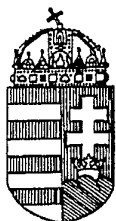


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 271 B

(21) A bejelentés száma: 527/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 02. 02.
(30) Elsőbbségi adatok:
152 777 1988. 02. 05. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/04

A 61 K 31/395

(40) A közzététel napja: 1989. 10. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 12. 30. SZKV 91/12

(72) Feltaláló:

Daugherty, Byron Wade, Indianapolis, Indiana (US)

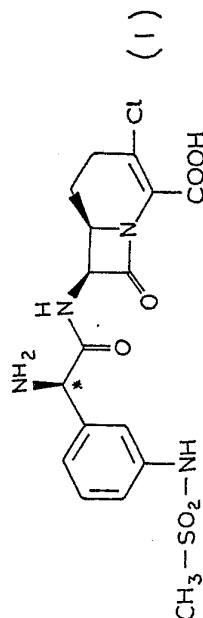
(73) Szabadalmaz:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(54) **Eljárás kristályos 1-karba-1-detia-cefem-szolvátok előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyület kristályos 2,5 hidrátjának előállítására, mely abból áll, hogy az (I) képletű vegyület vizes oldatát fagyasztva szárítjuk és a nyert szilárd anyagot vízből átkristályosítjuk.



HU 204 271 B

A találmány tárgya eljárás egy β -laktám antibiotikum újfajta szolvátjának, közelebbről az 1-karba-cefalosporin új, szokatlan mértékben hidratált, kristályos szolvátjának előállítására.

Az (I) képletű β -laktám antibiotikum hatékony, új, orálisan-aktív antibiotikum. A képlet a csillaggal jelölt helyen az R abszolút sztereokémiai szerkezetet tünteti fel. Az antibiotikumot genetikusan a 4 335 211 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom és a 14 476 számú európai szabadalom írja le. Ezen túlmenően a vegyülettel részletesen foglalkozik a 26 6896 számú európai szabadalmi bejelentés. A rövidség kedvéért, az (I) képletű vegyület anhidridformáját a „LY228238” Lilly sorszámmal fogjuk jelölni.

A találmány szerinti LY228238 szolvát molekulaként 2,5 molekula vizet tart megkötve. A rövidség kedvéért ezt a polihidratot a LY228238-2,5 hidrat („2,5 hidrat”) jelöléssel látjuk el. Ez a hidrat farmakológiai szempontból kedvező. A kristályos „2,5 hidrat” széles relatív nedvességi tartományban stabil (30% – 100% közötti tartományban), különösen abban a tartományban, amelyben előállítják és a kereskedelmi készterméket tárolják (30%-nál). A kristályos 2,5 hidratnak az amorf kiindulási anyaghoz képest jobb a térfogatsűrűsége, ezért könnyebben tölthető a kapszulába.

Az LY228238 kristályos 2,5 hidratjának a Röntgen-diffrakciós jellemzői:

d	I/I ₁
23,86	0,06
14,74	0,12
10,23	0,07
9,46	1,00
6,89	0,09
6,42	0,15
6,30	0,15
5,89	0,21
5,22	0,26
4,88	0,05
4,61	0,12
4,58	0,16
4,40	0,80
4,29	0,84
4,09	0,36
4,01	0,42
3,12	0,10

A fenti adatokat a Cu:Ni $\lambda=1,54056$ Å hullámhosszú besugárzásnál kapjuk. A táblázat „d” adatai adják meg az interplanáris térközt, az I/I₁ adatok pedig a relatív intenzitást. A „2,5 hidrat” fehér mikrokristályos anyag.

Az (I) képletű vegyület lehet ikerion alakjában is, melyre ugyancsak kiterjed a találmány oltalmi köre. A rövidség kedvéért az (I) képletű vegyületet „LY228238”-ként, a találmány szerinti vegyületet „LY228238-2,5 hidrat”-ként, „kristályos 2,5 hidrat”-ként vagy egyszerűen csak „2,5 hidrat”-ként jelöljük.

A „2,5 hidrat” a találmány szerinti vegyület vagy komplex, melyben a hidratációs víz és a LY228238 aránya 2,5:1. Ez az arány a normálisan előforduló nedvességi tartományban állandónak tűnik. A fenti táblázat Röntgen-diffrakciós adataival jellemzett vegyületet egyszerűen 2,5 hidrátként fogjuk jelölni.

A 2,5 hidrátot előállíthatjuk az anhidrátból vagy az alapvegyület más szolvátjaiból, például, ahol a vegyület különféle alkoholokkal szolvált. Az előnyös kiindulási anyag vagy az anhidrát, vagy az LY228238 etanol-szolvátja.

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyület kristályos 2,5 hidratjának előállítására, mely abból áll, hogy az (I) képletű vegyületet tartalmazó vizes oldatot fagyasztva szárítjuk és a nyert szilárd anyagot vízből kristályosítjuk.

A fent megnevezett kiindulási anyagokat először vízben oldjuk, melyhez minimális mennyiségű savat, általában 6 n vagy hígabb sósavat vagy előnyösen ecetsavat adtunk. A találmány szerinti 2,5 hidrat előnyös előállítási módjánál 1%-os vizes ecetsavat alkalmazunk. Miután a feloldódás megtörtént, az oldatot leszűrjük és fagyasztva szárítjuk. A nyert port vízből kristályosítjuk. Egy gramm szilárd anyaghoz 5–20 g, előnyösen 10 g vizet használunk. A kristályosításhoz a legjobb, ha a kezdeti 30–50 °C hőmérsékletű oldatot hagyjuk szobahőmérsékleten (20–30 °C) állni, amíg a kristályosodás teljes nem lesz. A nyert terméket a szokásos módon nyerjük ki, például vákuumszűréssel vagy centrifugálással. Ha szükséges a kristályokat kevés mennyiségű vízzel mossuk és szárítjuk, például tisztított levegőjű fűtőtérben.

Mint már fentebb is említettük, a találmány további tárgya olyan gyógyszerkészítmény, mely az (I) képletű vegyület kristályos 2,5 hidratja, mint hatóanyag mellett gyógyászati szempontból alkalmazható hordozókat, vivő- és adalékanyagokat is tartalmaz. Ezek a gyógyszerkészítmények hatásosan alkalmazhatók melegvérű állatoknál a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok okozta fertőzések ellen.

A szájon át adható készítményekkel (tabletták, kapszulák) kapcsolatban használt „hordozók, vivő- és adalékanyagok” kifejezésen a szokásos adalékanyagokat értjük, azaz vivőanyag lehet például a szirup, akáciamézga, zselatin, szorbit, tragakant, polivinil-pirrolidon (Povidone), metil-cellulóz, etil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, szacharóz és keményítő; töltelékanyag és hordozó, például a kukoricakeményítő, zselatin, laktóz, szacharóz, mikrokristályos cellulóz, kaolin, mannit, dikalcium-foszfát, nátrium-klorid és algininsav; szétesést elősegítő anyag, például a kroszkarmellóz-nátrium, a mikrokristályos cellulóz, kukoricakeményítő, nátrium-keményítő-glikolát, algininsav és a nedvesítőanyagok, mint amilyen a nátrium-lauril-szulfát; síkosítóanyag lehet például a magnézium-sztearát és más fém-sztearát, a sztearinsav, szilikon-folyadék, talkum, viaszok, olajok és a kolloidális szilícium-dioxid; aromásítóként alkalmazhatunk borsosmentát, télizöld-olajat, cseresznye-aromat, stb. Kíváncsok lehet, hogy színezőanyagot is

tegyünk a dozírozott készítményhez egyrészt esztétikai okokból, másrészt a könnyebb azonosíthatóság szempontjából. A tablettákat az ismert eljárásokkal be is vonhatjuk.

Az orálisan alkalmazható gyógyszerkészítmények lehetnek folyékony állapotban is. Ez esetben a készítmény a) vízben vagy olajban készített szuszpenzió, oldat, emulzió vagy szirup; vagy b) olyan száraz por, melyet felhasználás előtt vízzel vagy más alkalmas vivőanyaggal hozunk össze. Az orálisan alkalmazható gyógyszerkészítmények esetében az „alkalmas hordozó-, vivő- és adalékanyagokon” az olyan általánosan használt anyagokat értjük, mint a szuszpendáló közegek, például akácia-mézga, metil-cellulóz, hidroxietil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz, cellulóz nátrium-karboxi-metil-cellulózzal (Avicell), xantam-mézga vagy keményítő; édesítőanyagok, például szacharóz, szirup, glükóz, szacharin, szorbit vagy aszpartám; nedvesítőanyagok, például a nátrium-lauril-szulfát, szilikonolaj, a különféle Pluromic felületaktív anyagok vagy a glicerín; tartósítóanyagok, például metil-, propil- vagy butil-p-hidroxibenzoát vagy a szorbinsav; festékek, ízesítőanyagok és sók, például nátrium-klorid, citromsav, télizöld-olaj, hidrogénezett ricinusolaj, lecitin, alumínium-sztearát stb.

A helyileg alkalmazható készítményekhez felhasználható „alkalmas vivő-, hordozó- és adalékanyagok” például a kenőcsökhöz, krémekhez, borogatóvízhez használt hidrofób vagy hidrophil alapanyagok.

A háziállatoknak az antibiotikumokat tartalmazó állatgyógyászati készítményeket beadhatjuk az eleségükkel vagy az ivóvízben. A hatóanyagot tartalmazhatja továbbá „alkalmas vivő-, hordozó- és adalékanyagokkal” elkészített emulzió belüli készítmény is, melyben a közeget képező anyag hosszú időtartamú vagy gyors hatóanyag-felszabadulást biztosít.

Az LY228238 kristályos 2,5 hidrátot kiszerezhetjük dozírozott formában szeptummal lezárt szájú üvegcseben, műanyag edényben, vagy steril, leolvasztott ampullákban. A kristályos „2,5 hidrát” egységnyi dózisa 100 mg és 10 g között mozoghat. Előnyös dózismennyiség a 200–500 mg.

A kristályos 2,5 hidrát „gyógyászatiilag hatásos mennyisége” testsúly-kilogrammonként 2,5–70 mg. Ez egy felnőtt embernél összesen napi 200 mg – 7 g mennyiséget tesz ki.

A kész kristályos 2,5 hidrát antibiotikumot beadhatjuk napi egyszeri dózisban vagy egy nap több adagba elosztva. A kezelés kiterjedhet hosszabb időtartamra, például néhány napra vagy két-három hétre. A dózisonként beadott mennyiség vagy az alkalmazott összmennyiség több tényezőtől függ, nevezetesen a fertőzés természetétől és súlyosságától, a beteg korától, általános egészségi állapotától, a betegnek, illetve a fertőzést okozó mikroorganizmusoknak az (I) képletű kristályos 2,5 hidrát antibiotikummal szembeni reakciójától.

Az (I) képletű vegyület kiindulási vegyületét úgy állítjuk elő, hogy a (II) általános képletű 7 β -amino-vegyületet („magvegyület”) acilezzük, majd eltávolítjuk a karboxilcsoportot védő R₁ csoportot.

A (II) általános képletű vegyület R₁ csoportja a karboxilcsoportok védelmére általánosan használt valamelyik csoport lehet, előnyösen olyan, amelyik térbelileg nem gátolt. Ilyen csoport lehet például a benzilcsoport vagy egy szubsztituált benzilcsoport, például 4-metoxi-benzil-, 4-nitro-benzil-, 4-metil-benzil-, 3,5-dimetil-benzil-, 4-klór-benzil-csoport; szililcsoport, például trialkil-szilil-csoport trimetil-szilil; vagy halogénnel szubsztituált alkilcsoport, például 2,2,2-triklór-etil-, 2,2,2-tribróm-etil-, 2-jód-etil-csoport. Előnyös észtercsoport a benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport.

A (II) képletű 7 β -amino-vegyület acilezése hasonló módon történik, mint a 6-amino-penicillánsav, a 7-amino-dezacetoxi-cefalosporánsav vagy a 7-amino-cefalosporánsav acilezése. Ennek egyik módja, hogy a 7 β -amino „magvegyületet” savmegkötő jelenlétében egyszerűen egy savkloriddal vagy savbromiddal reagáltatjuk. A savkloridot vagy savbromidot in situ létrehozhatjuk. Egy másik módszer szerint a 7 β -amino-vegyületet a leendő oldalláncot képező szabad savval vagy sójával reagáltatjuk kondenzálószer jelenlétében. Alkalmas kondenzálószer az N,N'-diszubsztituált karbodiimidek, például az N,N'-di(n-propil)-karbodiimid, N,N'-di(izopropil)-karbodiimid, N,N'-dialkil-karbodiimid, N,N'-bisz(p-dimetil-amino-fenil)-karbodiimid, N-etil-N'-(4"-etil-morfolinil)-karbodiimid stb. További alkalmas karbodiimid kondenzálószer szerepelnek például Sheehan 2 938 892 számú és Hofmann és munkatársai 3 065 224 amerikai egyesült államokbeli szabadalmaiban.

Ugyancsak használhatunk kondenzálószerként azolidokat is, például N,N'-karbonil-diimidazolt és N,N'-tio-nil-diimidazolt. A szabad sav vagy sója és a 7 β -amino „magvegyület” reagáltatásához felhasználhatunk dehidratálószerket, például foszfor-oxi-kloridot, alkoxi-acetiléneket és 2-halogén-piridiniumsókát (2-klór-piridinium-metil-jodid, 2-fluor-piridinium-metil-jodid stb.).

Acilezhetünk úgy, hogy az oldalláncot képező szabad karbonsavat vagy megfelelő sóját először aktív észterszármazékká alakítjuk, és ezt használjuk fel a „magvegyület” acilezésére. A szabad savat aktív észterré alakíthatjuk p-nitro-fenollal, 2,4-dinitro-fenollal, triklór-fenollal, pentaklór-fenollal, 2-klór-4,6-dimetoxi-triazénnal, N-klór-szukcinimiddal, N-klór-maleinimiddal, N-klór-ftálimiddal, 1-hidroxil-1H-benzotriazollal vagy 1-hidroxil-6-klór-1H-benzotriazollal. Az aktív észterszármazék lehet kevert savanhidrid is, mely metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, triklór-metil-karbonil- és izo-but-2-il-karbonil-csoportból és a leendő oldalláncot képező karbonsavból áll. A vegyes anhidridet az oldalláncot képező karbonsav acilezésével szintetizáljuk.

A 7 β -amino „magvegyületet” acilezhetjük az oldalláncot képező sav N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidrokinolidin (EEDQ) származékával. Az oldalláncot képező szabad savat és az EEDQ-t semleges, poláris szerves oldószerben reagáltatjuk (például tetrahidrofuranban, acetonitrilben stb.). A nyert EEDQ-származékot in situ használjuk fel az acilezéshez.

A 7 β -amino-vegyület acilezésének további lehetőségei az enzimatisz eljárások. Ilyen módszert írnak le Hadhimoto és munkatársai a 4 335 211 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban (kibocsátva 1982. június 15-én).

Az előnyös acilezési eljárásnál először általában szililezzük a magvegyületet például N,N'-bisz(trimetil-szilil)-karbamiddal dimetil-formamidban. A dimetil-formamid oldatot -45 és -50 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, majd piridint és védett aminocsoportú m-metil-szulfonamido-fenil-glicin savkloridszármazékának hidrokloridsóját adjuk az oldathoz. Az acilezési reakciót 5–6 n sósav hozzáadásával állítjuk le, és a reakciókeveréket leszűrjük. Az acilezett terméket az oldat kémhatásának pH=6 (előnyösen pH=6,1) értékre való beállításával nyerjük ki, a kémhatás beállításához például trietil-amin használva. A keletkezett kristályos anyagot szűréssel kinyerjük.

Az amino- és karboxilcsoport védőcsoportját ismert módon távolítjuk el. Erre megfelelő módszereket például az alábbi munkákban találunk: E. Haslam „Protective groups in organic chemistry”, szerk.: J. G. W. McOmie, Plenum Press, New York, N. Y. 1973, 2. és 5. fejezet; T. W. Green „Protective groups in organic synthesis” John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1981, 5. és 7. fejezet.

A példákban található módszer az amino- és karboxilcsoport védőcsoportjának eltávolítására. Így például az aminocsoport előnyös terc-butoxi-karbonil védőcsoportját trifluor-ecetsavval, a karboxilcsoportot védő p-nitro-benzilcsoportot hidrogénezéssel távolíthatjuk el.

A (II) általános képletű 7 β -amino-1-karba-1-detiacefem-vegyületet a megfelelő 3-hidroxi-vegyületekből az 1. ábrán bemutatott reakciófolyamattal állíthatjuk elő.

Az 1. ábra képletében R₁ jelentése egy karboxilcsoportot védő csoport és A jelentése egy aminocsoportot védő csoport vagy egy R-CO-általános képletű acilcsoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú alkilcsoport, ciano-, karboxil-, halogén-, amino-, 1–4 szénatomszámú alkil-tio- vagy trifluor-metil-tio-csoporttal szubsztituált 1–6 szénatomszámú alkilcsoport, fenilcsoport vagy (IV) általános képletű szubsztituált fenilcsoport – melyen belül a és a' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, védett hidroxilcsoport, 1–4 szénatomszámú alkoxycsoport, 1–4 szénatomszámú alkanol-oxi-csoport, 1–4 szénatomszámú alkilcsoport, 1–4 szénatomszámú alkil-tio-csoport, védett aminocsoport, 1–4 szénatomszámú alkanol-amino-csoport, 1–4 szénatomszámú alkil-szulfonil-amino-csoport, védett karboxilcsoport, karbamoilcsoport, védett hidroxil-metil-csoport, védett amino-metil-csoport vagy védett karboxi-metil-csoport –, (V) általános képletű csoport, ahol a és a' jelentése azonos az előző meghatározásokkal, Z jelentése oxigén- vagy kénatom és m jelentése 0 vagy 1,

R₃-CH₂- általános képletű heteroaril-metil-csoport – ahol R₃ jelentése tienil-, furil-, benzotienil-, benzofuril-, indolil-, triazolil-, tetrazolil-, oxazolil-, tiazolil-, oxa-diazolil-, tia-diazolil-csoport és olyan heteroaril-csoport, mely védett aminocsoporttal, védett hidroxil-

csoporttal, halogénatommal, 1–4 szénatomszámú alkil-csoporttal, 1–4 szénatomszámú alkoxycsoporttal vagy 1–4 szénatomszámú alkil-szulfonil-amino-csoporttal szubsztituált –,

5 R₄-C(Q)H- általános képletű szubsztituált metilcsoport, ahol R₄ jelentése ciklohex-1,4-dienil-csoport, fenilcsoport vagy (IV) általános képletű szubsztituált fenilcsoport, melyen belül a és a' jelentése azonos a fenti meghatározásokkal, vagy R₄ jelentése R₃ csoport, melynek jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal, Q jelentése védett hidroxilcsoport, 1–4 szénatomszámú alkanol-oxi-csoport, védett karboxilcsoport, szulfocsoport vagy védett aminocsoport.

15 Az 1. ábra reakciósorozatának első lépésénél (III → IIIa) a 3-hidroxilcsoport szulfonilezését semleges oldószerben, 0–35 °C hőmérséklettartományban végezzük egy tercier amin jelenlétében. Alkalmassamin például a trietil-amin, tri(n-butil)-amin, piridin, terc-butil-dietil-amin, di(izopropil)-etil-amin stb.

20 Előnyösek a gátolt trialkil-aminok. Az acilezőszer lehet trifluor-metánszulfonsavanhidrid, trifluor-metánszulfonil-klorid vagy a trifluor-metánszulfonsavnak más alkalmas savszármazéka. A reakciónál használt semleges oldószer lehet valamely halogénezett szénhidrogén – kloroform, metil-klorid, triklór-etán stb. –, éter, például tetrahidrofuran; észter, például etil-ecetát; vagy más közömbös oldószer, például acetonitril.

A (IIIa) általános képletű észtert valamely szokásos kinyerési módszerrel, például extrahálással eltávolítjuk a reakcióelegyből.

Az acilezési reakció alatt mindazokat az R csoportokat, melyek acileződésre képesek, védeni kell. Így például az aminocsoport-szubsztituenseket a szokásos védőcsoportokkal védjük, hogy megakadályozzuk a kívánt szulfonilezéssel együtt lejátszódható amidképződést.

A második, klórozási reakciónál (IIIa → IIa) lítium-kloridot alkalmazunk megfelelő oldószerben, 60–95 °C hőmérsékleten.

40 A klórozási reakciónak alkalmas aprotikus oldószere a dimetil-formamid, dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidon, acetonitril és hasonló. Előnyös oldószer a dimetil-formamid.

45 A reakciót előnyösen 75–85 °C hőmérsékleten hajtjuk végre feleslegben alkalmazott lítium-kloriddal.

A karboxilcsoport védelmére előnyös R₂ csoport a benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport.

A nyert 3-klór-1-karba-3-cefem-észter kinyerésére a szokásos módszereket használjuk, a terméket kromatográfiával tisztítjuk.

Miként az első reakciólépésben, a klórozásos lépésnél is kívánatos a kiindulási anyag bármelyik aminocsoportját védeni. Egy példát említve a reakcióra, a benzil-(7 β -fenoxi-acetil-amino-3-trifluor-metil-szulfonil-oxi-1-karba-1-detiacefem-4-karboxilát)-ot dimetil-formamidban oldjuk, 3–4-szeres mólfeleslegben lítium-kloridot adunk hozzá. Az oldatot 5–6 órán át kevertjük 80 °C hőmérsékleten. A reakció előrehaladtát 60 kromatográfiás módszerrel követjük nyomon időnként

kevés mintát véve a reakcióelegyből. Amikor a reakció teljes, a reakcióelegyet vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel hígítjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A benzil-(7 β -fenoxi-acetil-amino-3-klór-1-karba-1-detiacefem-4-karboxilát) nyerstermékét kromatográfiával – például szilikagélén – tisztítjuk.

A reakciófolyamat végső lépése vagy az aminocsoport védőcsoportjának eltávolítása vagy az „A'-NH”-csoport amidocsoportjának a lehasítása (IIa $\rightarrow$ II) valamelyik jól ismert módszer alkalmazásával. Az aminocsoportot védő csoport eltávolítására módszert az acilezésre és az azt követő védőcsoport eltávolítására fent említett irodalmi hivatkozásokban találunk.

David A. Evans és munkatársai 4 673 737 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmának leírásában (kibocsátva 1987. június 16-án) szintén szerepel a folyamatára első lépése, vagyis a 3-hidroxi-vegyület (III képlet) 3-klór-vegyületté (IIa) való átalakítása.

A 7-(amido)-oldallánc amidkötésének hasítása ugyancsak jól ismert módszerrel elvégezhető. Az egyik ilyen módszer, amely M. Stamper és munkatársai 3 507 862 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmának leírásában (kibocsátva 1970. április 21-én) szerepel, nitrozil-kloridot alkalmaz. Egy másik módszer foszfor-pentakloridot használ bázis (előnyösen nitrogén-bázis) jelenlétében. Ez utóbbi módszerre például az alábbi helyeken találunk leírást: R. Chauvette, 3 549 628 számú (1970. december 22-én), B. Fechtig és munkatársai 3 697 515 (1972. október 10.) és L. Hatfield 3 868 368 számú (1975. február 25.) amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban.

A fent említett foszfor-pentakloridos módszer javított változata trifenil-foszfít-klorid-reagenst alkalmaz. A módszer L. Hatfield és munkatársai 4 211 702 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmának leírásában (1980. július 8.) szerepel. Két-három ekvivalensnyi feleslegben alkalmazva ezt a reagenst, felhasználható a 7-amido-csoport lehasítására és a 3-enol-1-karba-1-detiacefem [például a (III) általános képletű vegyület] analógok 3-hidroxi-csoportjának klórozására az L. Hatfield és munkatársai 4 226 986 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmának leírásában (1980. október 7.) leírt körülmények között.

A (II) általános képletű 7-amino-vegyületek előállításának egy másik módszerével foglalkozik T. Hirata és munkatársai 2 041 923A számú brit szabadalmi bejelentése és ennek megfelelői (például a 14 475 számú európai szabadalom). Ennek értelmében általában fenil-tiolat adnak a 7-azido-3-hidroxi-1-karba-1-detiacefem-4-karboxilát-vegyülethez. A nyert 3-tio-3,4-helyen telített vegyületet a megfelelő 3-szulfoxid-származékká oxidálják, ezt klórozzák és a keletkezett 3-szulfoxid-3-(klór-metil-szulfoniloxi)-vegyületet bázissal kezelik, hogy a szulfoxidot eliminálva hozzájussanak a 3-klór-3-cefem-termékhez.

Az 1. folyamatára (III) általános képletű kiindulási termékét D. A. Evans és munkatársai 3 665 171 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmában (közvetve 1987. május 12-én) leírtak szerint állítjuk elő. A (IIIa) általános képletű analógok szerepelnek a 4 673

737 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmában is.

Az elmondottak szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. A példák kizárólag szemléltető jellegűek, a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

A példák NMR-adatainál használt rövidítések: s=singulett, d=dublett, dd a dublett dublettje, t=triplett, q=kvartett, m=multiplt, DMSO-d₆=dimetil-szulfoxid, melyben valamennyi proton deutériummal van helyettesítve.

Az NMR-spektrumokat a következő készülékeken vettük fel: Varian Associates EN-390, 90 MHz; Jeol FX-90Q, 90 MHz; Bruker Corporation 270 MHz vagy 500 MHz; General Electric QE-300, 300 MHz. A kémiai eltolódást delta-értékben adjuk meg (parts per million a tetrametil-szilán jelétől lefelé).

1. példa

Az m-(metil-szulfonil-amino)-benzaldehyd előállításához 10,0 mól (1210 g) m-amino-benzaldehyd-poli-mert, 12 000 ml tetrahydrofuránt és 495 ml vizet egy éjszakán át kevertetünk szobahőmérsékleten. A nyert szuszpenziót 5–10 °C közötti hőmérsékletre hűtjük és hozzáadunk 20 mól (1580 g) piridint. Cseppenként 20 mól (2290 g) metil-szulfonil-kloridot adunk a 10 °C hőmérsékleten tartott reakciókeverékhez, majd egy éjszakán át kevertetjük jeges fürdőben, miközben a hőmérséklete 15–20 °C-ra emelkedik. Csökkentett nyomáson eltávolítjuk a tetrahydrofuránt és a maradékhoz hozzáadunk 6 liter 1 n sósavat. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 8 órán át. A narancssárga, szemcsés anyagot szűréssel kinyerjük, 6 liter vízzel mossuk és 48 órán át 40 °C hőmérsékleten szárítjuk 1833 g terméket nyerve. Ebből 940 g-ot etil-acetátban átkristályosítunk, mely aktív szénen és nátrium-karbonátot is tartalmaz. Az oldatból nyert két kristálygeneráció: 874 g m-(metil-szulfonil-amino)-benzaldehyd.

NMR (360 MHz, DMSO-d₆): delta 3,05 (s, 3), 7,5–7,9 (m, 4), 9,9 (s, 1), 10,1 (s, 1).

2. példa

A D,L-2-(amino)-2-[m-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-acetonitril előállításához 10 °C hőmérsékletre hűtünk 43 ml tömény ammónium-hidroxidot és hozzáadunk 110 mmól (5,4 g) nátrium-cianidot, 102 mmól (5,5 g) ammónium-kloridot és 50 mmól (10,0 g) m-(metil-szulfonil-amino)-benzaldehydet. Az oldatot 4 órán át kevertetjük 10–15 °C hőmérsékleten. Csökkentett nyomáson és 15 °C hőmérsékleten eltávolítjuk az ammónia feleslegét. A maradék kémhatását pH=7,0 értékre állítjuk be tömény sósavval. Az oldatot hatszor etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, sóoldattal kétszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk, 10,6 g D,L-2-(amino)-2-[m-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-acetonitrilt kapva barna olaj alakjában (94%).

NMR (DMSO-d₆, 90 MHz): delta 3,0 (s, 3), 5,0 (s, 1), 7,2–7,6 (m, 4).

3. példa

A 2-(R)-2-(amino)-2-[m-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-acetonitril-L-borostyánkősav-só-ecetsav-szolvát előállításához 55 mmól (8,25 g) L-(+)-borostyánkősavat hozzáadunk 90%-os ecetsavhoz és melegítjük az oldódás elősegítéséhez. Az oldatot hozzáadjuk 47 mmól (10,6 g) D,L-2-(amino)-2-[m-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-acetonitrilhez és az oldatot hagyjuk, hogy lassan lehűljön. 25 ml etil-acetátot adunk lassan az oldathoz, a csapadékos oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük egy éjszakán át, majd a csapadékot szűrővel kinyerjük. A csapadékot ecetsavval és etil-acetáttal mossuk, 36 °C hőmérsékleten, csökkentett nyomáson szárítjuk, 5 g 2-(R)-2-(amino)-2-[m-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-acetonitril-L-borostyánkősav-só-ecetsav-szolvátot nyerve (49%).

NMR (D₂O/DCI, 90 MHz): delta 2,1 (s, 1), 3,2 (s, 3), 4,8 (s, 1), 5,8 (s, 1), 7,3–7,7 (m, 4).

[α]_D²⁵ = +27,66° (1 n sósav, c=1).

4. példa

A 2-(R)-2-amino-2-[m-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-ecetsav-hidrokloridsó előállításához 48 mmól (18 g) 2-(R)-2-(amino)-2-[m-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-acetonitril-L-borostyánkősav-só-ecetsav-szolvátot 200 ml 6 n sósavban forralunk visszafolyatós hűtő alatt 6 órán keresztül. Csökkentett nyomáson eltávolítjuk a sósav feleslegét, aktív szénen adunk az oldathoz és megsűrítjük. A szűrlet kémhatását pH=5,0 értékre állítjuk be 5 n nátrium-hidroxid-oldattal. A szűrletet in situ használjuk fel az 5. példához.

5. példa

A 2-(R)-2-[N-(terc-butoxi-karbonil-amino)]-2-[m-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-ecetsav előállításához a 4. példában nyert oldat kémhatását pH=9 értékre állítjuk be 5 n nátrium-hidroxid-oldattal. 300 ml tetrahydrofuránt, majd 72 mmól (15,7 g) di(terc-butyl-dikarbonát)-ot adunk hozzá, és az oldat kémhatását újra beállítjuk pH=9,0 értékre 5 n nátrium-hidroxid-oldattal. Az oldatot 48 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, majd csökkentett nyomáson eltávolítjuk a tetrahydrofuránt. A nyert koncentrátumot dietil-éterrel kétszer mossuk, a vizes fázis kémhatását 6 n sósavval pH=2 értékre állítjuk be. A savas vizes fázist négyszer extraháljuk etil-acetáttal. Az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, csökkentett nyomáson bepároljuk, 11 g habos nyerve. A habos anyagot tovább tisztítjuk preparatív HPLC-szilikagéloszlopon. A gradiens elúcióhoz az eluent toluolból és 50% etil-acetátot tartalmazó toluolból alakítjuk ki. 6,85 g 2-(R)-2-[N-(terc-butoxi-karbonil-amino)]-2-[m-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-ecetsavat kapunk (41%), melyben az R:S arány 84:16.

NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 1,3 (s, 9), 5,1 (d, 1), 5,3 (d, 1), 7,1–7,5 (m, 4), 7,9 (d, 1).

[α]_D²⁵ = -74,4° (metanol, c=1).

6. példa

A p-nitro-benzil-[7β-{2'-(R)-2'-[m-(metil-szulfonamido)-fenil]-2'-[N-(terc-butoxi-karbonil-amino)]-acetamido}

acetamido}-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karboxilát] előállításához 0,5 mmól (194 mg) p-nitro-benzil-[7β-amino-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karboxilát] hidrokloridsóját 3,5 ml metilén-kloridban szuszpendáljuk, majd 55,5 μl N-metil-morfolint adunk hozzá. A reakciókeverékhez 0,5 mmól (172 mg) 2-(R)-2-[m-(metil-szulfonamido)-fenil]-2-[N-(terc-butoxi-karbonil-amino)]-ecetsavat adunk és az oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtjük. 2,1 mmól (170 μl) piridint, majd 0,85 mmól (79,1 μl) foszforil-kloridot adunk hozzá, és az oldatot 0–5 °C közötti hőmérsékleten kevertetjük 2 órán át. 10 ml 1 n sósav hozzáadása után a metilén-kloridot csökkentett nyomáson eltávolítjuk. 50 ml etil-acetátot adunk a maradékhoz és az oldatot kétszer 1 n sósavval, majd sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk, 245 mg habos anyagot nyerve. A terméket HPLC-vel kromatografáljuk szilikagélen, eluensként etil-acetát:hexán:izopropanol 48:48:4 arányú elegyét használva. 165 mg p-nitro-benzil-[7β-{2'-(R)-2'-[m-(metil-szulfonamido)-fenil]-2'-[N-(terc-butoxi-karbonil-amino)]-acetamido}-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karboxilát]-ot kapunk (49%).

NMR (300 MHz, CDCl₃): delta 1,4 (s, 9), 1,6–1,9 (m, 2), 2,5–2,8 (m, 2), 3,0 (s, 3), 3,8–4,0 (m, 1), 5,2 (d, 1), 5,4 (q, 2), 5,9 (q, 1), 7,1–7,4 (m, 4), 7,6 (d, 2), 8,2 (d, 2).

7. példa

A 7β-{2'-(R)-2'-[m-(metil-szulfonamido)-fenil]-2'-[N-(terc-butoxi-karbonil-amino)]-acetamido}-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsav előállításához 150 mg 5% palládium/szén katalizátort etil-alkohollal megnedvesítünk, majd minimális mennyiségű etil-acetátban oldva 0,44 mmól (300 mg) p-nitro-benzil-[7β-{2'-(R)-2'-[m-(metil-szulfonamido)-fenil]-2-[N-(terc-butoxi-karbonil-amino)]-acetamido}-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karboxilát]-ot adunk hozzá. A szuszpenziót 20 percen át hidrogénezzük 0,28 bar (40 psi) nyomáson, majd szűrjük, 1 n sósavval háromszor, sóoldattal kétszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A szilárd maradékot dietil-éterben kevertetjük 48 órán át, majd szűrővel kinyerjük és csökkentett nyomáson szárítjuk. A terméket dietil-éterből kristályosítjuk, dietil-éterrel eldörzsöljük, szűrjük, csökkentett nyomáson szárítjuk 50 mg 7β-{2'-(R)-2'-[m-(metil-szulfonamido)-fenil]-2-[N-(terc-butoxi-karbonil-amino)]-acetamido}-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsavat nyerve (62%) „Field deszorpció” tömegspektrum: M⁺+1=543.

8. példa

A 7β-{2'-(R)-2'-[m-(metil-szulfonamido)-fenil]-2'-amino-acetamido}-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsav-trifluor-acetát-só előállításához 100 ml trifluor-ecetsavat lehűtünk 0 °C hőmérsékletre. Hozzáadunk 0,73 mmól (397 mg) 7β-{2'-(R)-2'-[m-(metil-szulfonamido)-fenil]-2'-[N-(terc-butoxi-karbonil-amino)]-acetamido}-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsavat nyerve (62%) „Field deszorpció” tömegspektrum: M⁺+1=543.

no)]-acetamido}-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsavat és az oldatot 0 °C hőmérsékleten kevertetjük 20 percen át, majd szobahőmérsékletre melegítjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva, olajos maradékot kapunk. Az olajat dietil-éterrel keverjük össze, és a keletkezett szilárd anyagot dietil-éterben eldörzsöljük 90 percen át. A keveréket leszűrjük, a kiszűrt anyagot csökkentett nyomáson szárítjuk, 392 mg 7β-(2'-(R)-2'-[m-(metil-szulfonamido)-fenil]-2'-amino-acetamido)-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsav-trifluor-ecetsavas sót nyerve (96%).

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): delta 1,4 (m, 2), 2,3–2,7 (m, 2), 3,0 (s, 3), 3,8 (m, 1), 4,9 (s, 1), 5,4 (s, 1), 7,1–7,5 (m, 4), 3,3 (s, 2), 9,9 (széles, 1).

9. példa

A 7β-(2'-(R)-2'-[m-(metil-szulfonamido)-fenil]-2'-amino-acetamido)-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsav ikerionsójának (LY228238) előállításához a 7β-(2'-(R)-2'-[m-(metil-szulfonamido)-fenil]-2'-amino-acetamido)-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsav-trifluor-ecetát-sót preparatív HPLC-vel kromatografáljuk, 20 µ-os C₁₈ fordított fázisú szilikagélből készített oszlopon. A gradiens elúciót acetonitril/1%-os vizes ecetsav eleggyel kialakítva, melyben az acetonitril koncentrációja 5%-ról 15%-ra nő. 73,6 mg ikeriont kapunk.

NMR (270 MHz, DMSO-d₆): delta 1,48 (m, 2), 2,33 (m, 2), 2,99 (s, 3), 3,73 (m, 1, J=4,7; 5,0; 10,0 Hz), 4,64 (s, 1), 5,26 (d, 1, J=4,7 Hz), 7,1–7,4 (m, 4).

10. példa

A 7β-(2'-(R)-2'-[m-(metil-szulfonamido)-fenil]-2'-amino-acetamido)-3-klór-3-(1-karba-1-detia-cefem)-4-karbonsav-2,5 hidrát (LY228238-2,5 hidrát) előállításához 208 mg LY228238-at feloldunk 1%-os vizes ecetsavban és az oldatot fagyaszttva szárítjuk. A szilárd anyagot 2 ml vízben oldjuk 38 °C hőmérsékleten. Az oldatot szobahőmérsékleten hagyjuk állni 16 órán keresztül. A keletkezett kristályokat vákuumszűrővel kinyerjük, szobahőmérsékletű vízben öblítjük és levegőn szárítva megkapjuk a kívánt terméket. Az anyag Röntgen-diffrakciós adatai az előzőekben megadott táblázatban szerepelnek.

Elemenálízis a C₁₇H₁₉ClN₄O₆S•2,5H₂O képlet alapján: számított: C:41,85, H:4,96, N:11,48; mért: C:41,56, H:4,86, N:11,31%.

A Karl Fisher módszerrel mért adatok alapján az anyag LY228238 molekulánként 2,5 mól vizet tartalmaz.

11. példa

A kemény zselatinkapszulákat az alábbi alkotórészekből álló keverékkel töltjük:

	mg kapszulánként
LY228238-2,5 hidrát	200
keményítő, „folyékony” por	186
keményítő, 5% szilikon	
tartalmazó „folyékony” por	50
magnézium-sztearát	2,5

Az alkotórészeket összekeverjük és 438,5 mg keveréket töltünk minden egyes kemény zselatinkapszulába.

12. példa

A tablettákat az alábbi összetételű keverékből készítjük:

	mg tablettánként
LY228238-2,5 hidrát	200
cellulóz, mikrokristályos	200
szilícium-dioxid, koloidális	10
sztearinsav	5

Az alkotórészeket összeőröljük, 415 mg keverékből tablettát sajtolunk.

15

13. példa

200 mg hatóanyagot tartalmazó kúp elkészítéséhez használt keverék:

LY228238-2,5 hidrát	200 mg
telített zsírsavak	
gliceridjével kiegészítve	2000 mg-ra.

A hatóanyagot 600 mesh U.S. szitaszámú szitán engedjük át és elszuszpendáljuk telített zsírsavak glicerideiben, olyan hőfokon, mely éppen elég ahhoz, hogy a glicerideket olvadt állapotban tartsuk. A szuszpenziót 2 g nominális kapacitású öntőformákba öntjük és hagyjuk kihűlni.

14. példa

Felhasználásra kész vizes szuszpenzió összetétele:

LY228238-2,5 hidrát	210 mg
cellulóz nátrium-	
-karboximetil-cellulózzal	95 mg
szacharóz	1,85 g
parabének	3 mg
szilikon-emulzió	2,5 mg
Pluronic, felületaktív anyag	5 mg
ízanyag	2 mg
színezőanyag	0,5 mg
tisztított vízzel feltöltve	5 ml-re.

Az alkotórészeket megsztáljuk. A parabéneket forró tisztított vízben oldjuk, lehűlés után hozzáadjuk a többi alkotórészt. Tisztított vízzel beállítjuk a kívánt térfogatot. A szuszpenziót koloidmalomban őrljük vagy homogenizátoron engedjük át, hogy még finomabb diszperzióhoz jussunk.

15. példa

Felhígítandó szuszpenzió-összetétel:

LY228238-2,5 hidrát	210 mg
szacharóz	3 mg
xantan-gyanta	5 mg
keményítő, módosított	10 mg
szilikon emulzió	5 mg
nátrium-lauril-szulfát	0,5 mg
metil-cellulóz	2 mg
ízanyag	0,5 mg
festék.	

Az alkotórészeket megsztáljuk, például Nauta típusú iktartárcsás vagy szalagmalomban összekeverjük.

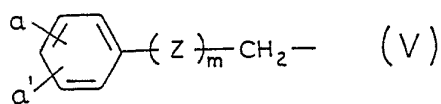
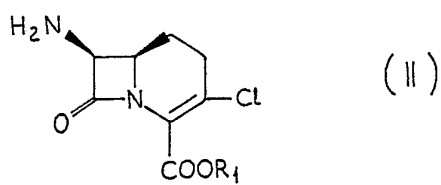
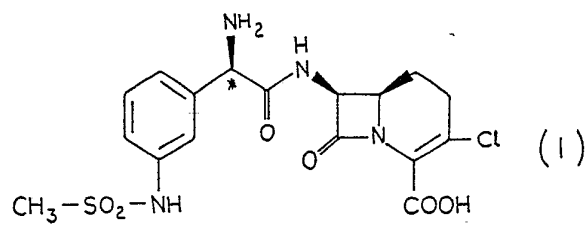
Megfelelő mennyiségű tisztított vízzel a kívánt térfogatra feltöltjük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

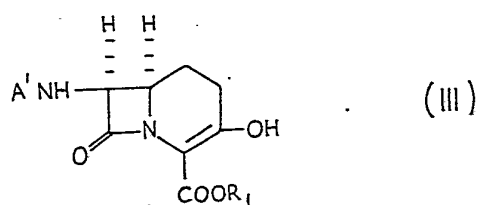
1. Eljárás az (I) képletű vegyület kristályos 2,5 hidrátjának előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyület – adott esetben savas – vizes oldatát fa-

gyasztva szárítjuk és a nyert szilárd anyagot vízből átkristályosítjuk.

5 2. Eljárás az (I) képletű vegyület 1. igénypont szerint előállított kristályos 2,5 hidrátját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyagot gyógyászati szempontból alkalmazható hordozóanyaggal, vivőanyaggal vagy adalékanyaggal gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

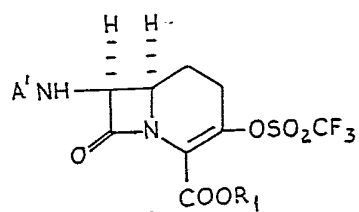


1. ábra

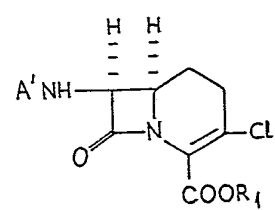


(III)

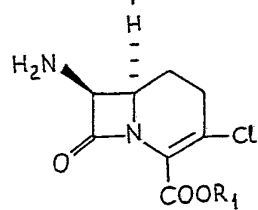
$(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$



(IIIa)



(IIA)



(II)