy tritilcsoport, és R^4 jelentése szintén a peptid- és cefalosporinkémiában ismert könnyen lehasítható csoport, előnyösen benzhidril, tritil-, tetrahydro-piranol- vagy 1-metoxi-1-metil-etil-csoport. Különösen előnyös R^3 jelentésénél a tritilcsoport és R^4 jelentésénél a tritil- és 1-metoxi-1-metil-etil-csoport.

A (III) képletben X jelentése az észterezéseknél ismert kilépőcsoport, például klór-, bróm- vagy jódatom, fenil-szulfonil-oxi-, para-toluolszulfonil-oxi- vagy metil-szulfonil-oxi-, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatom, különösen jódatom.

Bázisként, amely a (II) általános képletben az A kation alapjául szolgál, például megnevezhetők a nátrium-hidrogén-karbonát, nátrium-karbonát, kálium-karbonát, adott esetben szubsztituált alkilezett aminbázisok, például trimetil-amin-, trietil-amin-, diizopropil-amin-, etil-diizopropil-amin, N,N-dimetil-anilin-, N,N-dimetil-benzil-amin-, 1,5-diaza-biciklo[4.3.0]non-5-én (DBN), 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU), piridin-, pikolin- vagy 2,6-dimetil-piridin-csoport. Bázisként előnyösen nátrium- vagy kálium-hidrogén-karbonátot, nátrium- vagy kálium-karbonátot, trietil-amint, N,N-anilint, DBN-t vagy DBU-t használunk.

Ha a szabad karbonsavat bázissal reagáltatjuk, akkor (II) általános képletű sókat kapunk, ahol A jelentése kation, például nátrium- vagy káliumion, de lehet magnézium- vagy kalciumion is, vagy adott esetben szubsztituált alkilezett ammóniumion, például ammónium, trimetil-ammónium, trietil-ammónium, tetrabutil-ammónium, diizopropil-ammónium, etil-diizopropil-ammónium, diaza-biciklo[0.3.4]nonénium vagy diaza-biciklo[0.4.5]undecénium. A előnyösen lehet nátrium-, kálium-, trietil-ammónium-, N,N-dimetil-anilinium valamint DBN- vagy DBU-ion.

A (VII) általános képletű vegyületekben Z jelentése halogénatom, előnyösen brómatom vagy klóratom.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját szerves oldószerben, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és szobahőmérséklet között lehet végrehajtani. Oldószerként például ketonokat használhatunk, például acetont vagy metil-etil-ketont, vagy használhatunk N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-acetamidot, N-metil-pirrolidont vagy dimetil-szulfoxidot. Előnyösek a dimetil-formamid, a dimetil-acetamid, az N-metil-pirrolidon és dimetil-szulfoxid. Különösen előnyös a dimetil-formamid.

Az R^3 és R^4 csoportok lehasítását a (IV) általános képletű vegyületekből a peptid- és cefalosporinkémiából ismert módon végezhetjük, például trifluor-ecetsav, híg sósav, előnyösen hangyasav és kevés víz hozzáadásával.

Ha egy (V) általános képletű vegyületet egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, akkor az Y egy karboxicsoporthoz aktiváló csoport, ilyenek ismeretek a peptid- és cefalosporinkémia megfelelő reakcióiból, ilyen például a halogenid, előnyösen klorid, vagy aktiváló észtercsoport reakciója például 1-hidroxi-benzotriazollal vagy vegyes anhidrid reakciója például benzolszulfonsavval vagy toluolszulfonsavval. A kar-

boxilcsoport aktiválása lehetséges az irodalomból ismert módon egy kondenzálószer, például karbodiimid hozzáadásával is.

A (VI) általános képletű vegyületeket vagy önmagukban, vagy sóik, például tozilát, hidroklorid vagy hidrojodidsó formájában alkalmazhatjuk, és előnyös lehet kristályos sók alkalmazása a termék tisztasága szempontjából.

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületek reakcióját szerves oldószerben, például metilén-kloridban, kloroformban, acetonban, metil-etil-ketonban, dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban vagy vízben hajthatjuk végre, de alkalmasak ezen oldószerek elegyei is.

Az acilezési reakciót célszerűen $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ között végezzük, kívánt esetben bázis, például trietil-amin vagy piridin jelenlétében. A bázis hozzáadása arra szolgál, hogy megkösse a kondenzálás során felszabaduló savas komponenst.

A (VII) általános képletű vegyületek gyűrűzárása a tiokarbammiddal ismert módon hajtható végre, például a 134 420 számú európai szabadalmi leírás szerint. Így például $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, szerves oldószerekben, előnyösen aprotikus poláros oldószerekben, például dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, acetonitrilben vagy acetonban sikerül véghezvinni. A (III) általános képletű kiindulási vegyületeket ismert módon állíthatjuk elő úgy, hogy egy a) általános képletű vegyületet, ahol R^2 jelentése a fenti és X' jelentése kilépőcsoport,

$R^1\text{-CHO}$

általános képletű aldehiddel reagáltatunk, ahol R^1 jelentése a fenti. X' bróm- vagy klóratomot jelent. A reakciót célszerűen szerves oldószerben, például halogénezett szénhidrogénben, például metilén-kloridban vagy kloroformban, katalizátor jelenlétében, például cink-klorid vagy alumínium-klorid jelenlétében hajthatjuk végre, célszerűen $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

A (III) általános képletű vegyületeket, ahol X klóratomot jelent, előállíthatjuk úgy is, hogy egy b) általános képletű karbonsavat, ahol R^2 jelentése a fenti, egy c) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^1 jelentése a fenti, és amelynek előállítását megtalálható a Synthetic Communications 14, 857. oldalán, bázis, például nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát, előnyösen nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében. A reakciót $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ – szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük, kétfázisú elegyben. Előnyösen víz és klórozott szénhidrogén, például metilén-klorid vagy kloroform elegyében, fázisátvivő katalizátor, például tributil-ammónium-hidrogén-szulfát jelenlétében.

A (III) általános képletű kiindulási vegyületeket halogéncserével is előállíthatjuk. Így például a (III) általános képletű vegyületet, ahol X jódatomot jelent, megfelelő X helyén klóratomot vagy brómatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyülettel, például jodidsóval, például nátrium-jodiddal reagáltathatjuk.

Az (V) általános képletű kiindulási anyagokat aktivált karboxilcsoporttal irodalomból ismert módon állít-

hatjuk elő, a (VI) képletű vegyületekhez vezető észterezéssel, ugyanezt már leírtuk a (IV) általános képletű észterek előállításánál. A (VII) általános képletű vegyületeket ismert módon állíthatjuk elő. Így például a 134 420 számú európai szabadalmi leírás szerint dike-
5 tént brómmal reagáltatunk, és a kapott közbenső terméket egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, így kapunk egy (d) általános képletű vegyületet, melyet ezt követően nitrozálunk (lásd szintén a 134 420 szá-
10 mű európai szabadalmi leírást) és így (VII) általános képletű vegyületet kapunk.

Az (I) általános képletű cef-3-em-4-karbonsav-észterek számos fizikokémiai és biológiai tulajdonsággal rendelkeznek, melyek ezeket a vegyületeket értékes orálisan alkalmazható cefalosporin antibiotikumokká
15 teszik. Stabil, színtelen és szokásos szerves oldószerekben jól oldódó vegyületek, melyek a bélben felszívódnak, és a szérumban gyorsan (e) képletű antibiotikusan hatékony cefalosporin-származékká hasadnak, és ezáltal kiválóan alkalmasak bakteriális fertőzőes betegsé-
20 gek, például a légutak és az urogenitális traktus betegségeinek kezelésére.

A találmány szerint előállított vegyületeket szokásos gyógyszerkészítmények formájában adagolhatjuk orálisan, ilyenek például a tableta, kapszula, por, szirup vagy szuszpenzió. A dózis függ a páciens korától, a tünetektől és a testtömegétől, valamint a kezelés időtar-
25 tamától. Rendszerint 0,2 g és 5 g napi dózis között változik, előnyösen 0,5 g és 3 g között naponta. A vegyületeket előnyösen felosztott dózisokban adagoljuk, például naponta 2–4-szer, míg egy egyszeri dózis például 50–500 mg hatóanyagot tartalmazhat.

Az orális készítmények tartalmazzák a szokásos hordozókat és/vagy hígítószerkeket, így például a kapszulák vagy tabletták esetében szoba jöhetnek a kötőanyagok, például zselatin, szorbit, polivinil-pirrolidon vagy karboxi-metil-cellulóz, hígítóanyagok, például
30 laktóz, cukor, keményítő, kalcium-foszfát vagy polietilénlikol, csúszást elősegítő szerek, például talkum vagy magnézium-sztearát, és a folyékony készítményeknél például vizes vagy olajos szuszpenziók, szirupok vagy hasonlóan ismert kikészítési formák.

Az alábbi példák a találmány további részletének megvilágítására szolgálnak.

Kiviteli példák

7-[2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav- α -(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter

a) eljárás

1. lépés

7-[2-(2-Tritil-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-tritol-oximino-acetamido]-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav- α -(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter

14 g (14,8 mmól) 7-[2-(2-Tritil-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-tritol-oximino-acetamido]-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav 300 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát 1,07 g (7,7 mmól) káli-
60

um-karbonáttal összekeverjük, és a só feloldódásáig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután jeges fürdőn lehűtjük, és hozzáadunk 4,4 g α -2,2-dimetil-propionsav-jód-etil-észtert. Még 2 óra hosszat 0 °C hőmérsékleten
5 keverjük, majd az oldószert vákuumban lehúzzuk, és ecet-észter és víz között megosztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldatot bepároljuk és a szilárd maradékot kromatografáljuk (SiO₂; toluol/etil-acetát=10+1). 5 g tiszta cím szerinti vegyü-
10 letet kapunk a két diasztereomer elegye formájában.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,12 és 1,13 [9H, s, -C(CH₃)₃], 1,46 [3H, dd, CH(CH₃)], 3,23 [3H, s, OCH₃], 3,4–3,61 (6H, m, S-CH₂ és O-CH₂-OCH₃), 4,2 (2H, d, 3-CH₂), 5,18 (1H, 2 dd, 6-H), 5,83 (1H, dt, 7-H), 6,65 (1H, d, tiazol-H), 6,9 [1H, dq, J=6 Hz, CH(CH₃)], 7,1 (2H, széles s, NH₂), 9,45 (1H, dd, J=6 Hz, NH), 11,27 (1H, s, oxim-H).

A további feldolgozás a 2. lépés szerint történik (lásd alább).

b) eljárás

Előlépés

2-(2-Tritil-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-(1-metil-1-metoxi)-etoxi-imino-ecetsav-p-toluolszulfonsav-anhidrid

6 g (10 mmól) 2-(2-tritol-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-(1-metil-1-metoxi)-etoxi-imino-ecetsav-trietil-ammóniumsó 30 ml acetonnal készített szuszpenziójához 2,1 g (11 mmól) para-toluolszulfonsav-kloridot
25 adunk, és 1,5 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Ezután 40 ml dietil-éterrel elegyítjük, -10 °C-ra lehűtjük és leszívjuk. A terméket még háromszor mossuk 20 ml étérrel és szárítjuk. 10 g terméket kapunk, amely a cím szerinti vegyület és trietil-amino-hidroklorid elegye és további tisztítás nélkül dol-
30 gozzuk fel.

1. lépés

7-[2-(2-Tritil-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-(1-metil-1-metoxi)-etoxi-imino-acetamido]-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav- α -(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter

2 g (7 mmól) 7-amino-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-cef-3-em-4-karbonsavat 20 ml metilén-kloridban szuszpendálunk, és 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 0,7 ml (4,9 mmól) 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént (DBU). Ehhez az oldathoz 1,8 g (7 mmól) α -2,2-dimetil-propionsav-jód-etil-észtert adunk, és az ele-
35 gyet 0 °C hőmérsékleten még 30 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 3,3 g (3,5 mmól), az előlépésben kapott kevert anhidridet, és az oldatot 30 percig szobahőmérsékleten keverjük.

A reakció befejezése után az oldószert vákuumban leszívjuk, és a maradékot ecet-észter és víz között kírázuk. A szerves fázist 1•5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban leszívjuk. A maradékot kromatografáljuk (SiO₂; toluol/ecet-észter=3:1). 2,5 g (40%)
45 kívánt vegyületet kapunk, melyet további jellemzés nélkül használhatunk fel a következő lépésben.

2. lépés

7-[2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav- α -(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter

2,5 g (2,8 mmól), az 1. lépésben kapott vegyületet feloldunk 32 ml hangyasavban, majd 8 ml vízzel elegyítjük. 1 óra keverés után szobahőmérsékleten a keletkezett trifenil-karbinolról az anyagot leszívjuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Ezt követően a nyersterméket ecet-észterben felvesszük, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk és a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és rotációs bepárlón bepároljuk. 1 g (61%) terméket kapunk, melyet feloldunk 5 ml ecet-észterben, és belecsepegtetünk 50 ml diizopropil-étert. 735 mg kívánt cím szerinti vegyületet kapunk a két diasztereomer elegye formájában, amely minden tulajdonságában azonos az a) eljárással kapott vegyülettel.

Analóg módon az 1. példa a) és b) eljárásváltozata alapján a következő vegyületeket állítjuk elő:

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-2,2-dimetil-propanoil-oxi-metil-észter

¹H-NMR (8270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,15 [9H, s, C(CH₃)₃], 3,23 (3H, s, -OCH₃), 3,32–3,65 (6H, m, SCH₂ és -OCH₂CH₂-OCH₃), 4,21 (2H, s, CH₂-OR), 5,2 (1H, d, J=6 Hz, 6-H), 5,77–5,9 (3H, m, 7-H és O-CH₂-OCO-), 6,67 (1H, s, tiazol-H), 7,1 (2H, széles s, NH₂), 9,46 (1H, d, J=8 Hz, NH), 11,3 (1H, széles s, oxim-H).

7-[2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav-2,2-dimetil-butanoil-oxi-metil-észter

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,78 (3H, t, CH₂CH₃), 1,14 [6H, s, (CH₃)₂], 1,55 (2H, q, CH₂CH₃), 3,2 (3H, s, OCH₃), 3,4–3,6 (6H, m, S-CH₂ és -OCH₂CH₂OCH₃), 4,21 (2H, d, 3-CH₂), 5,22 (1H, dd, J=6 Hz, 6-H), 5,8 (3H, m, 7-H és -OCH₂OCO-), 6,66 (1H, d, tiazol-H), 7,1 (2H, széles s, NH₂), 9,45 (1H, d, J=7,5 Hz, NH), 11,3 (1H, széles s, oxim-H).

7-[2-Amino-tiazol-4-il-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav- α -(2,2-dimetil-butanoil-oxi)-etil-észter

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,77 (3H, t, CH₂-CH₃), 1,12 (6H, s, CH₃), 1,50 [5H, dq, CH(CH₃) és CH₂-CH₃], 3,22 (3H, s, OCH₃), 3,4–3,6 (6H, m, S-CH₂ és -OCH₂CH₂OCH₃), 4,2 (2H, d, 3-CH₂), 5,18 (1H, dd, 6-H), 5,81 (1H, dt, 7-H), 6,65 (1H, d, tiazol-H), 6,9 [1H, dq, J=6 Hz, CH(CH₃)], 7,1 (2H, széles s, NH₂), 9,45 (1H, dd, J=6 Hz, NH), 11,3 (1H, s, oxim-H).

c) eljárásváltozat

1. előlépés

7-Amino-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav- α -(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter

2,9 g (10 mmól) 7-amino-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-cef-3-em-4-karbonsavat 35 ml metilén-kloridban szuszpendálunk és 0 °C hőmérsékleten elegyítjük

1,3 ml (8,5 mmól) 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-énnel (DBU). 15 perc keverés után jeges hűtés közben 2,6 g (10 mmól) α -2,2-dimetil-propionsav-jód-etil-észtert csepegtetünk hozzá, és még egy óra hosszat keverjük 0 °C-on. Ezután a kivált csapadékot leszűrjük és az oldatot további izolálás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

2. előlépés

7-(Bróm-acetil-acetamido)-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav- α -(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter

0,75 ml (10 mmól) diketén 50 ml metilén-kloriddal készített oldatához -40 °C hőmérsékleten 0,5 ml (10 mmól) brómot csepegtetünk és 20 percig kevertetjük. Ezután ezen a hőmérsékleten az előző lépésben kapott oldatot hozzácsepegtetjük, és 45 percig dolgozzuk fel. Ehhez bepároljuk, a kicsapódó sötét csapadékot 20 ml ecet-észterben feloldjuk, kevés kovasavgélen keresztül leszűrjük (ciklohexán/ecet-észter=1+1). Az oldószer leszívása után 5,2 g terméket kapunk, amelyet további tisztítás nélkül dolgozunk fel tovább a következő előlépésben.

Vékonyréteg-kromatográfia:

R_f=0,7 (SiO₂; toluol/ecet-észter=2+1).

3. előlépés

7-(2-Bróm-acetil-2-hidroxi-imino-acetamido)-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav- α -(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter

5,2 g 2. előlépésben kapott vegyületet feloldunk 50 ml metilén-kloridban és 18 ml jégcetben, és az oldatot -10 °C-ra lehűtjük és elegyítjük 840 mg (12,3 mmól) nátrium-nitráttal 8 ml vízben. 30 perc múlva szobahőmérsékleten hozzáadunk 750 mg (12,6 mmól) karbamidot és még 30 perc múlva 45 ml vizet. Ezután a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist háromszor mossuk vízzel, egyszer telített nátrium-klorid-oldattal és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer leszívása után az 1. előlépésre vonatkoztatott 44%, azaz 2,7 g kívánt cím szerinti vegyületet kapunk.

Vékonyréteg-kromatográfia:

R_f=0,6 (SiO₂; toluol/ecet-észter=2+1).

7-[2-(2-Amino-tiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido]-3-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-cefem-4-karbonsav- α -(2,2-dimetil-propanoil-oxi)-etil-észter

2,7 g (4,4 mmól) 3. előlépésben kapott vegyületet 30 ml dimetil-acetammiddal készített oldatához 15 °C hőmérsékleten 500 mg tiokarbamidot adunk. 1,5 óra keverés után szobahőmérsékleten 100 ml 3%-os nátrium-hidrogén-karbamat-oldattal elegyítjük, és a keletkező csapadékot leszívjuk, majd 100 ml ecet-észterben felvesszük. Ezt követően a szerves oldatot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban leszívjuk. A maradékot 10 ml ecet-észterben feloldjuk, és az oldatot 75 ml diizopropil-éterbe csepegtetjük. A terméket leszívjuk, szárítjuk. 1,75 g (67%) kívánt cím szerinti vegyületet kapunk a két diasztereomer elegye formájában.

ban, amely azonos az a) és b) eljárásváltozatok szerint kapott termék tulajdonságaival.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

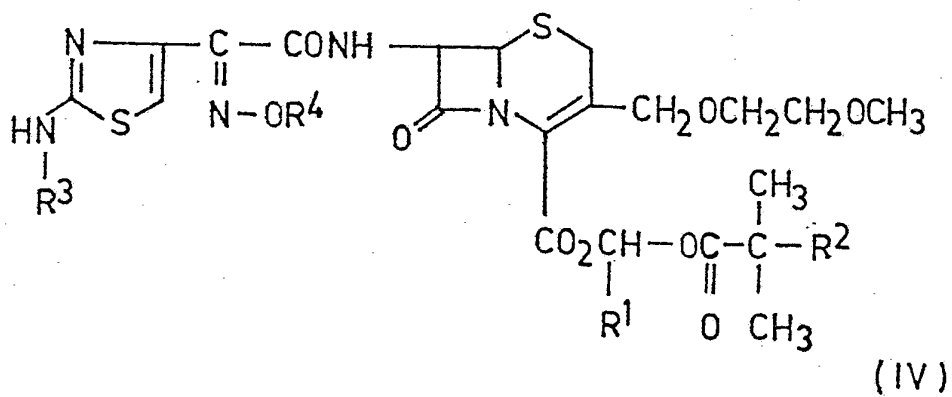
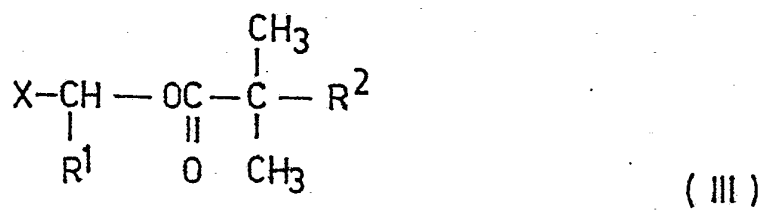
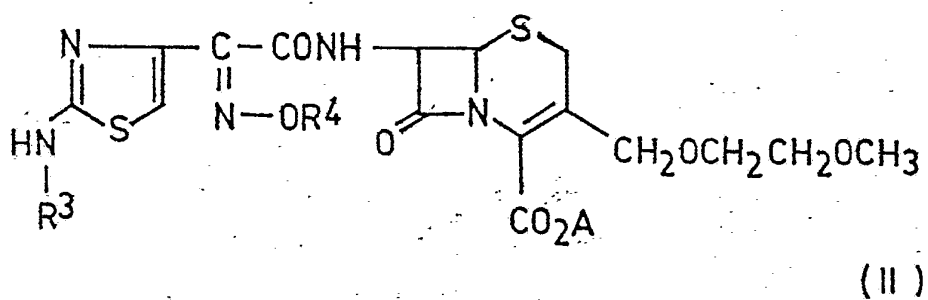
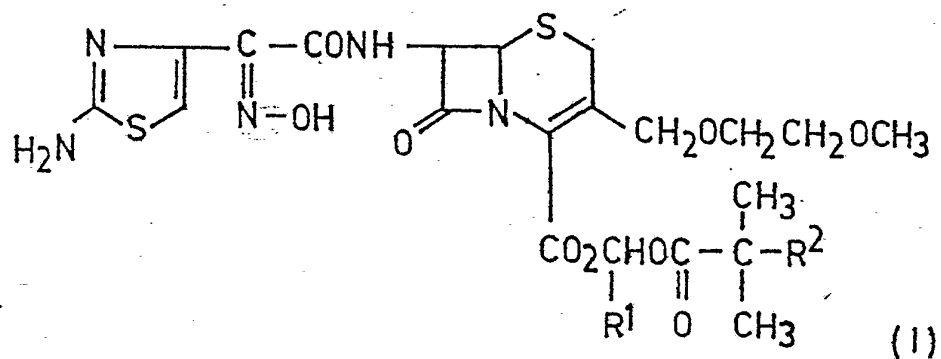
1. Eljárás (I) általános képletű cefem-karbonsav-észterek és fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóik – ahol R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R^2 jelentése metil- vagy etilcsoport, és ahol a HO-csoport színhelyzetű – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

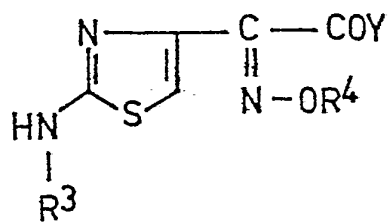
a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R^3 jelentése aminvédőcsoport, R^4 jelentése könnyen lehasítható csoport és A jelentése kation – egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti és X jelentése kilépőcsoport – reagáltatunk (IV) általános képletű észterré, és az R^3 és R^4 csoportokat ismert módon eltávolítjuk, vagy

b) egy (V) általános képletű vegyületet, ahol R^3 és R^4 jelentése a fenti és Y jelentése aktiválócsoport – (VI) általános képletű vegyülettel – ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti – vagy sójával reagáltatunk egy (IV) általános képletű vegyületté, és az R^3 és R^4 csoportokat ismert módon lehasítjuk, vagy

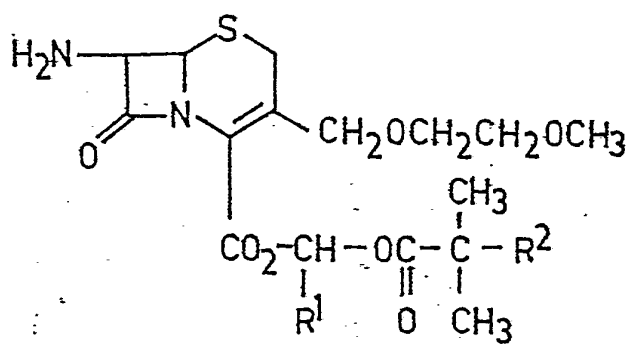
5 c) egy (VII) általános képletű vegyületet, ahol Z jelentése halogénatom és R^1 és R^2 jelentése a fenti – tiokarbamiddal reagáltatunk, és
10 kívánt esetben a kapott vegyületeket fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott – egy fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóját a szokásos gyógyászati lag elfogadható hordozókkal vagy hígítókkal összekeverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

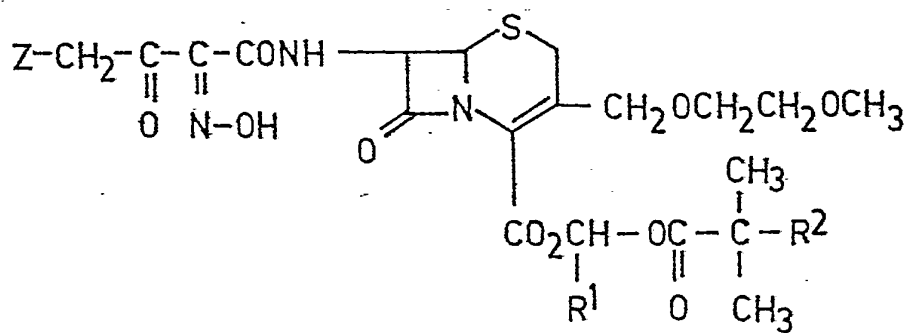




(V)



(VI)



(VII)

