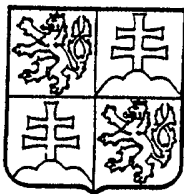


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 04149-91.D

(13) A3

5(51) C 07 D 499/88,
A 61 K 31/43

(22) 30.12.91

(32) 10.06.87

(31) 87/13515

(33) GB

(40) 17.06.92

(71) Farmitalia Carlo Erba S.r.l., Milano, IT

(72) Alpegiani Marco, Milan, I
Franceschi Giovanni, Milan, I
Perrone Ettore, Eoffalora Ticino(Milan,) I
Zarini Franco, Milan, I
Bruna Costantino Della, Rho (Milan), I

(54) Optický čistá /5R, 6S, 1R/konfigurovaná 6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylová kyselina, způsob její přípravy a farmaceutický prostředek, který ji obsahuje

(57) Optický čistá (5R, 6S, 1R/konfigurovaná 6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylová kyselina vzorce I, její farmaceuticky vhodné soli a esterové prodrogy jsou účinným prostředkem proti gram-positivním a gram-negativním bakteriím při potírání nemoci u lidí a savců.

4149-918

č.j.	010682
noše	26. II. 92
URAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	PŘÍL.

Opticky čistá /5R,6S,1'R/konfigurovaná 6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylová kyselina, způsob její přípravy a farmaceutický prostředek, který ji obsahuje

Oblast techniky

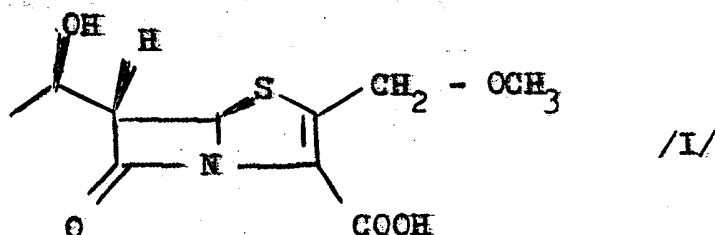
Vynález se týká v podstatě opticky čisté /více než 95% nebo 95%/ /5R,6S,1'R/konfigurované 6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylové kyseliny, která je antibakteriálním činidlem vhodným pro ošetřování lidí i zvířat.

Dosavadní stav techniky

Jsou již známa nejrůznější antibakteriální činidla pro ošetřování lidí i zvířat. Avšak pro úpornost bakteriálních infekcí jsou hledána stále nová a nová antibakteriální činidla pro účinnější boj proti bakteriálním infekcím u lidí i zvířat. Vynález se právě týká takového nového prostředku.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou opticky čisté /5R,6S,1'R/konfigurované 6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylové kyseliny vzorce I

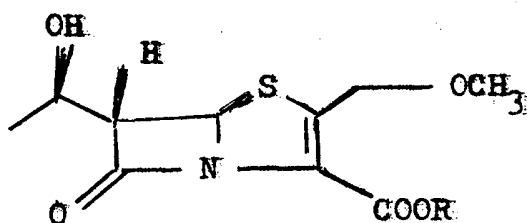


a jejich farmaceuticky vhodné soli a estery. Tyto sloučeniny mohou být účinnou složkou farmaceutických prostředků spolu s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly a jsou pak použitelné jako antibakteriální činidla pro ošetřování infekčních onemocnění lidí i zvířat.

Výrazem opticky čistý nebo v podstatě opticky čistý se zde vždy míní, že produkt v konfiguraci /5R,6S,1'R/ tvoří alespoň 95 % v jakékoliv možné směsi stereoisomerů. Výrazem

"farmaceuticky vhodné soli" se zde vždy míní netoxické soli, připravené převedením karboxylové skupiny na sůl působením organické nebo anorganické zásady. Výraz zahrnuje soli s alkalickými kovy a s kovy alkalických zemin například soli draselné, sodné, hořečnaté a vápenaté a amoniové s amoniakem nebo vhodné organické aminy, jako jsou nižší alkylaminy, například triethylamin, hydroxy nižší alkylaminy, například 2-hydroxyethylamin, bis-/2-hydroxyethylamin nebo tris-/2-hydroxyethylamin, zásadité alifatické estery karboxylových kyselin, například 2-diethylaminoethylester 4-aminobenzoové kyseliny, nižší alkylenaminy, například 1-ethylpiperidin, cykloalkylaminy, například dicyklohexylamin, benzylaminy, například N,N'-dibenzylethylendiamin, dibenzylamin nebo N-benzylfenethylamin nebo báze aminokyselin, například arginin. Obzvláště výhodnými, farmaceuticky vhodnými solemi sloučeniny obecného vzorce I jsou sodné, draselné a argininové soli.

Výrazem "esterové prodrogy" se zde míní estery penem karboxylové kyseliny vzorce I, které se mohou štěpit za fyziologických podmínek, za uvolňování mateřské sloučeniny in vivo. Obzvláště se výraz vztahuje na estery, které se mohou absorbovat z gastrointestinálního traktu po orálním podání a které se pak hydrolyzují v krevním oběhu specifickými serovými esterázami. Výhodné esterové prodrogy mají obecný vzorec II

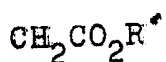


/II/

kde znamená R

- a/ skupinu acyloxymethylovou nebo 1-/acyloxy/ethylovou,
- b/ skupinu benzoyloxymethylovou nebo 1-/benzoyloxy/ethylovou buď nesubstituovanou nebo substituovanou na kruhu volnou, methylovanou nebo acetylovanou hydroxyskupinou nebo aminoskupinou,
- c/ skupinu alkoxykarbonyloxymethylovou nebo 1-/alkoxykarbonyloxy/ethylovou,
- d/ skupinu 3-ftalidylovou,

- e/ skupinu 2-oxo-1,3-dioxolan-4-yllovou, popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v poloze 5,
- f/ skupinu /2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl/methylovou, popřípadě substituovanou skupinou fenylovou nebo alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku v poloze 5,
- g/ skupinu obecného vzorce



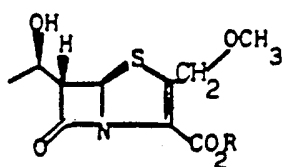
kde znamená

- R* alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem nebo benzylovou skupinu nebo
- h/ skupinu 2-oxotetrahydrofuran-5-yllovou popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v poloze 4.

Při definování symbolu R se podle odstavce a/ míní výrazem "acyl" alkanoylová skupina se 2 až 10 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem nebo cykloalkanoylová skupina se 4 až 8 atomy uhlíku.

Obzvláště výhodnými esterovými prodrogami sloučeniny obecného vzorce I jsou sloučeniny, uvedené v následující tabulce I.

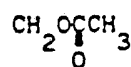
Tabulka I



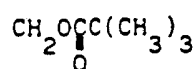
R

Sloučenine

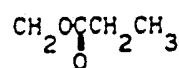
1



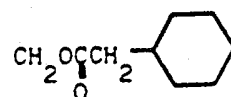
2



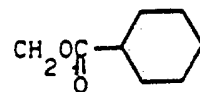
3



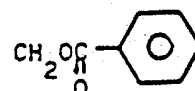
4



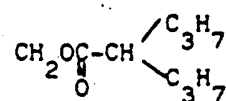
5



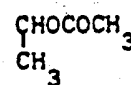
6



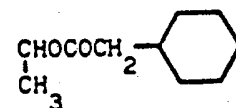
7



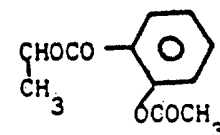
8



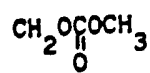
9



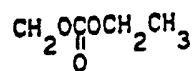
10



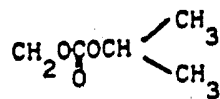
11



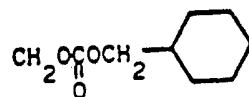
12



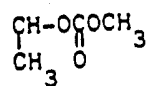
13



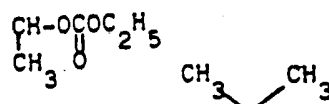
14



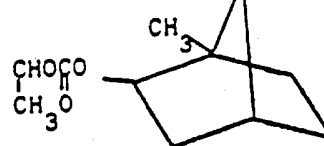
15



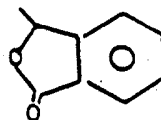
16



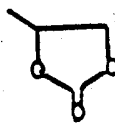
17



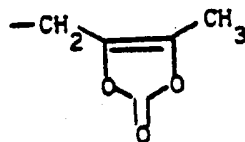
18



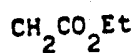
19



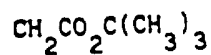
20

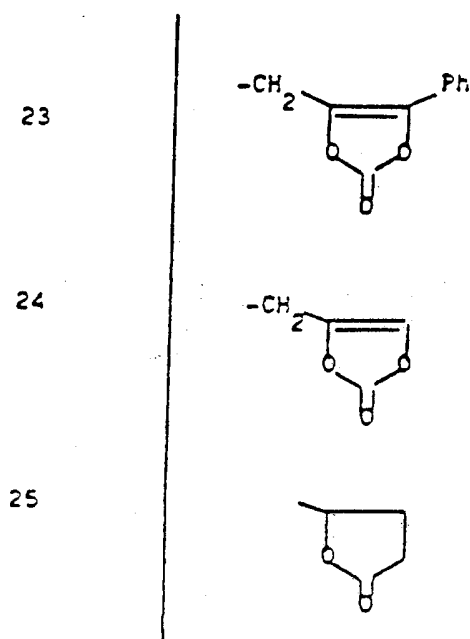


21



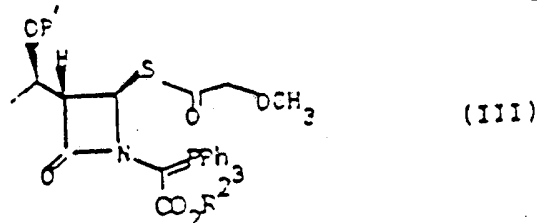
22





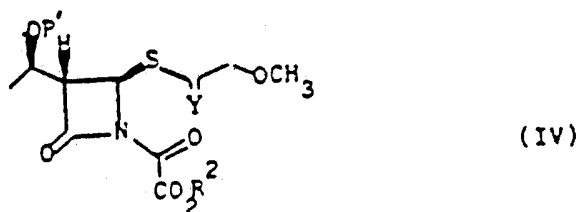
Sloučenina podle vynálezu se může připravovat následujícím způsobem:

i/ cyklizuje se sloučenina obecného vzorce III



kde znamená P' buď atom vodíku nebo P'' , přičemž P'' znamená skupinu chránící hydroxyskupinu a R^2 skupinu R , definovanou u obecného vzorce II nebo skupinu chránící karboxyskupinu,

ii/ cyklizuje se sloučenina obecného vzorce IV



kde znamená P^* a R^2 shora definovanou skupinu a Y atom kyslíku nebo atom síry,

- iii/ popřípadě se odstraní případné chránicí skupiny P^* a R^2 ze získané sloučeniny a popřípadě se převádí získaná sloučenina vzorce I na farmaceuticky vhodnou sůl nebo se získaná sůl převádí na sloučeninu vzorce I nebo na odlišnou farmaceuticky vhodnou sůl nebo se převádí sloučenina vzorce I nebo její sůl na farmaceuticky vhodný ester jakožto prodrogu zpracováním sloučeninou obecného vzorce V

R - X

/V/

kde R má shora uvedený význam a X znamená buď atom chloru, bromu nebo jodu nebo mesyloxyskupinu, trifluormethansulfonyloxyskupinu nebo tosyloxyskupinu.

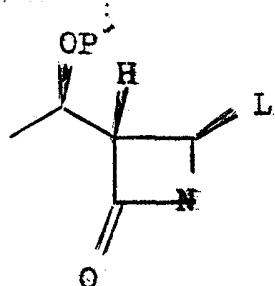
Jakožto vhodné chránicí skupiny P^* pro hydroxylovou skupinu se uvádějí skupina trimethylsilylová, terc.-butylldimethylsilylová, tetrahydropyranylová, allyloxykarbonylová nebo p-nitrobenzyloxykarbonylová. Jestliže se R^2 liší od R, znamená skupinu chránicí karboxyskupinu, zvláště skupinu allylovou, p-nitrobenzylovou nebo p-methoxybenzylovou.

Podmínky pro odštěpování takových chránicích skupin jsou o sobě známy. Cyklizace sloučeniny obecného vzorce III se provádí zahříváním v inertním organickém rozpouštědle, s výhodou v benzenu, toluenu nebo dioxanu při teplotě zpětného toku nebo při teplotě blízké teplotě zpětného toku.

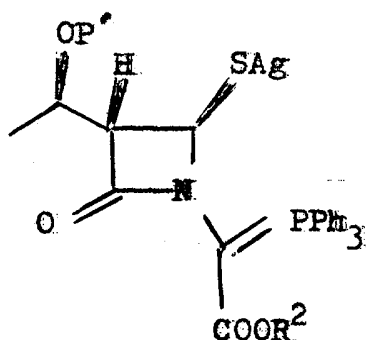
Cyklizace sloučeniny obecného vzorce IV se provádí zpracováním trimethylfosfitem nebo triethylfosfitem v inertním organickém rozpouštědle, jako je chloroform, benzen, toluen, xylen nebo dioxan. Podmínky takové cyklizace, které závisí na tom, zda znamená Y atom kyslíku nebo atom síry, jsou o sobě známy a jsou podrobně popsány v publikaci C. Battistini a kol., Tetrahedron Lett. 25, 2595 /1984/ a A. Yoshida a kol., Chem. Pharm. Bull. 31, 768 /1983/ a v odkazech, uvedených v těchto publikacích. Reakce sloučeniny vzorce I nebo její soli se sloučeninou obecného vzorce V se provádí v inertním organickém rozpouštědle, s výhodou v dimethylforma-

midu, v tetrahydrofuranu, v N-methylpyrrolidonu nebo v dimethylsulfoxidu, při teplotě -10°C až $+40^{\circ}\text{C}$, s výhodou při teplotě 0 až 25°C , popřípadě v přítomnosti zásady, jako je například hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný, triethylamin nebo pyridin.

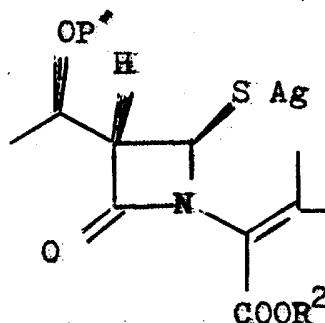
Meziprodukty obecného vzorce III a IV se mohou za použití následujících azetidionových precursorů obecného vzorce VI, VII, VIII



/VI/

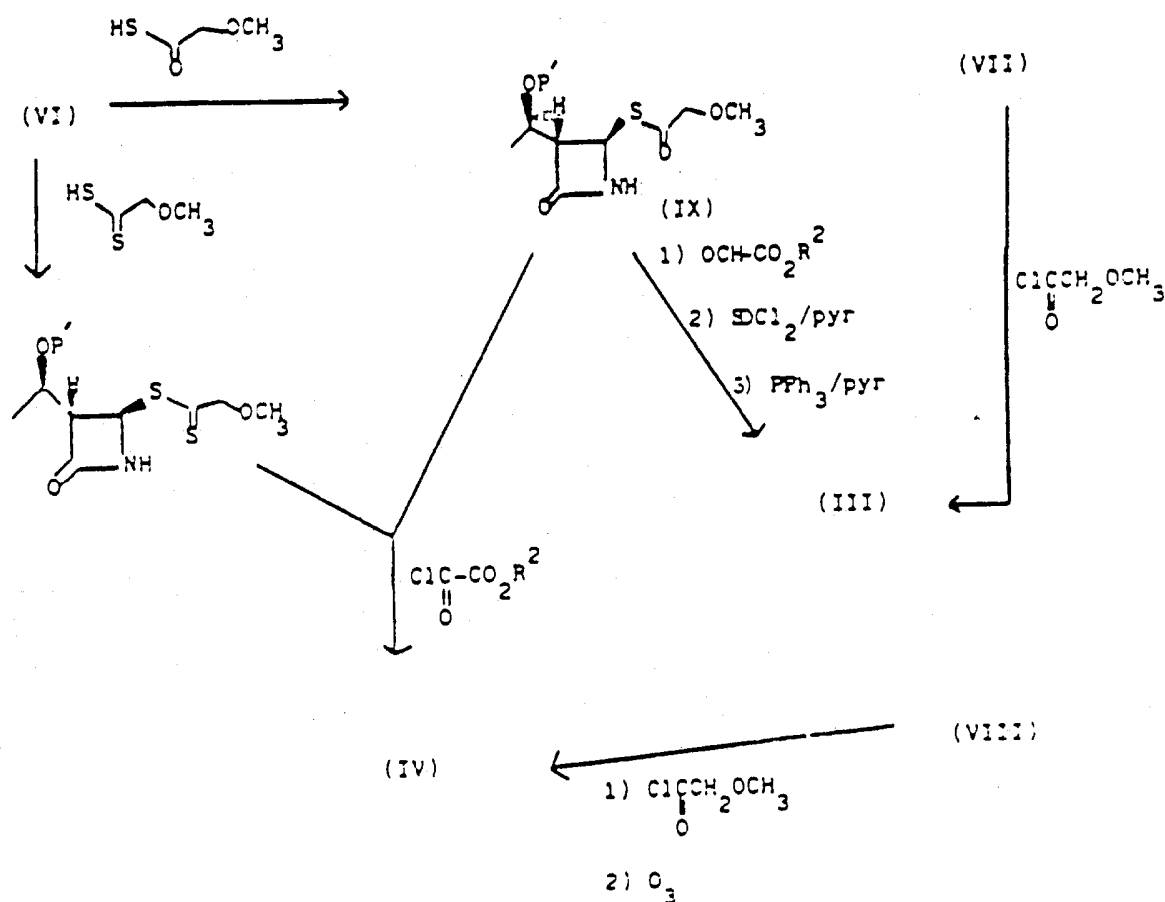


/VII/



/VIII/

kde P^* a R^2 mají shora uvedený význam a kde znamená L uvolňovanou skupinu, s výhodou acetoxyskupinu, benzyloxyskupinu, fenylsulfonylovou skupinu nebo atom chloru, získat o sobě známým způsobem. Tyto způsoby přípravy znázorňuje následující schéma:



Sloučeniny obecného vzorce V, VI, VII, VIII jsou o sobě známy nebo se mohou připravit ze známých sloučenin o sobě známými způsoby.

Sloučenina vzorce I a její farmaceuticky vhodné soli jsou výhodné pro svoji vysokou antibakteriální účinnost proti gram-pozitivním i gram-negativním bakteriím, spojenou s dobrými farmakokinetickými vlastnostmi při podávání lidem i zvířetům, savcům. Se zřetelem na tyto vlastnosti a na zanedbatelnou toxicitu se může dosáhnout excelentního terapeutického indexu při ošetřování infekčních onemocnění způsobených shora uvedenými mikroorganismy.

Zjistilo se, že optická čistota 6-/1'-hydroxyethyl/2-methoxymethylpenem-3-karboxylové kyseliny a jejích derivátů, daná podílem /5R,6S,1'R/konfigurovaného isomeru, obsaženému v isomerní směsi, má významný vliv na účinnosti, šíři spektra a chemoenzymatickou stabilitu produktu. Tak sodná sůl sloučeniny vzorce I, ve srovnání s komplexní směsí racemických stereoisomerů, chráněnou americkým patentovým spisem číslo 4 272437, /připravenou způsobem podle příkladu 36/ vykezuje

in vitro účinnost zvýšenou o faktor 8 až 30 v závislosti na zkoušeném kmenu /tabulka II/. Kromě toho ve srovnání se shora popsanou směsí, čistá sloučenina vzorce I s konfigurací /5R,6S,1'R/, připravená shora popsaným způsobem, vykazuje vyšší stabilitu proti bakteriálním laktamasám a renální dehydropeptidasám a značně zlepšenou chemickou stálost v celém oboru hodnot pH. Tyto poznatky jsou potvrzeny při zkouškách in vivo /tabulka III/; zcela jasně sodná sůl sloučeniny vzorce I vykazuje vynikající účinnost při boji a ošetřování experimentálních infekcí, způsobených gram-positivními a gram-negativními bakteriemi v případě myši za těchto experimentálních podmínek, za kterých směsi podle stavu techniky nevykazují žádnou terapeutickou užitečnou antimikrobiální účinnost.

Při analýze a srovnávání obou produktů se zjistilo, že směsi známé ze stavu techniky obsahují /5R,6S,1'R/ konfigurovaný epimer v tak nepatrném množství, že je NMR těžko zjistitelný. Tento poznatek je v souladu s výsledky uvedenými pro epimerní směs podobného penem, získaného stejnými autory, stejným způsobem: Y. Ueda, A. Martel, J.-P. Daris, B. Belleau a M. Menard, Can. J. Chem. 60, 904, 1982. Jakožto hlavní složka produktu podle vynálezu zjištěn 5,6-cis-1'R racemát, to znamená ekvimolární množství 5R,6R,1'R a 5S,6S,1'S enantiomerů.

Sloučeniny obecného vzorce II, kterými jsou esterové prodrogy sloučeniny vzorce I, mají výhodu velmi příznivé biologické dostupnosti při orálním podání. Jejich zvýšená absorpce v gastrointestinálním traktu, spojená s dobrými farmakokinetickými vlastnostmi sloučeniny vzorce I, uvolňované in vivo, vede k vyšší a značně prodlouženější koncentraci v plasmě ve srovnání s jinými penemesterovými prodrogy, například s nejbližší sloučeninou tohoto typu FCE 22891 /G. Franceschi a kol., J. Antibiotics 36, 938, 1983/. To je zřejmé z tabulky 4, kde je sloučenina číslo 1 a číslo 20 podle vynálezu porovnávána s odpovídající esterovou prodrogou FCE 22101 a zvláště s FCE 22891 a FCE 23761.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků pro humánní a veterinární použití, obsahujících sloučeninu vzorce I,

její farmaceuticky vhodné soli a prodrogové estery.

Pro orální podání se používá tablet nebo želatinových kapslí, které obsahují prodrogový ester, s výhodou volený ze souboru zahrnujícího sloučeniny obecného vzorce II zvláště sloučeninu vzorce II, uvedenou v tabulce I, spolu s ředidly jako je například laktosa, dextrosa, sacharosa, mannitol, sorbitol celulóza a/nebo glycin a s mazadly, jako je například oxid křemičitý, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako je stearát hořečnatý a vápenatý a/nebo polyethylenglykol; Tablety mohou obsahovat také pojidla, jako je například křemičitan hořečnatý hlinitý, škroby, například škrob kukuřičný, pšeničný, rýžový nebo kořene srdečného, želatinu, trgakanth, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu sodnou a/nebo polyvinylpyrrolidon a popřípadě rozptylovací přísady, například škroby, agar, alginovou kyselinu a její soli, například alginát sodný, a/nebo šumivé směsi nebo adsorbenty, barviva, ochucovací prostředky nebo sledidla.

Pro parenterální podání se používá infuzních roztoků, s výhodou isotonických vodných roztoků nebo suspenzí, pokud jsou před podáním připravené například z lyofilizovaných preparátů, které obsahují sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, s výhodou ze souboru zahrnujícího sůl sodnou, draselnou nebo argininovou, které mohou být obsaženy samotné nebo spolu s nosiči, jako je například mannitol.

Takové prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné přísady, jako konzervační přísady, stabilizátory, smědla a/nebo emulgátory, solibilizátory, soli pro řízení osmotického tlaku a/nebo pufrů.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu, které mohou obsahovat popřípadě jiné farmakologicky hodnotné látky, se připravují o sobě známými způsoby, například běžným míšením, rozpouštěním nebo lyofilizací a obsahují přibližně hmotnostně 0,1 až 100 %, zvláště 1 až 50 % a v případě lyofilizátu až 100 % účinné látky. V závislosti na typu infekce a stavu napadeného organismu je denní dávka pro teplokrevné /lidi i zvířata/ o hmotnosti 70 kg 125 mg až přibližně 5 g.

Tabülke II

Antibakteriální účinnost in vitro čisté sloučeniny vzorce I sodné soli a známé stereomerní směsi, připravené podle emerickeho patentového spisu číslo 4 272437, příklad 36

Mikroorganismus	In vitro MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	5R,6S,1'R isomer	stereoisomerní směs
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0,09	0,78
<i>S. aureus</i> 39/2 Pen ⁺	0,09	6,25
<i>S. aureus</i> 2 MR	3,12	>25
<i>S. aureus</i> 2101 MR	3,12	>25
<i>S. aureus</i> 5635 MR	0,19	3,12
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0,09	1,56
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 12384	0,022	0,39
<i>S. salivarius</i> ATCC 9758	0,022	0,19
<i>S. faecalis</i> ATCC 6057	1,56	>25
<i>S. faecalis</i> 55	3,12	>25
<i>S. faecium</i> ATCC 8043	3,12	>25
<i>Escherichia coli</i> K 12	0,39	6,25
<i>E. coli</i> R6K (TEM 1)	0,39	12,5
<i>E. coli</i> RP1 (TEM 2)	0,78	25
<i>E. coli</i> p453 (SHV-1)	0,39	6,25
<i>E. coli</i> R997 (MSK-1)	0,39	6,25
<i>E. coli</i> RGN238 (OXA-1)	0,78	12,5
<i>E. coli</i> R46 (OXA-2)	0,39	12,5
<i>E. coli</i> R57b (OXA-3)	0,39	6,25
<i>E. coli</i> B	0,39	6,25
<i>E. coli</i> B cef. R	0,78	>25
<i>Salmonella typhi</i> ATCC 14028	0,39	6,25
<i>Shigella flexneri</i> ATCC 11836	0,19	1,56

Tabulka II /pokračování/

Klebsiella aerogenes 1522E	0,39	3,12
K. Aerogenes 1082 E cef. R	0,39	6,25
Enterobacter cloacae 1321E	0,39	3,12
E. cloacae P99 cef. R.	0,39	6,25
E. aerogenes F46	0,78	12,5
E. aerogenes 225	0,78	25
Citrobacter freundii ATCC 8090	0,39	3,12
C. freundii 4051 cef. R	6,25	> 25
Serratia marcescens ATCC 2902	6,25	> 25
Acinetobacter calcoaceticus Bg 3	1,56	> 25
A. calcolaceticus N 409	6,25	> 25
Proteus mirabilis FI 7474	0,78	12,5
P. rettgeri ATCC 925	1,56	> 25
P. morgani ATCC 25830	1,56	> 25
P. vulgaris 51	0,39	6,25
Providencia stuartii Bs 60	3,12	> 25
Pseudomonas aeruginosa 2598	> 25	> 25
P. aeruginosa ATCC 19660	> 25	> 25

Tabulka III

Terepeutická účinnost opticky čisté sloučeniny vzorce I, sodné soli e jejího reprezentativního prodrogového esteru /sloučenine 20/ se zřetelem na experimentální infekci myší

Infekce	Terapie po infekci h	ED ₅₀ /mg/kg, kumule- tivní dávka sodná sůl /e/ ester	
S. aureus Smith	2	0,21	—
Escherichia coli G.	0,5 - 1,5 - 6	6,7	13,1

e/ subkutenní podání

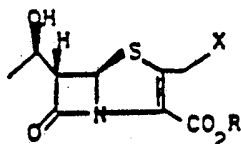
b/ orální podání

Tabulka IV

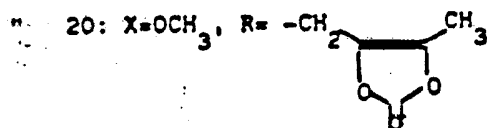
Farmakologické vlastnosti representativních prodrogových esterů sloučeniny vzorce I ve srovnání s odpovídajícími estery FCE 22101

Parametr	Sloučenina (1)			
	Slouče- nina 1	srovnáva- cí (FCE 22891)	Slouče- nina 20	srovnávací (FCE 23761)
AUC i.v. mateřské dro- gy /2/ ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$)	920	307	920	307
AUC prodrogy	763	151	745	85
% orální biolo- gické dostupnosti (3)	83	49	81	27
$t_{1/2}$ os (min) $\left\{ \begin{array}{l} A \\ B \end{array} \right.$	7	6	7 13	9.5

1)



Sloučenina 1: $\text{X}=\text{OCH}_3$, $\text{R}=\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$



Srovnávací sloučenina má $\text{X}=\text{OCONH}_2$

2/ při 20 mg/kg v případě myši

3/ % orální biologické dostupnosti = $\frac{(\text{AUC os})_{\text{prodroga}}}{(\text{AUC iv})_{\text{droga}}} \times 100$

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Allyl-/-5R,6S/-6-/-1/R/-terc.-butyldimethylsilyloxyethyl_7-2-methoxymethylpenem-3-karboxylát

Rozpuatí se /3S,4R/-1-/-1-/allyloxykarbonyl/-1-/trifenylfosforanyliden/methyl_7-3-/-1/R/-terc.-butyldimethylsilyloxyethyl_7-4-/argenthio/azetidin-2-on /727 mg/ v suchém CH_3CN /20 ml/ a zpracovává se methoxyacetylchloridem /110 μl /. Míchá se po dobu 10 minut při reakční teplotě a pak se reakční směs zředí ethylacetátem, zfiltruje se přes celit /obchodní označení/ promyje se 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát solankou. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se zbytek vyjme do toluenu /150 ml/ a udržuje se na teplotě zpětného toku po dobu 90 minut. Roztok se pak zkoncentruje za sníženého tlaku a chromatografuje se /silikagel 230 až 400 mesh, otvor síta 63 až 38 mikrometrů; jakožto eluční činidlo systém cyklohexan - ethylacetát 80/20/, čímž se získá žádaný produkt ve formě žlutavého oleje /360 mg, 87 % teorie/.

IR / CHCl_3 / ν 1785, 1700 cm^{-1}

NMR /90 MHz, CDCl_3 / δ : 0,09 /6H, s/, 0,89 /9H, s/, 1,26 /3H, d, J=6,5 Hz/, 3,39 /3H, s/, 3,67 /1H, dd, J = < 2 a 7 Hz/, 4,23 /1H, m/, 4,5 - 4,8 /4H, m/, 5,0 - 5,5 /2H, m/, 5,56 /1H, d, J < 2 Hz/, 5,55 - 6,05 /1H, m/

Příklad 2

Allyl-/-5R,6S/-6-/-1/R/-hydroxyethyl_7-2-methoxymethylpenem-3-karboxylát

Roztok allyl-/-5R,6S/-6-/-1/R/-terc.-butyldimethylsilyloxyethyl_7-2-methoxymethylpenem-3-karboxylátu /360 mg/ v suchém tetrahydrofuranu /6 ml/ se postupně zpracuje kyselou octovou /0,6 ml/ a trihydrátem tetrabutylamoniumfluoridu /930 mg/ za míchání. Roztok se nechá stát přes noc při tep-

lotě místnosti, pak se zkoncentruje na malý objem a chromatografuje se na silikagelu /za použití jakožto elučního činidla systému cyklohexan/ethylacetát 1/1/, čímž se získá žádaný produkt ve formě bílého prášku /250 mg/.

UV /CHCl₃/ λ max 326 nm

Příklad 3

Allyl-/5R,6S/-6- γ -1/R/hydroxyethyl_7-methoxymethylpenem-3-karboxylát

Roztok /3S,4R/-1- γ -1-/allyloxykarbonyl/-1-/trifenylfosforanylidem/methyl_7-3- γ -1/R/hydroxyethyl_7-4-/argentothio/azetidin-2-onu /6,1 g/ v suchém acetonitrilu /250 ml/ se při teplotě -10 °C zpracovává methoxyacetylchloridem /1,2 ml/, v míchání se pokračuje po dobu 15 minut při teplotě 0 °C. Přidá se ethylacetát a získaná směs se zfiltruje přes celit. Organická fáze se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se. Bleskovou chromatografií zbytku /silikagel 230 až 400 mesh - 63 až 38 mikrometrů, eluční prostředek systém hexan: ethylacetát/ se získá /3S,4R/-1- γ -1-/allyloxykarbonyl/-1-/trifenylfosforanylidem/methyl_7-3- γ -1/R/hydroxyethyl_7-4-/methoxyacetylthio/-azetidin-2-on ve formě žlutavé pěny /4,2 g/. Tento připravený produkt se rozpustí v toluenu /250 ml/ a vaří se pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Zbytek se po ochlazení a po odstranění rozpouštědla čistí chromatografií na silikagelu /eluční prostředek systém cyklohexan : ethylacetát/ a tak se získá žádaný produkt ve formě bílého prášku /2,5 g/.

IR /KBr/ ν 1775, 1705 cm⁻¹

UV /EtOH/ λ max 326 nm

Příklad 4

/5R,6S/-6- γ -1/R/-hydroxyethyl_7-2-methoxymethylpenem-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

Allyl-/5R,6S/-6- Δ^1 /R/hydroxyethyl_7-2-methoxymethylpenem-3-karboxylát /2,5 g/, rozpuštěný v suchém tetrahydrofuranu /60 ml/ se postupně zpracovává natriumethylhexanoátem /1,05 g/, trifenylfosfinem /300 mg/ a tetrakis/trifenylfosfin/-palladiem /0/ /100 mg/. Míchá se ještě po dobu 30 minut, načež TLC monitorování vykazuje, že směs již neobsahuje žádnou výchozí látku. Přidá se diethylether /40 ml/ a sraženina se izoluje odstředěním. Surový materiál se rozpustí v minimálním množství vody a čistí se reverzní fázovou chromatografií /LiChroprep^B RP C-18 Merck, voda a pak systém voda - aceton jakožto eluční činidlo/, se shromáždí produkt obsahující frakce a suší se vymrazováním, čímž se získá žádaný produkt ve formě bílého prášku /1,8 g/.

IR /KBr/ ν 1755, 1600, 1575 cm^{-1}

UV / H_2O / λ max 258 nm / ϵ = 4044/, λ max 306 nm / ϵ = 6076/

NMR /200 MHz, D_2O / δ : 1,30 /3H, d, J=6,3 Hz/, 3,38 /3H, s/, 3,91 /1H, dd, J=1,6 a 6,0 Hz/, 4,25 /1H, m/, 4,48 a 4,79 /2H, dvě d, J=14,0 Hz/, 5,66 /1H, d, J=1,6 Hz/

Příklad 5

Acetoxymethyl-/5R,6S/-6- Δ^1 /R/-hydroxyethyl_7-2-methoxymethylpenem-3-karboxylát

Zpracovává se sodná sůl /5R,6S/-6- Δ^1 /R/hydroxyethyl_7-2-methoxymethylpenem-3-karboxylová kyseliny /258 mg/ v suchém dimethylformamidu /3 ml/ acetoxymethylbromidem /145 mg/ při teplotě 0 °C a pak se míchá po dobu dvou hodin při teplotě místnosti. Směs se rozdělí mezi ethylacetát a 2% roztok vodný hydrogenuhličitenu sodného, organická fáze se promyje dvakrát solankou, pak se vysuší a zkoncentruje ve vakuu. Do surového produktu se přidá diisopropylether, čímž se získá bílá sraženina, které se odfiltruje a usuší, 220 mg.

IR /KBr/ ν 3590, 1780, 1765, 1715, 1580 cm^{-1}

UV / CHCl_3 / λ max 327 nm

NMR /CDCl₃, 90 MHz/ δ : 1,33 /3H, d, J=6,5 Hz/, 2,12 /3H, s/,
2,3 /1H, bs, D₂O/, 3,39 /3H, s/, 3,71
/1H, dd, J=<2 a 6,5 Hz/, 4,17 /1H, m/,
4,47 a 4,73 /2H, dvě d, J=16 Hz/, 5,58
/1H, d, J<2Hz/, 5,82 /2H, centrum ABq/

Příklad 6

/5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl/methyl-/5R,6S/-6- $\bar{1}$ /R/-hydroxyethyl-7-2-methoxymethylpenem-3-karboxylát

Roztok /5R,6S/-6- $\bar{1}$ /R/hydroxyethyl-7-2-methoxymethylpenem-3-karboxylové kyseliny ve formě sodné soli /258 mg/ v suchém dimethylformamidu /3 ml/ se zpracovává /5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl/methylbromidem /180 mg/ a míchá se při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Reakční směs se slije do směsi ethylacetátu a vody, organická fáze se promyje dvakrát vodou, pak se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se zpracuje diisopropyletherem, čímž se získají bílé krystaly /240 mg/.

UV /CHCl₃/ λ max 326 nm

IR /KBr/ ν 3450, 1820, 1780, 1725, 1710 cm⁻¹

NMR /CDCl₃, 90 MHz/ δ : 1,32 /3H, d, 6,5 Hz/, 2,17 /3H, s/,
2,37 /1H, bs, D₂O/, 3,38 /3H, s/,
3,69 /1H, dd, <2 a 6,5 Hz/, 4,20 /1H,
m/, 4,43 a 4,70 /2H, dvě d, J = 16 Hz/,
4,93 /2H, s/, 5,60 /1H, d, J<2 Hz//

Příklad 7

/2-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl/methyl-/5R,6S/-6- $\bar{1}$ /R/-hydroxyethyl-7-2-methoxymethylpenem-3-karboxylát

Stupeň A

Do míchaného roztoku /3S,4R/-3- $\bar{1}$ /R/-trimethylsilyloxyethyl-7-4-methoxyacetylthioazetidín-2-onu /3,3 g/ v suchém toluenu /35 ml/ o teplotě 10 °C se přidá triethylamin /1,8 ml/ a pak po kapkách /5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl/methyloxa-

lylchlorid /2,7 g/ v toluenu /10 ml/. Získaný roztok se míchá po dobu 15 minut při teplotě místnosti, pak se promyje vodou, 5% vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a opět vodou. Po vysušení síranem sodným se organický roztok zkoncentruje na objem 20 ml. Přidá se triethylfosfit /4 ml/ a roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Směs se pak ochladí na teplotu místnosti, potom se promyje třikrát vodou a pak se vysuší síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla a chromatografií zbytku na silikagelu /jakožto elučního prostředku použito systému n-hexan - ethylacetát/ se získá /5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl/methyl-/5R,6S/-6- β -1/R/-trimethylsilyloxyethyl-7-2-methoxymethyl-penem-3-karboxylát ve formě bezbarvého oleje /2,9 g/.

Stupeň B

Shora uvedený produkt se rozpustí v 95% ethanolu /160 ml/ a přidá se kyselina octová /2 ml/. Míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a pak se směs zkoncentruje ve vakuu k suchu. Přidáním diisopropyletheru /50 ml/ se získají bílé krystaly, které se odfiltrují a vysuší /2,0 g/.

UV /CHCl₃/ λ max 326 nm

IR /KBr/ ν 3450, 1820, 1780, 1725, 1710, 1580 cm⁻¹

Průmyslová využitelnost

Opticky čistá /5R,6S,1'R/konfigurovaná 6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylová kyselina, její farmaceuticky vhodné soli a esterové prodrogy je účinným prostředkem proti gram-positivním a gram-negativním bakteriím při ošetřování lidí a savců.

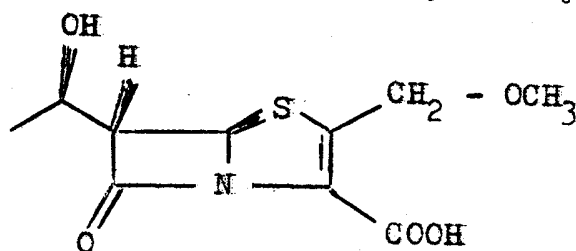
JEK


4449-91D	10682	26. II. 92	DOŠL	URAD. PROVNÁLEZ. A OBJEV
----------	-------	------------	------	--------------------------

P A T E N T O V Ě

N Á - R O K Y

1. Opticky čistá /5R,6S,1'R/konfigurovaná 6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylová kyselina vzorce I



/I/

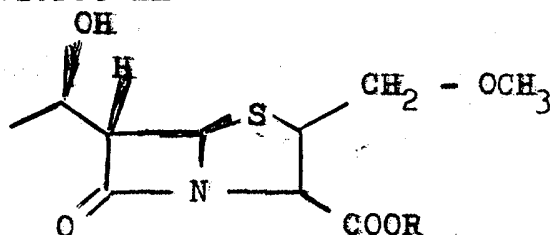
a její farmaceuticky vhodné soli a esterové prodrogy.

2. Opticky čistá /5R,6S,1'R/konfigurovaná 6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylová kyselina podle nároku 1 vzorce I ve formě sodné nebo draselné soli.

3. Opticky čistá /5R,6S,1'R/konfigurovaná 6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylová kyselina podle nároku 1 vzorce I ve formě soli s alkylenaminem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenovém podílu, s alkylaminem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, s benzylaminem, s hydroxyalkylaminem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, ve formě zásaditého alifatického esteru karboxylové kyseliny nebo báze aminokyseliny.

4. Opticky čistá /5R,6S,1'R/konfigurovaná 6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylová kyselina podle nároku 1 vzorce I ve formě argininové soli.

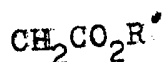
5. Opticky čistá /5R,6S,1'R/konfigurovaná 6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylová kyselina ve formě esteru obecného vzorce II



/II/

kde znamená R

- a/ skupinu acyloxymethylovou nebo 1-/acyloxy/ethylovou,
- b/ skupinu benzoyloxymethylovou nebo 1-/benzoyloxy/ethylovou popřípadě substituovanou v kruhu volnou, methylovanou nebo acetylovanou hydroxyskupinou nebo aminoskupinou,
- c/ skupinu alkoxykarbonyloxymethylovou nebo 1-/alkoxykarbonyloxy/ethylovou,
- d/ skupinu 3-ftalidylovou,
- e/ skupinu 2-oxo-1,3-dioxolan-4-ylovou popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v poloze 5,
- f/ skupinu /2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl/methylovou popřípadě substituovanou skupinou fenylovou nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v poloze 5,
- g/ skupinu obecného vzorce



kde znamená R' alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, nebo

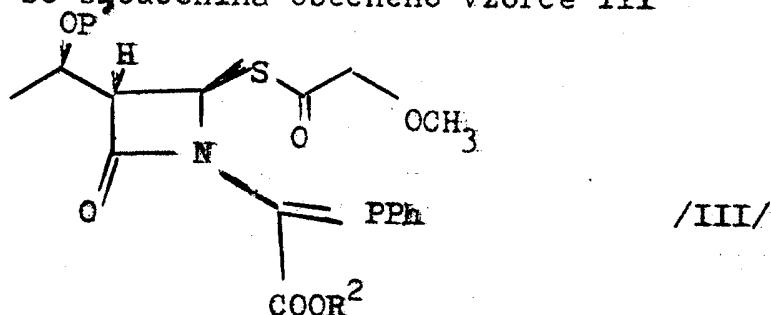
- h/ skupinu 2-oxotetrahydrofuran-5-ylovou popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v poloze 4.

6. Sloučenina podle nároku 5 obecného vzorce II, kde znamená R skupinu pivaloyl^{oxy}methylovou, propionyloxymethylovou, cyklohexylacetoxymethylovou, cyklohexankarboxymethylovou, di-propylacetoxymethylovou, 1-/acetoxy/ethylovou, 1-/cyklohexylacetoxymethylovou, 1-/1-acetylsalicyloxy/ethylovou, methoxykarbonyloxymethylovou, ethoxykarbonyloxymethylovou, isopropoxykarbonyloxymethylovou, cyklohexylmethoxykarbonyloxymethylovou, 1-/methoxykarbonyloxy/ethylovou, 1-/ethoxykarbonyloxy/ethylovou, 1-/bornyloxykarbonyloxy/ethylovou, 3-ftalidylovou, 2-oxo-1,3-dioxolan-4-ylovou, /5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl/methylovou, ethoxykarbonylmethylovou, terc.-butoxykarbonylmethylovou, /5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl/methylovou, /2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl-methylovou nebo 2-oxotetrahydrofuran-5-ylovou.

7. Sloučenina podle nároku 1 vzorce I, kterou je acetoxy-methyl-6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylát nebo /5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl/methyl-6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylát.

8. Způsob přípravy opticky čisté /5R,6S,1'R/konfigurované 6-/1-hydroxyethyl/-2-methoxymethylpenem-3-karboxylové kyseliny podle nároku 1 vzorce I, její farmaceuticky vhodné soli nebo jejího prodrogového esteru, v y z n a č u j í c í s e t í m , že

ii/ cyklizuje se sloučenina obecného vzorce III

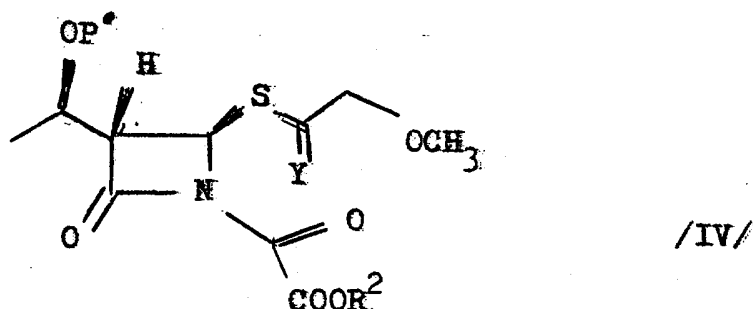


kde znamená

P* buď atom vodíku nebo skupinu P", kde P" znamená skupinu chránící hydroxyskupinu a

R² buď skupinu R, jak uvedeno v nároku 5, nebo skupinu chránící karboxyskupinu, nebo

iii/ se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV



kde P* a R² mají shora uvedený význam a Y znamená atom kyslíku nebo atom síry a

iii/ popřípadě se odstraňují případné chránící skupiny P* a R² ze získané sloučeniny a popřípadě se získaná sloučenina vzorce I převádí na svoji farmaceuticky vhodnou sůl nebo se získaná sůl převádí na sloučeninu vzorce I

nebo se převádí na odlišnou, farmaceuticky vhodnou sůl,
nebo se získaná sloučenina vzorce I nebo její sůl převá-
dí na farmaceuticky vhodnou esterovou prodrogu zpracová-
ním sloučeninou obecného vzorce V

R - X

/V/

kde R má shora uvedený význam a kde znamená X buď atom
chloru, bromu nebo jodu nebo mesyloxyskupinu, tosyloxy-
skupinu nebo trifluormethansulfonyloxyskupinu.

9. Farmaceutický prostředek účinný pro bakteriálním infek-
cím působeným gram-positivními a gram-negativními bakteriemi,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako účinnou
látku sloučeninu podle nároku 1 vzorce I a farmaceuticky vhod-
ný nosič nebo farmaceuticky vhodné ředidlo.

10. Použití sloučeniny vzorce I podle nároku 1 jakožto an-
tibakteriálního činidla.

11. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1 vzorce I,
w y z n a č u j í c í s e t í m , že se v podstatě postu-
puje podle příkladu 1, 2 a 4, příkladu 3 a 4 nebo podle kte-
réhokoliv z příkladů 4 až 7.

JUD.

