



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195681
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 08 05 74
(21) [PV 4977-77]

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/60
C 07 D 501/04 //
A 61 K 31/545

(40) Zveřejněno 31 05 79

(45) Vydáno 15 03 83

(72)
Autor vynálezu

KAMIYA TAKASHI, TANAKA KUNIHICO,
SAITO YOSHIHISA, KISHIMOTO TEIJI,
YAZAWA HISATOYO, TERAJI TSUTOMU,
TAKAI KEIJI a NAKAI YOSHIHARU, OSAKA [Japonsko]

(73)
Majitel patentu

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., OSAKA [Japonsko]

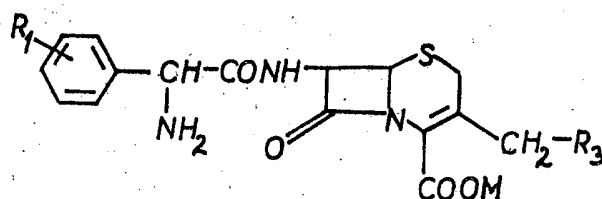
(54) Způsob přípravy derivátů 7-[substituovaný fenylglycinamido]-3-substituovaný-3-cefem-4-karboxylové kyseliny

1

Předložený vynález se týká způsobu přípravy nových derivátů cefalosporanové kyseliny, které vykazují antibakteriální účinek.

2

Deriváty cefalosporanové kyseliny podle vynálezu lze znázornit obecným vzorcem I



(I)

kde

R₁ představuje C₁—C₆ alkansulfonamidoskupinu,

R₃ představuje triazolylthio- nebo thiadiazolylthioskupinu, popřípadě substituovanou C₁—C₆ alkylskupinou a

M představuje atom vodíku nebo netoxický farmaceuticky vhodný kation.

Pod označením „C₁—C₆ alkansulfonamidoskupina“ ve významu R₁ se rozumí mesylamino-, ethansulfonamido-, propansulfonamido,

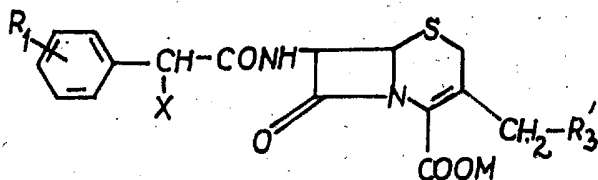
isopropansulfonamido-, butansulfonamido-, isobutansulfonamido-, terc.butansulfonamido-, pentansulfonamido-, hexansulfonamidoskupina apod.

Triazolylthio- nebo thiadiazolylthioskupina je popřípadě substituována C₁—C₆ alkylskupinou jako

methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-,

isobutyl-,
terc.butyl-,
pentyl-,
hexylskupinami apod.

Pod označením „netoxický, farmaceuticky vhodný kation“ ve významu M se rozumí kation alkalického kovu, jako sodíku, draslíku apod.



(II)

kde

R3' představuje C2—C7alkanoylskupinu,

X představuje aminoskupinu, nebo aminoskupinu která je chráněna například benzyloxykarbonyl-, alkoxykarbonyl-, trityl-, nebo alkylidenskupinou, nechá reagovat s thiolem obecného vzorce III,



kde

R3 má shora uvedený význam, nebo s jeho solí alkalického kovu, načež se popřípadě z reakčního produktu odštěpí chránicí skupina aminoskupiny.

Pod označením „chráněná aminoskupina“ ve významu X se rozumí aminoskupina chráněná běžnou chránicí skupinou aminoskupiny. Takovou chránicí skupinou je například

benzyloxykarbonyl-,
substituovaná benzyloxykarbonyl-,
alkoxykarbonyl-,
substituovaná alkoxykarbonyl-,
aralkoxykarbonyl-,
adamantyloxykarbonyl-,
trityl-,
substituovaná fenylthio-,
substituovaná aralkyliden-,
substituovaná alkyliden-,
substituovaná cykloalkylidenskupina
apod.

Pod označením C2—C7 alkanoylskupina“ ve významu R3' v obecném vzorci II se rozumí acetyl-, propionyl-, butyrylskupina apod.

Solí alkalického kovu a thiolu obecného vzorce III může být sodná, draselná sůl apod.

Reakce 7-substituovaný fenylglycinamido-3-alkanoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny II s thiolem III nebo jeho solí alkalického kovu se může provádět v rozpouštědle, jako vodě, acetonu, chloroformu,

Deriváty cefalosporanové kyseliny obecného vzorce I se mohou připravit podle vynálezu tak, že se 7-substituovaný fenylglycinamido-3-alkanoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina obecného vzorce II,

mu, nitrobenzenu, dimethylformamidu, methanolu, dimethylsulfoxidu nebo libovolném jiném organickém rozpouštědle, které je vůči reakci inertní, přednostně v silně polárním rozpouštědle. Hydrofilních rozpouštědel lze používat ve směsi s vodou. Reakce se přednostně provádí v přibližně neutrálním prostředí. Když se sloučeniny obecného vzorce II nebo thiolu obecného vzorce III používá ve volné formě, provádí se reakce přednostně v přítomnosti zásady, jak hydroxidu alkalického kovu, uhličitanu alkalického kovu, hydrogenuhlitanu alkalického kovu, trialkylaminu apod. Reakční teplota není omezujícím faktorem, obvykle se pracuje při teplotě místnosti nebo za zahřívání. Reakční produkt se může z reakční směsi izolovat běžnými způsoby.

Některé z chránicích skupin chráněných aminoskupin, představovaných symbolem X v 7-substituovaných fenylglycinech obecného vzorce II se mohou v průběhu reakce nebo při dostatečném zpracování odštěpit, přičemž přímo vzniknou sloučeniny obecného vzorce I, obsahující ve významu X volnou aminoskupinu.

Když reakční produkt obsahuje chráněnou aminoskupinu, může se chránicí skupina z tohoto produktu popřípadě odštěpit. Přitom se používá vhodných odštěpovacích reakcí, které jsou uvedeny dále. Rovněž tento postup spadá do rozsahu vynálezu.

Reakce, při kterých se odštěpuje chránicí skupina aminoskupiny se mohou provádět běžnými způsoby. Mezi tyto reakce náleží například rozklad kyselinou, katalytická redukce apod. Vhodná reakce se volí podle druhu chránicí skupiny na aminoskupině. Rozklad kyselinou je jedním z nejvýhodnějších způsobů a může se ho používat pro odštěpování substituentů, jako je

benzyloxykarbonyl-,
substituovaná benzyloxykarbonyl-,
alkoxykarbonyl-,
substituovaná alkoxykarbonyl-,
aralkoxykarbonyl-,
adamantyloxykarbonyl-,

trityl-,
substituovaná fenylothio-,
substituovaná aralkylden-,
substituovaná alkyliden-,
substituovaná cykloalkyldenskupina
apod.

Kyselina se při shora uvedené reakci volí v závislosti na druhu chránicí skupiny aminoskupiny. Vhodnými kyselinami jsou kyselina mravenčí, kyselina trifluoroctová apod., které se snadno za sníženého tlaku odpařují. Když se rozklad kyselinou provádí v rozpouštědle, používá se někdy hydrofilních organických rozpouštědel, vody nebo jejich směsí. Katalytické redukce se může použít pro odštěpování chránicích skupin aminoskupiny, jako je benzyloxykarbonyl-, substituovaná benzyloxykarbonyl-, 2-pyridylmethoxykarbonylskupina apod. Vhodným katalyzátorem je paládium, může se však použít i jiných katalyzátorů běžně používaných pro katalytické redukce. Trifluoracetylskupina se může odštěpit působením vody na reakční produkt a halogensubstituovaná alkoxykarbonylskupina s 8-chinolyloxykarbonylskupina se může odštěpovat působením běžného kovu, jako mědi, zinku apod. na reakční produkt.

Reakce, při které se odštěpuje chránicí skupina aminoskupiny se může provádět bez izolace reakčního produktu z reakčního prostředí a bez čištění.

Všechny reakční složky používané v různých postupech spadajících do rozsahu vynálezu jsou obchodně dostupné nebo je lze připravit běžnými způsoby, dobře známými v tomto oboru nebo způsoby, které jsou analogické známým způsobům výroby látek tohoto typu.

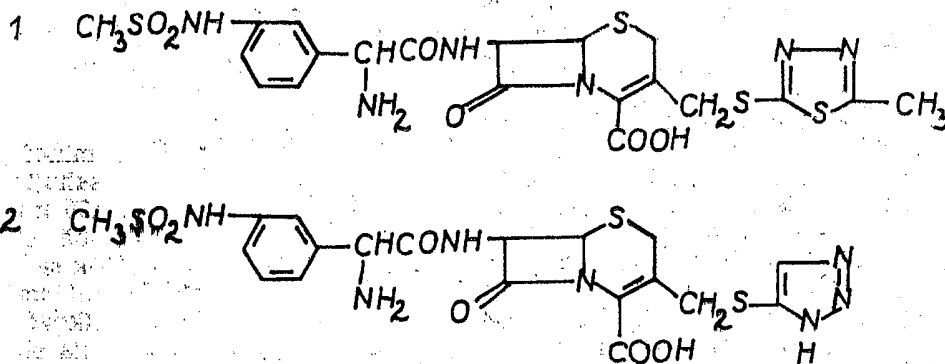
Sraženina, která vznikne během reakce podle vynálezu se oddělí z reakční směsi způsoby běžně používanými k tomuto účelu a výsledný reakční produkt se může podrobit obvyklému čištění, například překrytlování z vhodného rozpouštědla nebo směsí těchto rozpouštědel.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou převést způsoby, které jsou běžné pro výrobu solí z kyselin, na své farmaceuticky vhodné, v podstatě netoxické soli, například reakcí s hydroxidem alkalického kovu, uhličitánem alkalického kovu nebo organickou zásadou. Přednost se dává sodným solím. Přednostně se při přípravě solí postupuje tak, že se kyselina rozpustí v rozpouštědle, ve kterém je sůl nerozpustná a pak se k vzniklému roztoku přidá roztok solitvorné sloučeniny nebo zásady. Přitom se sůl z reakční směsi vysráží.

Sloučeniny podle vynálezu mají vysoký antibakteriální účinek a inhibují růst četných mikroorganismů včetně gram pozitivních a gram negativních bakterií. Minimální inhibiční koncentrace některých sloučenin podle vynálezu in vitro proti vybraným kmenům mikroorganismů je ilustrována následujícím testem antibakteriálního účinku. Test se provádí zředovací metodou (dvojnásobné ředění) na agarových miskách. Drátěným očkem se nabere kultura každého ze zkušebních kmenů v sójovém nálevu s tryptikázou inkubovaného přes noc (10^8 životaschopných buněk v 1 ml). Kultura se umístí na agar z nálevu ze srdce (HI-agar), který obsahuje odstupňovanou koncentraci antibiotik. Minimální inhibiční koncentrace se určuje po 20hodinové inkubaci při 37 °C v $\mu\text{g/ml}$.

Sloučenina
číslo

Vzorec



Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{g/ml}$)

Kmen

Sloučenina číslo

	1	2
Staph. aureus 209-P JC-1	3,13	1,56
B. subtilis ATCC-6633	0,78	0,39
Staph. aureus 277	6,25	0,78
Staph. aureus 278	6,25	3,13

Pro terapeutické podávání se cefalosporinových sloučenin podle vynálezu používá ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeniny podle vynálezu ve směsi s farmaceuticky vhodnými organickými nebo anorganickými pevnými nebo kapalnými excipienty, vhodnými pro orální nebo parenterální podání. Farmaceutické přípravky mohou být v pevné formě, jako kapsle, tablety nebo dražé ve formě kapalné, jako roztoky, suspenze nebo emulze. Je-li to žádoucí, mohou se do shora uvedených přípravků přidávat pomocné látky, stabilizační činidla, smáčedla, emulgátory, tlumiče pH a jiné běžně používané přísady.

I když dávkování závisí rovněž na stáří a stavu pacienta, ukázalo se být pro léčení chorob způsobených bakteriální nákazou jako účinná průměrná jednotková dávka sloučenin podle vynálezu mezi 100, 250 a 500 mg. Obecně lze podávat množství v rozmezí od 10 do asi 1000 mg nebo i množství vyšší.

Následující příklady slouží pro bližší ilustraci vynálezu, rozsah vynálezu však v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

1. Hydrogenuhlčitan sodný (0,86 g) se přidá k míchané suspenzi 7-[D-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3-mesylaminofenyl)glycinamido]cefalosporanové kyseliny (3 g) ve fosforečnanovém pufru o pH 6,4 (130 ml) a pak se k vzniklé směsi přidá aceton (80 ml). K roztoku se přidá 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (0,68 g) a směs se 6 hodin míchá při 60 až 65 °C. Aceton se z výsledné směsi za sníženého tlaku odstraní a zbývající vodná vrstva se promyje etherem. Hodnota pH vodného roztoku se upraví zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na 2 a pak se tento roztok extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a pak se zbaví rozpouštědla za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční činidlo: chloroform). Získá se 7-[D-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3-mesylaminofenyl)glycinamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-2-cefem-4-karboxylová kyselina (1,8 g).

IC

ν (nujol)

(cm^{-1}):

3300, 1780, 1725, 1685, 1670.

2. Takto získaná 7-[D-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3-methylaminofenyl)glycinamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (2,23 g) se rozpustí v kyselině mravenčí (35 ml) a směs se při 18 až 20 °C 4 hodiny míchá. Výsledná směs se koncentruje za sníženého tlaku, produkt se zpracuje na prášek pomocí ethylacetátu a pak se odfiltruje. Získá se 7-[D-2-(3-mesylaminofenyl)glycinamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (1,95 g). Produkt se přidá k acetonu (30 ml) směs se míchá při 15 až 20 °C po dobu jedné hodiny, pak se nechá stát a roztok nad usazeninou se dekantuje. Ke zbytku se přidá aceton (30 ml) a směs se 3 hodiny míchá při 15 až 20 °C. Sraženina se odfiltruje, promyje acetonem a pak etherem. Získá se světle žlutý prášek, který tvoří produkt.

IC

ν (nujol)

(cm^{-1}):

1765, 1690, 1605.

NMR

D₂O—DCI

(ppm):

2,97 (3H, s),

3,01 (3H, s),

3,38, 3,78 (2H, ABq, J = 18 Hz),

4,26, 4,47 (2H, ABq, J = 14 Hz),

5,12 (1H, d, J = 4 Hz),

5,35 (1H, s),

5,71 (1H, d, J = 4 Hz).

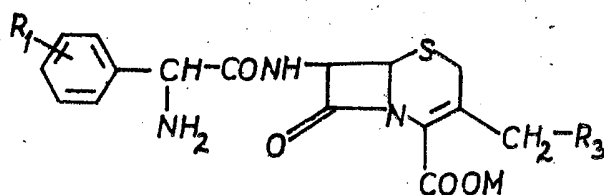
Příklad 2

Analogickým způsobem, jako podle příkladu 1 se připraví 7-[D-2-(3-mesylaminofenyl)glycinamido]-3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina o teplotě tání nad 175 °C (rozklad).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy derivátů 7-[substituovaný fenylglycinamido]-3-substituovaný-3-

-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I,



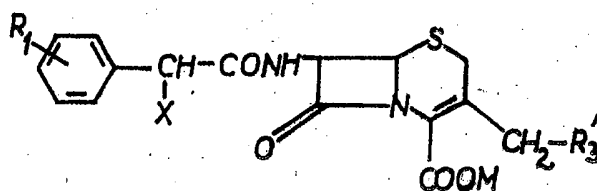
(I)

kde

R₁ představuje C₁—C₆ alkansulfonamidogrupinu,

R₃ představuje triazolylthio- nebo thiadiazolylthioskupinu, popřípadě substituovanou C₁—C₆ alkylskupinou a

M představuje atom vodíku nebo netoxický farmaceuticky vhodný kation, vyznačený tím, že se 7-substituovaný fenylglycinamido-3-alkanoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina obecného vzorce II,



(II)

kde

R₃' představuje C₂—C₇ alkanoyloxyskupinu,

X představuje aminoskupinu, nebo aminoskupinu, která je chráněna například benzyloxykarbonyl-, alkoxykarbonyl-, trityl- nebo alkylidenskupinou a

R₁ a M mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s thiolem obecného vzorce III,

R₃—H

(III)

kde

R₃ má shora uvedený význam, nebo s jeho solí alkalického kovu, načež se popřípadě z reakčního produktu odštěpí ochranní skupina aminoskupiny.