



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLÄGGNINGSSKRIFT 57110

C (45) Patentti myönnetty 10.06.1980  
Patent meddelat

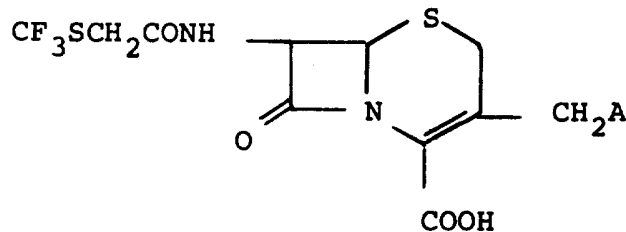
(51) Kv.lk.<sup>2</sup>/Int.Cl.<sup>2</sup> C 07 D 501/36  
C 07 D 501/28

(21) Patentihakemus — Patentansöknings 2252/73  
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 16.07.73  
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag 16.07.73  
(41) Tulut julkiseksi — Blivit offentlig 21.01.74  
(44) Nähtävöispanon ja kuul.julkaisun pvm. —  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 29.02.80  
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 20.07.72

USA(US) 273571

- (71) Smith Kline & French Laboratories, 1500 Spring Garden Street,  
Philadelphia, Pennsylvania 19101, USA(US)
- (72) Robert Michael DeMarinis, King of Prussia, Pennsylvania,  
John Russel Eugene Hoover, Glenside, Pennsylvania, USA(US)
- (74) Berggren Oy Ab
- (54) Menetelmä antibakteerisesti vaikuttavien trifluorimetyylimerkapto-  
asetamidokefalosporiinien valmistamiseksi - Förfarande för framställ-  
ning av trifluormetylmerkaptoacetamidocefalosporiner med antibakte-  
riell verkan

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien 7-trifluorimetyylimerkapto-  
asetamidokefalosporiinien valmistamiseksi, joilla on kaa-  
va:



jossa A on asetoksi- tai S-Het-ryhmä ja Het on tetratsolyyli-,  
1,3,4-tiadiatsolyyli-, 1,2,4-triatsolyyli-, 1,2,3-triatsolyyli  
tai 1,3,4-oksadiatsolyyliryhmä, joka on substituimaton tai  
substituoitu C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli-ryhmällä

Näillä kefalosporiineilla, joissa on uusi 7-asyyliryhmä, on  
bakteereja tappavaa aktiivisuutta.

Kefalosporiineja, joissa on erilaisia asyyliiryhmiä 7-asemassa on kuvattu alalla aikaisemmin. Esimerkiksi 7-alkyylimerkaptasetamidokefalosporaanihapot on kuvattu amerikkalaisessa patentissa n:o 3 297 298 ja muissa. Myös 7-metyylimerkaptasetamido-3- $\bar{N}$ -n-butyyli-N(2'-dietyyliaminoetyyli)aminotiokarbamoyylitiometyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo ja muita samanlaisia yhdisteitä on kuvattu amerikkalaisissa patenteissa n:o 3 329 515, 3 329 516 ja 3 573 298. Kuitenkaan mitään sellaisia kefalosporiineja, joissa 7-asyylisubstituentissa on trifluorimetyylimerkaptoryhmä, ei ole esitetty.

Tämän keksinnön suojapiiriin katsotaan kuuluvan myös niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistusmenetelmä, jotka muodostuvat annettaessa kefalosporiinihapon reagoida farmaseuttisesti hyväksyttävän emäksen kanssa.

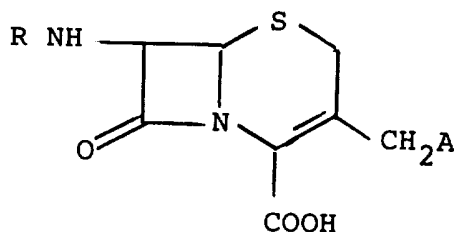
Yhdisteet valmistetaan asyloimalla sopivaa 7-aminokefalosporiinia, esim. 7-aminokefalosporaanihappoa (7-ACA) tai 7-amino-3-heterosyklistä tiometyyli-3-kefem-4-karboksyylihappoa trifluorimetyylimerkaptotietikkahapolla. Etikkahapon karboksyyliryhmä aktivoidaan jollakin alaan perehtyneen tuntemalla yleisellä menetelmällä kuten anhydridiseoksella, happohalogenidilla tai aktivoidulla eetterillä. Lisäksi voidaan kefalosporiiniytimen estereiden asylointi suorittaa käyttäen parinmuodostusreagenssia kuten disykloheksyylikarbodi-imidiä (DCC) tai N,N'-karbo-nyylidi-imidatsolia.

Trifluorimetyylimerkaptotietikkahappo valmistetaan käsittelemällä jodietikkahappoa hopeatrifluorimetyylimerkaptaanilla. Etikkahappo konvertoidaan aktivoituksi esteriksi kondensoimalla N-hydrosisukkinimidi ja ko. happo käyttäen DCC-yhdistettä kondensointireagenssina. Tätä aktivoitua esteriä käytetään sitten sopivan 7-aminokefalosporiinin asyloimiseen. Vaihtoehtoisesti voidaan trifluorimetyylimerkaptotietikkahappoa, joka on valmistettu trifluorimetyylisulfenyylidikloridista ja keteenistä (J. Org. Chem. 37:1340 (1972)), käyttää asylointireagenssina.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on bakteereja tappavaa aktiivisuutta sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia organismeja vastaan. Pienimmät ehkäisevät väkevyydet

(MIC) vaihtelivat välillä 0,1 - >200  $\mu\text{g/ml}$  koeputkessa tehdyssä kokeessa useita erilaisia bakteereja vastaan: useimmat MIC-arvot olivat kuitenkin alle 50  $\mu\text{g/ml}$ . Tämän lisäksi näillä yhdisteillä on bakteereja tappavaa aktiivisuutta eläimillä tehdyssä kokeessa, kun niitä annetaan ihonalaisesti.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden bakteereja tappavan vaikutuksen osoittamiseksi suoritettiin useilla bakteereilla kokeet, joissa käytettiin toisaalta keksinnön mukaisesti esimerkeissä 2, 3, 4 ja 5 esitetyillä tavoilla valmistettuja yhdisteitä ja toisaalta tunnettuja samantapaisia yhdisteitä. Vertailuun käytetyillä yhdisteillä A, B ja C oli kaava



jossa R ja A tarkoittavat seuraavaa:

<u>Yhdiste</u>	<u>R</u>	<u>A</u>
A	$\text{NCCH}_2\text{CO}$	asetoksi
B	$\text{NCCH}_2\text{CO}$	5-metyyli-1,3,4,-tiadiatsol-2-yyliitio
C	$\text{C}_3\text{H}_7\text{S}-\text{CH}_2\text{CO}$	1-metyylitetratsol-5-yyliitio

Näiden kokeiden tulokset käyvät ilmi seuraavasta taulukosta.

Pienen ehkäisevä väkevyys ( /ug/ml)																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
Yh- dis- te	Staph. aureus HH 127	Staph. aureus SK&F 23390	Staph. aureus Villaluz (M.R.) SK&F 70399	Strep. faecalis HH 34358	E. coli SK&F 12140	E. coli HH 33779	Kleb. pneumoniae SK&F 4200	Kleb. pneumoniae SK&F 1200	Salmonella paratyphi ATCC 12176	P. mirabilis PM-444	Pseudo. aeruginosa HH 63	Serratia marcescens ATCC 13880	Proteus morgani 179	Enterobacter aerogenes ATCC 13048	Enterobacter cloacae HH 31254		
	0,4	0,4	50	12,5	3,1	6,3	1,6	0,8	0,4	-	>200	>200	>200	3,1	3,1		
	0,4	0,2	-	12,5	1,6	3,1	1,6	0,8	-	-	>200	>200	-	6,3	1,6		
	0,2	0,2	12,5	12,5	0,4	1,6	0,4	0,4	0,2	0,8	>200	-	25	1,6	0,8		
	0,8	0,8	50	50	3,1	6,3	3,1	1,6	-	-	>200	>200	-	17,5	3,1		
	0,4	0,8	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	3,1	6,3	-	>200	>200	>200	25	6,3		
	1,6	0,4	-	3,1	1,6	3,1	3,1	3,1	-	-	>200	>200	-	12,5	-		
	0,4	0,2	-	12,5	3,1	12,5	3,1	1,6	-	-	>200	100	-	12,5	-		
																16	
																	100
																	-
																	50
																	200
																	55
																	29
																35	

E. coli Kleb.pneumoniae

ED<sub>50</sub> (mg/kg) \*  
ihonalaisesti hiirissä\* Kokonaisannos, joka tarvitaan  
suojaamaan 50 % tartunnan  
saaneista hiiristä

Näistä yhdisteistä muodostetaan lääkeseokset ja niitä annetaan potilaalle samalla tavoin kuin muitakin kefalosporiiniyhdisteitä. Hoitoannos ja -tapa ovat alaan perehtyneen tiedossa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tätä keksintöä.

#### Esimerkki 1

N-hydroksisukkinimidyyltrifluorimetyylimerkaptoasetatti  
Trifluorimetyylimerkaptoetikahappo valmistettiin antamalla yhtä suurten moolimäärien trifluorimetyylimerkaptaanin hopeasuolaa ja jodietikkahappoa seistä huoneenlämpötilassa asetonissa 11 päivää. Kiinteä aine kerättiin talteen ja pestiin asetonilla. Yhdistetyistä suodoksista ja pesuliuoksista poistettiin väri puuhiilellä ja ne haihdutettiin öljyksi, joka tislattiin; kp. 90-100°C/2-3 mmHg.

Liuosta, jossa oli yllä mainittua etikkahappoa (4,8 g, 0,03 mol) ja N-hydroksi-sukkinimidiä (3,45 g, 0,03 mol) tetrahydrofuranissa (50 ml), sekoitettiin ja jäähdytettiin 0°C:en ennen kuin disykloheksyylikarbodi-imidi (6,2 g, 0,031 mol) lisättiin yhdessä erässä. Reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti ja sen jälkeen yli yön huoneenlämpötilassa. Sakka suodatettiin ja pestiin THF:lla. Haihduttamalla suodos saatiin öljy, joka kiteytyi seistessään. Kiinteä aine liuotettiin eetteriin, keitettiin puuhiilen kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin liuos, josta jäi haihdutettaessa keltainen kiinteä aine. Kiteyttämällä uudelleen hiilitetrakloridista saatiin puhdas tuote; sp. 130°C.

Samanlaisilla menetelmillä voidaan trifluorimetyylimerkaptoetikahapon antaa reagoida muiden hydroksiyhdisteiden kanssa muiden aktivoitujen estereiden kuten 2,4-dinitrofenyylin aikaansaamiseksi.

#### Esimerkki 2

7-trifluorimetyylimerkaptoasetamidokefalosporaanihappo  
7-aminokefalosporaanihappoa (544 mg, 2 mmol) suspendoitiin kivaan DMF:in (10 ml) ja trietyyliamiinia lisättiin kunnes saatiin liuos. Esimerkin 1 aktivoitua esteriä (514 mg, 2 mmol) lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin 2,5 tuntia huoneenlämpötilassa.

Seos kaadettiin veteen (50 ml) ja vesiliuos tehtiin happamaksi ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Kuivatut uutteen haihdutettiin öljyksi, joka kiteytyi. Kiinteä tuote kerättiin talteen, hierrettiin eetterissä ja kuivattiin, sp. 139°C (hajoaa).

### Esimerkki 3

7-trifluorimetyylimerkaptoasetamido-3-(5-metyyli-1,3,4,-tiadiatsol-2-yylietiometri)-3-kefem-4-karboksyylihappo

Suspensioon, jossa oli 7-amino-3-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yylietiometri)-3-kefem-4-karboksyylihappoa (628 mg, 2 mmol) kuivassa DMF:ssä (20 ml), lisättiin trietyyliamiinia, kunnes vain vähäinen sameus oli jäljellä. Esimerkin 1 aktivoitua esterä (514 mg, 2 mmol) lisättiin yhdessä erässä ja reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin jääveteen (100 ml) ja vesiliuos hapotettiin pH-arvoon 1,5 3-N HCl:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä ja sitten kyllästetyllä suolaliuoksella. Kuivattu orgaaninen faasi, joka sisälsi otsikon yhdistettä, väkevöitiin n. 20 ml:ksi. Lisäämällä tipoitain natrium-2-etyyliheksanoaatin 30 %:sta isopropanoliliuosta saostui natriumsuola, joka kerättiin talteen ja kuivattiin.

Laskemalla kaavasta  $C_{14}H_{12}F_3N_4O_4S_4Na$ : C 33,07 H 2,38 N 11,02  
Kokeellisesti: C 33,19 H 2,62 N 10,64

### Esimerkki 4

7-trifluorimetyylimerkaptoasetamido-3-(1-metyyli-tetrasol-5-yylietiometri)-3-kefem-4-karboksyylihappo

7-amino-3-(1-metyylitetrasol-5-yylietiometri)-3-kefem-4-karboksyylihapon (984 mg, 3 mmol) ja esimerkin 1 aktivoitun esterin (771 mg, 3 mmol) annettiin reagoida samalla menetelmällä kuin esimerkissä 3. Haihduttamalla pestyt ja kuivatut uutteen saatiin otsikon yhdiste. Tuote liuotettiin etyyliasetaattiin, kuumennettiin puuhiilen kanssa 15 min ajan, suodatettiin ja käsiteltiin natrium-2-etyyliheksanoaatin 30 %:sella isopropanoliliuoksella. Natriumsuola saostettiin lisäämällä eetterä, kerättiin talteen ja kuivattiin. Kuivattu jauhe liuotettiin asetonitriiliin huoneenlämpötilassa ja annettiin seistä. Siitä saostui otsikon yhdisteen natriumsuolan valkoisia kiteitä, sp. 165°C (hajoaa).

Esimerkki 5

7-trifluorimetyyllimerkaptoasetamido-3-(5-metyyli-1,2,4-triatsol-3-yyliotiometriyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo

7-amino-3-(5-metyyli-1,2,4-triatsol-3-yyliotiometriyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon (1,14 g, 3,5 mmol) ja esimerkin 1 aktivoituneen esterin (0,89 g, 3,5 mmol) annettiin reagoida esimerkin 3 menetelmän mukaisesti. Haihduttamalla etyyliasetaattiuutteet saatiin kumimainen jäännös, joka kiteytyi seistessään. Tuote kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin puhdas otsikon yhdiste, sp. >128°C.

Esimerkki 6

Kun ekvivalenttinen määrä 7-amino-3-(1-etyylitetratsol-5-yyliotiometriyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa, 7-amino-3-(1,2,3-triatsol-4-yyliotiometriyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa, 7-amino-3-(1-metyyli-1,2,3-triatsol-5-yyliotiometriyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa ja 7-amino-3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-3-yyliotiometriyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa asyloitiin trifluorimetyyllimerkaptoetikkahapolla esimerkin 3 menetelmän mukaisesti, saatiin seuraavat yhdisteet.

7-trifluorimetyyllimerkaptoasetamido-3-(1-etyylitetratsol-5-yyliotiometriyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo

Laskemalla kaavasta  $C_{15}H_{15}F_3N_5O_4S_3Na \cdot 1,5 H_2O$ :

C, 33,90; H 3,22; N 12,17;

Kokeellisesti: C, 34,06; H 2,87; N 12,27.

7-trifluorimetyyllimerkaptoasetamido-3-(1,2,3-triatsol-4-yyliotiometriyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo

Laskemalla kaavasta  $C_{13}H_{12}F_3N_5O_4S_3 \cdot 0,1 C_4H_8O_2$ :

C 34,70; H 2,76; N 15,10;

Kokeellisesti: C 35,15; H 2,99; N 14,80.

7-trifluorimetyyllimerkaptoasetamido-3-(1-metyyli-1,2,3-triatsol-5-yyliotiometriyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo

Laskemalla kaavasta  $C_{14}H_{13}F_3N_5O_4S_3Na$ :

C 34,22; H 2,67; N 14,25;

Kokeellisesti: C 34,19; H 2,97; N 13,12.

7-trifluorimetyyllimerkaptoasetamido-3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyliotiometriyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo

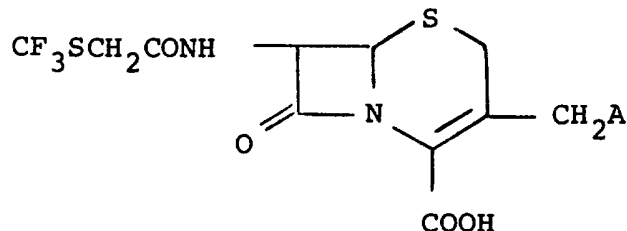
Laskemalla kaavasta  $C_{14}H_{12}F_3N_4O_5S_3Na \cdot H_2O$ :

C 32,94; H 2,76; N 10,98;

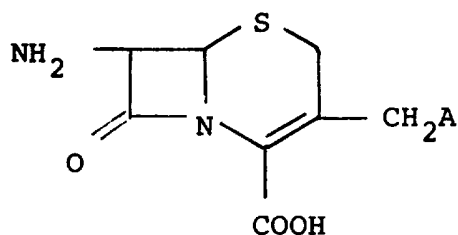
Kokeellisesti: C 32,82; H 2,56; N 10,19.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä antibakteerisesti vaikuttavien 7-trifluorimetyylimerkapto-asetamidokefalosporiinien valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa A on asetoksi- tai S-Het-ryhmä ja Het on tetratsolyyli-, 1,3,4-tiadiatsolyyli-, 1,2,4-triatsolyyli-, 1,2,3-triatsolyyli- tai 1,3,4-oksadiatsolyyliryhmä, joka on substituimaton tai substituoitu  $C_1$ - $C_4$ -alkyyliryhmällä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava



jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä, asyloidaan yhdisteen  $CF_3SCH_2COOH$  asyloivalla tai aktivoitulla johdannaisella.

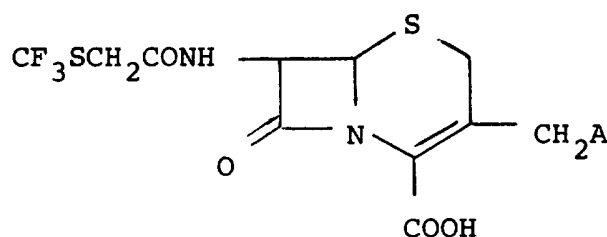
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 7-trifluorimetyylimerkaptoasetamidokefalosporaanihapon valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 7-aminokefalosporaanihappo asyloidaan trifluorimetyylimerkaptoetikkahapon aktivoitulla johdannaisella.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 7-trifluorimetyylimerkaptoasetamido-3-(1-metyylitetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksylihapon valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 7-amino-3-(1-metyylitetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksylihappo asyloidaan trifluorimetyylimerkaptoetikkahapon aktivoitulla johdannaisella.

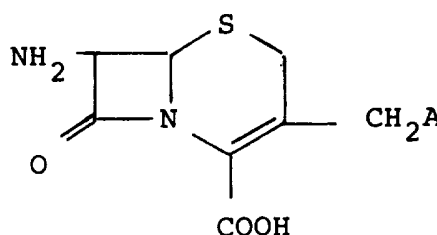


Patentkrav

1. Förfarande för framställning av antibakteriellt verksamma 7-trifluormetylmerkptoacetamidokefalosporiner med formeln



vari A är en acetoxi- eller S-Het-grupp och Het är en tetrazolyl-, 1,3,4-tiadiazolyl-, 1,2,4-triazolyl-, 1,2,3,-triazolyl- eller 1,3,4-oxadiazolyl-grupp, som är osubstituerad eller substituerad med en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylgrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



vari A har samma betydelse som ovan, acyleras med ett acylerande eller aktiverat derivat av en förening CF<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>COOH.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 7-trifluormetylmerkptoacetamidokefalosporansyra, k ä n n e t e c k n a t därav, att 7-aminokefalosporansyra acyleras med ett aktiverat derivat av trifluormetylmerkptoättiksyra.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 7-trifluormetylmerkptoacetamido-3-(1-metyltetrazol-5-yltiometyl)-3-kefem-4-karboxylsyra, k ä n n e t e c k n a t därav, att 7-amino-3-(1-metyltetrazol-5-yltiometyl)-3-kefem-4-karboxylsyra acyleras med ett aktiverat derivat av trifluormetylmerkptoättiksyra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 193 507 (12 p 4/01).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 52 094 (C 07 D 501/36).

USA(US) 3 297 692 (260-243).