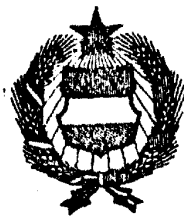


# SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

(11)

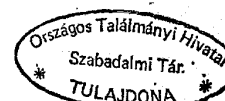
192 003

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,

C 07 D 501/22

C 07 D 501/32

C 07 D 501/59



A bejelentés napja: (22) 1984. IV. 11. (21) 1414/84

A bejelentés elsőbbsége:

(33) US (32) 1983. IV. 12. (31) 484 340

A közzététel napja: (42) 1985. III. 28.

Megjelent: (45) 1987. XII. 13

B

(72)

Błaszczak Larry Chris, kutató, Indianapolis,  
Turner Jan Ross, mikrobiológus, Carmel,  
Indiana, US

(73)

Eli Lilly and Company, Indianapolis,  
Indiana, US

(54)

Eljárás indolil-glicil-cefem-származékok előállítására

(57) KIVONAT

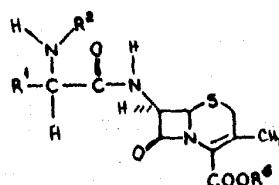
A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű indolil-glicil-cefem-származékok vagy gyógyszerészeti-  
leg elfogadható sóik előállítására.

Az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> 3-indolil-csoport,

R<sup>2</sup> hidrogénatom, vagy önmagában ismert aminos-  
védőcsoport, célszerűen terc-butoxi-karbonil-  
vagy N-halogén-(1-4 szénatomos)-alkanoil-cso-  
port, és

R<sup>6</sup> hidrogénatom vagy önmagában ismert karboxi-  
védőcsoport, célszerűen terc-butil-csoport.



(1)

A találmány tárgya eljárás új indolil-glicil-cefem származékok előállítására.

A találmány olyan új cefem származékok előállítására vonatkozik, amelyek Gram pozitív mikroorganizmusokra orális adagolásban hatásosak.

A cefalosporin antibiotikumokat széles körben kiterjedten tanulmányozták és e csoport számos tagját rutinszerűen alkalmazzák Gram pozitív és Gram negatív mikroorganizmusok széles köre által okozott betegségek leküzdésére. E vegyületek többsége orálisan nem hatásos, ezeket inkább intramuszkulárisan és intravénásan alkalmazzák, amihez orvosilag képzett személyzet közreműködése szükséges. Miután a vegyületek a mikroorganizmusok széles körére hatnak, ezeket általában specifikusan nem adják.

Fennmarad tehát az igény olyan cefalosporin antibiotikumok iránt, amelyek orálisan hatékonyak és specifikus hatásuk van a mikroorganizmusok egy vagy több csoportjára. Jelen találmány tárgya olyan eljárás, amely ezen szükségleteket kielégítő vegyületcsoportot eredményez.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű (3-indolil)-glicin-amid-cefalosporin-származékok, amely általános képletben

R<sup>1</sup> 3-indolil-csoport,

R<sup>2</sup> hidrogénatom, (2–8 szénatomos alkoxi-karbonil vagy halogén-(1–4 szénatomos)-alkanoil-csoport, és

R<sup>6</sup> hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy e vegyületek győgszerészetileg elfogadható sói előállítására. E vegyületek orálisan hatékony antibiotikumként használhatóak.

Az (I) általános képletű vegyületek a következő alternatív eljárások szerint állíthatók elő:

a) a (III) általános képletű vegyületet (IV) általános képletű acilezőszerrel vagy annak aktivált származékával acilezzük, amelyben R<sup>2</sup> és R<sup>6</sup> jelentése az előbbiekben megadott, és az acilezést követően szükség szerint eltávolítjuk a jelenlevő amino- és/vagy karboxi-védőcsoportokat;

b) a védőcsoportot eltávolítjuk az olyan (I) általános képletű vegyületből, amelyben R<sup>6</sup> karboxi-védőcsoport, ezáltal olyan (I) általános képletű vegyületet nyerünk, amelyben R<sup>6</sup> hidrogénatom;

c) az R<sup>2</sup> helyén amino-védőcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületről az amino-védőcsoportot eltávolítjuk, és olyan (I) általános képletű vegyületet nyerünk, amelyben R<sup>2</sup> hidrogénatom; és

kívánt esetben az (I) általános képletű vegyület sóját szabad aminná vagy savvá alakítjuk át.

Az R<sup>2</sup> a glicilcsoport nitrogénatomjának a helyettesítőjét jelenti és hidrogén- vagy amino-védőcsoport lehet.

A fentebbi képletben R<sup>6</sup> lehet hidrogénatom; addíciós só kationja, mint ammónium- vagy alkálifém kation, például lítium, nátrium vagy kálium; vagy karboxi-védőcsoport. A „karboxi-védőcsoport” az R<sup>6</sup> jelentésében előzőekben megadott jelentésű lehet.

Az „aktivált származék” kifejezés olyan származékokat jelent, amely a (IV) képletű acilezőszer karboxil funkcióját a primér aminocsoporthoz való kapcsolódásra reakcióképes teszi, ami által az oldalláncot a maghoz kötő amid-kötés jön létre. Az alkalmas aktivált származékok, ezek előállítási módszerei és primér aminhoz acilezőszerként való felhasználásuk az átlagos szakember által ismertek. Előnyös aktivált származékok:

a) savhalogenid (pl. -klorid vagy -bromid), vagy

b) alkanoiloxi-származékok, mint formiloxi vagy acetoxi, vegyes anhidridek (pl. Y az előbbi táblázatban HCHO vagy OCOCH<sub>3</sub>). Más, a karboxilfunkciót aktiváló módszerek közé tartozik a karbonsav reakciója egy karbo-diimiddel (pl. N,N'-diciklo-hexil-karbodiimid vagy N,N'-diizo-propil-karbodiimid), amely olyan reaktív közbenső terméket ad, amelyet a 7-amino-csoporttal in situ reagáltunk. E reakciót a továbbiakban részletekbe menően megbeszéljük.

A leírt indolil-glicin-származékok vagy kereskedelmiileg beszerezhetőek vagy pedig az átlagos szakember számára ismert eljárásokkal hozzáférhetőek. Például az 1 399 089 számú Nagy-Britannia-i szabadalmi leírás leírja az indolil-glioxilsavak és oximok szintézisét, amelyek könnyedén indolil-glicinekké alakíthatók. A 3 976 680. sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás optikailag tiszta indolil-glicinekre ír le előállítási eljárást.

Hasonlóan az indolil-glicin kiindulóanyagokhoz a jelen eljárás kivitelezéséhez szükséges cefalosporin mag is könnyen hozzáférhető vagy a szakmában jól ismert módszerekkel előállítható. Így például a 3-halogén-cefalosporin magvegyületek a 3 925 372. sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban leírt módszerekkel állíthatók elő. 3-metil-cefalosporinokhoz a penicillin-szulfoxidok gyűrűbővítésével és az oldallánc ezt követő lehasításával juthatunk. A 3-vinil-cefem maghoz a 3 994 884. sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás módszerével férhetünk hozzá.

A 3-indolil-glicin származék kapcsolása a 7-amino-cefalosporin maghoz közönséges acilezési módszer alkalmazásával valószínűsíthető meg. Például egy indolil-glicin acilezőszert, mint például savhalogenid vagy alkanoiloxi-származék, például formiloxi- vagy acetoxi-anhidrid, szokásos acilezési körülmények között egy cefalosporin mag-vegyülettel reagáltunk. Az ilyen acilezési reakciókban általában előnyös, ha R<sup>2</sup> amino-védőcsoport és R<sup>6</sup> karboxi-védőcsoport. E védőcsoportok arra szolgálnak, hogy a nem-kívánatos mellékreakciók minimális szintre szoruljanak vissza és a megfelelő reagáló vegyületeknek pedig növekedjenek az oldhatósági jellemzőik.

Az acilezési reakciót általában úgy valósítjuk meg, hogy a (IV) képletű 3-indolil-glicil acilezőszert (úgy mint savhalogenidet vagy vegyes anhidridet) a 7-amino-cefalosporin maggal ekvimolekuláris mennyiségben reagáltatjuk. Az acilezési reakciót általában olyan oldószerben hajtjuk végre, amely mindkét komponenst egyaránt oldja, mint benzol, kloroform, diklór-metán, toluol, N,N-dimetil-formamid vagy acetonitril és az tökéletesen lejátszódik 1–12 óra alatt, amennyiben –20°C és 60°C közötti hőmérsékleten vezetjük le. A reakcióban, kívánság szerint, savmegkötőszereként ekvimolekuláris körüli mennyiségben bázist is lehet alkalmazni, mint piridint, trietil-amint, anilint vagy nátrium-karbonátot. A reakcióelegyből a termék az oldószer eltávolításával, például csökkentett nyomáson való lepárlásával különíthető el és amennyiben szükséges, további tisztítás végezhető, olyan szokásos módszereket alkalmazva, mint kromatográfia, kristályosítás, folyadék extrakció és más hasonló módszerek.

Egy indolil-glicin-származék 7-amino-cefalosporin maghoz való kapcsolásának egy másik előnyös módszere olyan kapcsoló reagenst alkalmaz, mint azok, amelyeket a peptidok szintézisében szokásos használni. Az alkalmazható jellegzetes kapcsoló reagensek közé tartoznak a karbodiimidek, mint például N,N'-

dietil-karbodiimid, N,N'-diizopropil-karbodiimid és N, N'-diciklo-hexil-karbodiimid (DCC); karbonil kapcsoló reagensek, mint karbonil-diimidazol; izoxalínium sók, mint N-etil-5'-fenil-izoxalínium-3'-szulfonát; és kinolin vegyületek, mint N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidro-kinolin (EEDQ).

Egy 7-amino-cefalosporin magnak indolil-glicin-származékkal való kapcsolása peptid kapcsoló reagens alkalmazásával általában úgy valósítható meg, hogy 7-amino-cef-3-em-4-karbonsavat, indolil-glicint és peptid kapcsoló reagent közelítőleg ekvimolekuláris mennyiségben hozunk össze. A reakciót az 1. képlet-sor szemlélteti. Ebben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>6</sup> jelentése az előbbieken megadottal azonos. Az ilyen kapcsolási reakcióban R<sup>2</sup> előnyösen amino-védőcsoport és R<sup>6</sup> hidrogénatom vagy karboxi-védőcsoport. Végül bármelyik védőcsoport ismert módszerekkel távolítható el és az aktív antibiotikumot nyerjük.

A kapcsolási reakciót rendszerint olyan oldószerben vitelezzük ki, amely a komponenseket egyaránt oldja, mint diklór-metán, aceton, víz, aceto-nitril, N, N-dimetil-formamid vagy kloroform és szokás szerint 10–90 perc alatt tökéletesen lejártszódik –20°C és 60°C közötti hőmérsékleten kivitelezve. Hosszabb reakcióidő a terméket nem károsítja és kívánságra alkalmazható. A terméket, ami egy indolil-glicil-cefalosporin-származék, könnyedén elkülöníthetjük az oldószer eltávolításával, például csökkentett nyomáson való lepárlásával. A termék szokványos módszerekkel, mint sav-bázis extrakció, kromatográfia, sóképzés és hasonlókkal tovább tisztítható.

Az amino-helyettesített cefalosporin származék kívánságra 1–4 szénatomos alkanoil-halogeniddel vagy anhidriddel vagy 1–4 szénatomos alkil-szulfonil-halogeniddel reagáltatva acilezhető, ami által a – találmány szerinti – megfelelő alkanoil-amino- vagy alkil-szulfonil-amino-indolil-glicil-amido-cefalosporint nyerjük.

A találmány szerinti egyéb termékek, amelyek várhatóan különlegesen hosszantartó hatású antibiotikumok, azok amelyekben R<sup>2</sup> alkanoil-csoport, mint acetyl-csoport. Az ilyen termékeket alkalmasan úgy állítjuk elő, hogy egyszerűen egy olyan indolil-glicil-amido-cefalosporint, amelyben R<sup>2</sup> hidrogénatom, egy megfelelő acilezőszerrel reagáltatunk. Ezek az N-acilezett termékek várhatóan nemcsak antibiotikumként hatnak önmagukban, hanem – mint gyógyszer-prekursorok – amennyiben az állati szervezetben a „szülő” indolil-glicil-származékokká hidrolizálódnak.

Abból eredően, hogy a találmány szerinti cefalosporinok indolil-glicil oldalancái egy asszimétrikus szénatomot tartalmaznak, a találmány szerinti vegyületek optikai izomerek formájában is létezhetnek, nevezetesen mint D izomerek és L izomerek. A találmány szerinti állatok bakteriális fertőzésének kezelésére D,L-elegyként alkalmazhatók, vagy kívánság szerint az optikai izomerek elválaszthatók és külön-külön alkalmazhatók. Miközben mindkét izomer hatékony baktériumellenes szer, az egyik izomer a másiknál hatékonyabbnak tűnik, és ez a D-izomer, ami a találmánynak ugyancsak előnyös megtestesülése.

Az optikai izomerek elválasztását vagy resolválását szokványos módszerekkel lehet megvalósítani a találmány szerinti cefalosporin terméken vagy az indolil-glicin oldaláncon, mint kiindulási anyagon. Az optikai izomerek elválasztását általában nagyteljesítményű kromatográfiával, enzimes resolválással vagy kémiai kristályosítással vagy resolválással végezzük. A D-(3-indolil)-glicinek különösen előnyös előállításí módsze-

re az, ha a D,L-elegyet benzaldehiddel és optikailag aktív borkósavval reagáltatjuk a 3 976 680. sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban leírt eljárás szerint.

Mint fentebb megjegyeztük, a találmány szerinti termékek közül azok előnyösek, amelyekben a fentebbi képletben R<sup>2</sup> hidrogénatom. Az ilyen vegyületek, primer aminok lévén, lúgos természetűek és savakkal reagálva könnyedén képeznek sókat. A gyógyszerészetileg elfogadható sók azok az előnyös sóformák, amelyeket bakteriális fertőzések kezelésére használunk. „Gyógyászatilag elfogadható” sók a melegvérű állatok gyógyításában hasznos sók. A sóképzésre általában használt jellegzetes savak közé tartoznak szervesen savak, mint sósav, brómhidrogénsav, kénsav vagy foszforsav; éppúgy, mint szerves savak, mint ecetsav, trifluor-ecetsav, borostyánkősav, metán-szulfonsav, oxálsav, vagy p-toluol-szulfonsav. A találmány szerinti olyan termékek, amelyekben R<sup>2</sup> és R<sup>6</sup> egyaránt hidrogénatom, könnyen alkotnak belső savaddíciós sót, nevezetesen ikeriont.

A találmány szerinti termékek általában kristályos szilárd anyagok és olyan közönséges oldószerekből kristályosíthatók, mint aceton, etanol, N,N-dimetil-formamid, víz vagy hasonló. A komponensek gyakran alkotnak szolvátokat vagy hidrátokat és a találmány szerinti ilyen formában is alkalmazhatók. Továbbá, azok a termékek, amelyekben R<sup>6</sup> hidrogénatom, a 4-karbonsavak. Az ilyen vegyületek savasok és könnyen alkotnak sókat szerves és szervesen bázissal. A „gyógyászatilag elfogadható sók” ezeket a bázikus addíciós sókat is magukba foglalják.

A következő – nem korlátozó jellegű – példák részletebben szemléltetik a találmány szerinti eljárást.

#### 1. Készítmény

##### 3-indolil-glicin

144 g (1,2 mól) indol 1500 ml dietil-éter és 113 ml piridin elegyében készített oldatát 90 percen át csep-penként adjuk hozzá hidgen (5°C) kevertetés közben 600 ml dietil-éterben oldott 200 g etil-oxalil-kloridhoz. A reakcióelegyet szobahőfokra melegítjük és 24 órai kevertetés után 200 ml vízzel hígítjuk. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatva 217 g etil- $\alpha$ -oxo- $\alpha$ -(3-indolil)-acetátot nyerünk.

Az így nyert terméket 6 liter metanolban 92 g (1,3 mól) hidroxil-amin-klor-hidráttal és 122 g (0,62 mól) bárium-karbonáttal hozzuk össze. A reakcióelegyet visszafolyó hűtővel 16 órán át forraljuk, majd szobahőfokra hűtjük. Az oldhatatlan részt kiszűrjük és a szüredéket szárazra párolva fehér szilárdmaradékot nyerünk. A fehér szilárd anyagot 500 ml etil-acetátban oldjuk, többször mossuk vízzel és híg sósavval, végül szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után 118 g etil- $\alpha$ -hidroxil-imino- $\alpha$ -(3-indolil)-acetátot nyertünk.

Egy reakcióelegyet, amely a fentiek szerinti oxim 5,8 g-ját tartalmazza, 83 ml metanolban és 10 ml tetrahidrofuránban, valamint 1,2 g 5%-os Pd/C katalizátort 24°C-on 4,2 atm hidrogénnyomás alatt tíz órán át kevertetünk. A reakcióelegyet leszűrjük és a szüretet szárazra párolva olajat nyerünk. Az olajos maradékot 50 ml 1 n sósav oldatban oldjuk és dietil-éterrel mossuk. A vizes savanyú fázist nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával lúgossá tesszük és etil-acetáttal kivonatolunk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószer elpárologtatása-után 2,5 g etil-3-indolil-

glicint nyerünk. Az így keletkezett észter 1 g-jának 1 n nátrium-hidroxid oldattal kivitelezett hidrolizisével 0,73 g 3-indolil-glicint nyerünk.

## 2. Készítmény

### N-terc-butoxi-karbonil-3-indolil-glicin

3 g (9,27 mmól) 3-indolil-glicin 30 ml víz és 30 ml dioxán elegyében készült oldatához, amely 1,75 g nátrium-bikarbonátot tartalmaz, kevertetés közben egy adagban 2,63 g (12 mmól) di-terc-butyl-dikarbonátot adunk. A reakcióelegyet 60°C-ra melegítjük, öt órán át kevertetjük, majd 25°C-ra hűtjük és további 17 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet besűrítjük és a terméket etil-acetáttal kivonatoljuk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és az oldószer lepárlása után 2,13 g N-terc-butoxi-karbonil-3-indolil-glicint kapunk.

MMR (DMSO-D<sub>6</sub>): delta 1,4 (s, 9H); delta 5,29 (d, 1H); delta 7,0–7,8 (m, 5H).

## 3. Készítmény

### D-(N-klór-acetil-3-indolil)-glicin

A „Methods in Enzymology”-ban //44, 746 (1976) leírt eljárást követve 66,3 g (D,L-(N-klór-acetil-3-indolil)-glicint olyan oszlopon kromatografálunk amelyben 60 g DEAE Sephadex szilárd tölteten 20 g N-acil-L-amirfosav-hidroláz van. 0,1 mól 7,08 pH-jú kálium-hidrogén-foszfát puffer oldattal eluálunk. Azokat a frakciókat, amelyek vékonyrétegekromatográfias vizsgálat alapján a kívánt terméket tartalmazzák, egyesítjük, és a pH-t 1 n sósav oldattal 2,0-ra állítjuk be. A savas oldatot több ízben etil-acetáttal kivonatoljuk, a kivonatokot egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószer csökkentett nyomáson elpárologtatva 35 g D-(N-klór-acetil-3-indolil)-glicint nyerünk.

### 1. példa

Terc-butyl-D,L-7-(N-terc-butoxi-karbonil-3-indolil)-glicil-amido-3-metil-3-cefem-4-karboxilát

1,16 g (8,58 mmól) 1-hidroxi-benz-triazol 20 ml N,N-dimetil-acetamidós oldatához 0°C-on kevertetés közben 1,26 ml (9,04 mmól) trietil-amint és 0,68 ml (8,78 mmól) metán-szulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 0°C-on 30 percig kevertetjük, 15°C-ra melegítjük és 1,26 ml trietil-amin és 2,13 g (7,36 mmól) D,L-N-terc-butoxi-karbonil-3-indolil-glicin hozzáadásával hígítjuk. A reakcióelegy 70 perces kevertetése után 25°C-on, egy adagban 510 mg (1,88 mmól) terc-butyl-7-amino-3-metil-3-cefem-4-karboxilátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 25°C-on három órán át kevertetjük és az oldószer elvátolítva szárazra pároljuk.

A terméket 100 ml etil-acetátban oldjuk, 1 n sósav oldattal többször mossuk, majd 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel való mosás után az oldószer csökkentett nyomáson lepároljuk. 5,3 g terc-butyl-D,L-7-(N-terc-butoxi-karbonil-3-indolil)-glicil-amido-3-metil-3-cefem-4-karboxilátot nyerünk.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 1,5 (két szinglet, 9H); delta 2,03 és 2,04 (két szinglet, 3H); delta 2,9–3,55 (m, 2H); delta 4,9 (két dublett, 1H); delta 5,4–5,9 (m, 2H); delta (7,0–8,0 (m, 1H).

Az így előállított termék 4 g-ját kétszer szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, majd a következő elegy-

gyel eluálunk: 2 tf% etanol, 15 tf% etil-acetát és 83 tf% izooktán. A lassabban futó anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Olajszerű maradékot kapunk, amelyet szilikagélén kromatografálunk majd hexán-etil-acetát grádienssel eluálunk 100% hexánnal indulva és 100%-etil-acetáttal végezve. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és szárazra párolva 650 mg terc-butyl-D-7-(N-terc-butoxi-karbonil-3-indolil)-glicil-amido-3-metil-3-cefem-4-karboxilátot nyerünk.

### 2. példa

D-7-(3-indolil-glicil-amido)-e-metil-3-cefem-4-karbonsav-trifluor-acetát

500 mg terc-butyl-D-7-(N-terc-butoxi-karbonil-3-indolil)-glicil-amido-3-metil-3-cefem-4-karboxilát (1. példa) 1 ml trietil-szilánt tartalmazó 5 ml diklór-metános 0°C-os oldatához kevertetés közben egy perc leforgása alatt 1 ml trifluor-ecetsavat csepegtetünk. A reakcióelegyet a hozzáadása után 5 percen át 0°C-on kevertetjük és az oldószerket csökkentett nyomáson lepároljuk. A terméket 5 ml dietil-éterrel péppé dörzsöljük, 5 ml vízben oldjuk és liofilizálás után 480 mg D-7-(3-indolil-glicil-amido)-3-metil-3-cefem-4-karbonsav-trifluor-acetátot nyerünk.

NMR (D<sub>2</sub>O): delta 1,68 (s, 3H); delta 3,05 (q, 2H); delta 4,92 (d, 1H); delta 5,51 (s, 1H); delta 5,61 (d, 1H); delta 7,1–7,7 (m, 5H).

### 3. példa

Az 1. és 2. példa általános eljárást követve D,L-N-terc-butoxi-karbonil-3-indolil-glicint terc-butyl-7-amino-3-klór-3-cefem-4-karboxiláttal reagáltatunk. Kromatográfias úton elválasztjuk az izomereket, majd a védőcsoportok eltávolítása után D-7-(3-indolil-glicil-amido)-3-klór-3-cefem-4-karbonsav-trifluor-acetátot nyerünk.

### 4. példa

D-7-(3-indolil-glicil-amino)-3-metoxi-3-cefem-4-karbonsav

5 ml aceto-nitrilben oldva 0,5 g (1,87 mmól) D-N-klór-acetil-3-indolil-glicint (3. készítmény) és 0,51 g (2,06 mmól) N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidro-kinolint 5 percig kevertetünk, majd egy adagban 0°C-on kevertetés közben 2,36 g (11 mmól) 7-amino-3-metoxi-3-cefem-4-karbonsav acetónitriles oldatát adjuk hozzá, amely 12 ml bisz-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot tartalmaz. A reakcióelegyet 0°C-on 30 percig kevertetjük, 25°C-ra melegítjük és további 2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük és 1 n sósav oldattal pH értékét 2,0-ra állítjuk be. A savanyú vizes oldatot többször etil-acetáttal kivonatoljuk, a kivonatokot egyesítjük és szárazra pároljuk, így egy olajat kapunk. Az olajat diklór-metánban oldjuk főlegesen difenil-diazo-metánt adunk hozzá. Az oldószer eltávolítása után 0,7 g 7-D-(N-klór-acetil-3-indolil)-glicil-amido-3-metoxi-3-cefem-4-karboxilátot kapunk.

Az így keletkezett terméket 30 ml metanolban oldjuk, amely 2,0 g tiokarbamidot tartalmaz és a reakcióelegyet 25°C-on egy órán át kevertetjük. Az oldatot vízhez öntjük és 1 n sósav oldat hozzáadásával a pH-t 2,0-ra állítjuk be. A savanyú vizes oldatot etil-

acetáttal kivonatoljuk és az etil-acetátos kivonatot szárítás után szárazra párolva D-7-(3-indolil-glicil-amido)-3-metoxi-3-cefem-4-karbonsavat nyerünk.

## 5. példa

D-7-(N-klór-acetil-3-indolil)-glicil-amido-3-metil-3-cefem-4-karbonsav

17,94 g (83,6 mmól) 7-amino-3-metil-3-cefem-4-karbonsav 190 ml aceto-nitriles oldatát, amely 22,8 ml (91,2 mmól) bisz-(trimetil-szülil)-acet-amidot tartalmaz 25°C-on 20 percig kevertetjük. Az oldat egy részét (156 ml, 35,5 mmól) 15 percen keresztül csep-penként adjuk hozzá 0°C-on kevertetés közben 3,80 g (14,2 mmól) D-(N-klór-acetil-3-indolil)-glicin (3. készítmény) 38 ml aceto-nitrilben készített oldatához, amely 3,88 g (15,7 mmól) N-etoxi-karbonil-2-etoxi-1,2-dihidro-kinolint tartalmaz. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet 25°C-ra melegítjük és 1 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet 190 ml etil-acetát hozzáadásával hígítjuk, kétszer 190–190 ml 1 n sósav oldattal és egyszer 190 ml konyhasó oldattal mossuk. A szerves fázist ezt követően háromszor extraháljuk egyenként 190 ml 1 mól pH 7 puffer oldattal (1:1 arányú tftf kálium-hidrogén-foszfát és kálium-dihidrogén-foszfát). A kivonatokat egyesítjük, 12 n sósav oldat hozzáadásával 2,0 pH-ra savanyítjuk és háromszor kivonatoljuk friss etil-acetáttal. A kivonatokat egyesítjük, konyhasó oldattal mossuk, szárítjuk, majd az oldószer lepárlása után 4,96 g (66,6% kitermelés) D-7-(N-klór-acetil-3-indolil)-glicil-amido-3-metil-3-cefem-4-karbonsavat nyerünk.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 1,93 (s, 3H); delta 3,31 (q, 2H); delta 4,10 (s, 2H); delta 4,95 (d, 1H); delta 5,62 (dd, 1H); delta 5,87 (d, 1H); delta 6,9–7,8 (m, 5H); delta 8,6 (d, 1H); delta 9,1 (d, 1H); delta 11,0 (széles s, 1H):

## 6. példa

D-7-(3-indolil-glicil-amido)-3-metil-3-cefem-4-karbonsav

5

10

15

20

25

30

35

5,2 g (11,2 mmól) D-7-(N-klór-acetil-3-indolil)-glicil-amido-3-metil-3-cefem-4-karbonsav (5. példa), 38 ml acetonban készült oldatát, amely 9,4 ml víz és 1,88 g (24,7 mmól) tiokarbamidot tartalmaz 25°C-on 15 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet 188 ml vízhez adjuk és 25°C-on további egy órán át kevertetjük. Ezután 1 n nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával a pH-t 7,5-re állítjuk és a lúgos oldatot 25°C-on 3 órán át állni hagyjuk, miközben a pH-t időnkénti nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával 7,5 értéken tartjuk. Ezután a reakcióelegyet liofilizáljuk és D-7-(3-indolil-glicil-amido)-3-metil-3-cefem-4-karbonsavat nyerünk.

A találmány szerinti eljárással előállított indolil-glicil-cefalosporin-származékok értékes antibiotikumok, vagy ezek közbenső termékei. A vegyületek különösen hatékonyak a Gram pozitív kórokozók széles skálájára. Éppen ezért ezen antibiotikumok hatékonyak az állatokon Gram pozitív kórokozók által okozott fertőzések kezelésére is. A vegyületek különösen hatékonyak a felső légúti fertőzések kezelésében és a hasonló betegségeikben, amelyeket a Haemophilis influenza, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes és hasonlóknak okoznak. A vegyületek azon betegségek kezelésében is hatásosakat, amelyeket anaerob kokkusok okoznak, mint pl. Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus intermedius, Peptostreptococcus productus, Peptococcus osaccharolyticus, P. prevotii, P. anaerobius, Bacteroides fragilis, Propionibacterium acnes, Fusobacterium necrophorum és hasonlóknak.

A találmány szerinti eljárással előállítható termékek közül jellegzetes és előnyös a 7-(3-indolil-glicil-amido)-3-metil-3-cefem-4-karbonsav, amely vegyület előállítását a 2. példa szemlélteti. E vegyület, valamint a találmány szerinti egyéb vegyületek baktériumellenes hatását in vitro, hígítási agar teszten vizsgáltuk néhány Gram pozitív és Gram negatív mikroorganizmusra. A következő táblázat mutatja be a találmány szerinti néhány vegyület minimális gátlási koncentrációját (MIC) ug/ml-ben az ott megadott mikroorganizmusokon vizsgálva. Összehasonlításként néhány ismert vegyületre is megadjuk a MIC-értékeket.

I. TÁBLÁZAT

Agar hígításos minimális gátlási értéke (MIC) ( ug/ml)

| Mikroorganizmus              | Törzs | Ampicillin | Cefalexin | 1. példa szerinti vegyület | 3.   | 4.   |
|------------------------------|-------|------------|-----------|----------------------------|------|------|
| Staph. aureus                | X1.1  | 0,125      | 2         | 4                          | 4    | 4    |
|                              | V41   | 8          | 8         | 8                          | 32   | 32   |
|                              | X400  | >128       | 128       | 64                         | 64   | 64   |
|                              | X13E  | 32         | 128       | 32                         | 8    | 8    |
| Staph. epi                   | EPI 1 | 16         | 32        | 16                         | 16   | 16   |
|                              | EPI 2 | 64         | 128       | 16                         | 32   | 16   |
|                              | C203  | 0,03       | 0,5       | 0,25                       | 0,5  | 0,25 |
|                              | PARK  | 0,03       | 2         | 0,5                        | 0,25 | 0,5  |
| Strep. FN<br>Strep. D        | X66   | 4          | 128       | 32                         | 16   | 64   |
|                              | 9960  | 2          | 128       | 16                         | 16   | 16   |
|                              | N10   | 8          | 8         | 32                         | 16   | 16   |
|                              | EC14  | 4          | 4         | 32                         | 8    | 8    |
| E.coli                       | TEM   | 32         | 4         | 16                         | 16   | 32   |
|                              | X26   | 16         | 2         | 16                         | 4    | 16   |
|                              | KAE   | 128        | 128       | >128                       | >128 | >128 |
|                              | X68   | 16         | 8         | 128                        | 16   | 16   |
| Shig. soenn.<br>Enterobacter | N9    | 4          | 8         | 32                         | 32   | 32   |
|                              | X68   | 8          | 0,03      | 32                         | >128 | >128 |
|                              | C32   | 128        | 0,125     | 128                        | 128  | 128  |
|                              | EB17  | 128        | 0,06      | 128                        | 128  | 128  |
| Salmonella                   | X514  | 1          | 0,6       | 32                         | 16   | 16   |
|                              | 1335  | 4          | 0,25      | 128                        | 16   | 32   |

Az előbbi táblázat adatai világosan mutatják a találmány szerinti eljárással előállított termékek erőteljes baktériumellenes hatását.

Azon túlmenőleg, hogy a találmány szerinti vegyületek erőteljes baktériumellenes hatást mutatnak a mikroorganizmusok széles körében különösen a Gram pozitívoknál és az anaeroboknál, állatokon nagyon kedvező farmakokinetikai tulajdonságokat mutattak. Így például, ha 7-(3-indolil-glicil-amido)-3-metil-3-cefem-4-karbonsavat adtunk patkányoknak intravénásan 20 mg/kg dózisban a plazmakoncentráció egy óra múlva 15,0 ug/ml és négy óra múlva 6,0 ug/ml volt. A vegyületnek mintegy 60% körüli mennyisége kinyerhető volt a patkányok vizeletéből 20 mg/kg-os dózis szubkután beadását követően. Az epefolyadék-ból 5%-nál kevesebb volt visszanyerhető.

A találmány által megvalósított vegyületek kedvező farmakokinetikája egyúttal kiváló orális Gram pozitív baktériumellenes hatásukkal, valamint jó stabilitásuk a  $\beta$ -laktamázokkal szemben, különösen vonzóvá teszi e szerek alkalmazását a baktériális eredetű betegségek közül számosnak a kezelésében. A vegyületek különlegesen alkalmasak járóbetegek kezelésére és elsősorban olyan alanyokéra, akik a felső légutak enyhe fertőzésében szenvednek.

A találmány szerint előállított vegyületek ugyancsak eszékelt adnak azon állatok kezelésére, amelyek bakteriális betegségekben szenvednek, vagy gyanítható, hogy bennük ilyen fertőzés van kifejlődőben. A baktériumellenes szerrel való kezelés úgy gyakorolható, hogy a kezelésre rászorult állatnak valamely indolil-glicil-cefalosporin antibiotikumot adunk baktériumellenes hatást kifejtő mennyiségben. Az alkalmazás egyaránt lehet gyógyító vagy megelőző célzatú. A beadott hatékony antibiotikum mennyisége változó, a kezelésre kiválasztott adott vegyülettől, a kezelendő vagy megelőzendő betegség súlyosságától, a kezelt egyéntől és más hasonló, az ilyen kezelésnél adódó egyéb tényezőktől függően. Minden esetre normál körülmények között a vegyületeket 0,5 és 50 mg/állati testsúlykilogramm adagban alkalmazzuk, előnyösen 1 és 10 mg/kg mennyiségben. Ilyen adag naponta egyszer vagy kétszer adható, vagy többször is, ha a betegség jellege és a kezelt állapota ezt indokoltá teszi. Az átlagos felnőtt ember jellegzetes napi adagja 200–500 mg közötti.

A találmány szerinti baktériumellenes szerek orális és parenterális alkalmazásban egyaránt hatékonyak és ennek megfelelően ezekre alkalmas bármely gyógyszerformaként kialakíthatók. E gyógyszerformák továbbbi tartalmát képezik a találmánynak. A gyógyszerformák 0,1 és 95% közötti mennyiségben tartalmazhatnak a találmány szerinti indolil-glicil-cefalosporin antibiotikumot, gyógyszerészetileg elfogadható vívő-, hígító- vagy kötőanyagokkal keverve. A jellegzetes gyógyszerformák a hatóanyagot 10 és 60 súly% közötti mennyiségben tartalmazzák, előnyösen 20 és 50 súly% közötti mennyiségben.

Alkalmas orális használatra a vegyületek számos olyan hígító-, kötő- és vívőanyaggal keverhetők, amelyeket általában orális gyógyszerkészítményekben használnak, és tablettává, pirulává, pasztillává formálhatók vagy zselatin kapszulába tölthetők. Az általában használt jellegzetes vívő-, hígító- és kötőanyagok közé tartoznak: burgonyakeményítő, kukoricakeményítő, cukor, dextróz, mikrokristályos cellulóz, dikalcium-foszfát, alginsav, gumi arabicum; csúsztatványok mint magnéziumsztearát; kötőanyagok, mint tra-

gakanta vagy zselatin; és ízanyagok, mint borsosmenta olaj, cseresznye vagy eper aroma, gaulteria olaj és hasonló. A vegyületek szirupban vagy elixírben is lehetnek olyan közönséges hígítóanyagokat alkalmazva, mint zsíros olaj, metil- vagy propilparabének, megfelelő színezékek és ízanyagok. A vegyületek ostyátkba, szögletes tablettákba vagy bármely más olyan alakba formázhatók, amely hosszabb idő alatt ellenőrzöttén adja le a hatóanyagot.

A találmány szerinti antibiotikumok parenterális alkalmazásra való gyógyszerformába is hozhatók, akár intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután beadásra, akár pedig transzdermális kezelésre. Az ilyen gyógyszerformák általában 0,1 és 20,0 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazzák a hatóanyagot. Jellegzetes kötő-, hígító- és vívőanyagok parenterális készítményekhez például a fiziológiás konyhasó oldat, dextróz híg vizes oldata, polihidroxialifás alkoholok vagy elegyeik, pl. glicerin, propilén-glikol vagy polietilén-glikol. A parenterális oldatok konzerválószerrel is tartalmazhatnak, mint fenetil-alkohol, metil- vagy propilparabének vagy timerosal. Amennyiben szükséges, az oldathoz 0,05 és 0,20 tömeg% közötti mennyiségben antioxidáns is adható, mint nátrium-metabiszulfid vagy kálium-biszulfid. Intravénás alkalmazásra előnyös ha a készítmény a hatóanyagot 0,05 és 0,25 mg/ml koncentrációban tartalmazza és az intramuszkuláris injekcióhoz az előnyös koncentráció 0,25 és 0,50 mg/ml közötti.

A következő példák – korlátozó célzat nélkül – néhány hasznos gyógyszerkészítmény formázását szemléltetnek.

30

7. példa

## Orális szuszpenzió készítése

35

| Alkotórész  | Mennyiség |
|---|-----------|
| Nátrium-D-7-(3-indolil-glicil-amido)-3-metil-3-cefem-4-karboxilát | 500 mg    |
| 70%-os szorbit oldat  | 40 ml     |
| Nátriumbenzoát  | 150 mg    |
| Szaharin  | 10 mg     |
| Cseresznye aroma  | 50 mg     |
| Desztillált víz q. s. ad  | 100 ml    |

45

A szorbit oldatot 40 ml desztillált vízhez adjuk és az indolil-glicil-cefalosporint az elegyben szuszpendáljuk. Hozzáadjuk és beoldjuk a szaharint, nátriumbenzoátot és az aromát. A térfogatot desztillált vízzel 100 ml-re egészítjük ki. A szirup minden ml-e 5 mg indolil-glicil-cefalosporin antibiotikumot tartalmaz. Ez az orális gyógyszerforma ideálisan megfelel gyermekgyógyászati felhasználásra.

50

8. példa

## 250 mg-os kapszula készítése

55

| Alkotórész   | Mennyiség |
|--|-----------|
| 7-(6-klór-3-(4,5,6,7-tetrahidro-indolil)-glicil-amino)-3-metil-3-cefem-4-karbonsav | 250 mg    |
| Laktóz   | 150 mg    |
| Kukoricakeményítő  | 100 mg    |

60

500 mg

Az alkotórészeket egyenletesen összekeverjük és zselatinkapszulákba töltjük. A kapszulák orálisan adhatók, például naponta egy vagy két darab.

## 9. példa

## Parenterális oldat készítése

700 ml propilén-glikol és 200 ml injekciós tisztaságú desztillált víz elegyében feloldunk 20,0 g D-7-(3-indolil-glicil-amido)-3-metoxi-metil-3-cefem-4-karbonsav-hidrokloridot. Az oldat pH-ját sósavval 5,5-re állítjuk és desztillált vízzel 1000 ml-re töltjük fel.

Sterilizünk, 5 ml-es ampullákba egyenként 2 ml-t töltünk (40 mg hatóanyag) és nitrogén atmoszférában leforrasztjuk az ampullákat.

## SZABADALMI IGÉNYPONT

- Eljárás (I) általános képletű indolil-glicil-cefem-származékok vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, amely általános képletben
- 5  $R^1$  3-indolil-csoport,  
 $R^2$  hidrogénatom, 2–8 szénatomos alkoxi-karbonil vagy halogén-(1–4 szénatomos)-alkanoil-csoport és
- 10  $R^6$  hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet egy (IV) általános képletű acilezőszerrel vagy annak a kivitvált származékával acilezünk, amelyben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^6$  jelentése az előbbieken megadott, majd az acilezést követően kívánt esetben lehasítjuk a jelenlevő amino- és/vagy karboxi-védőcsoportokat; és kívánt esetben a keletkezett (I) általános képletű vegyületet sójává alakítjuk, vagy egy keletkezett (I) általános képletű sójából felszabadítjuk a szabad vegyületet.

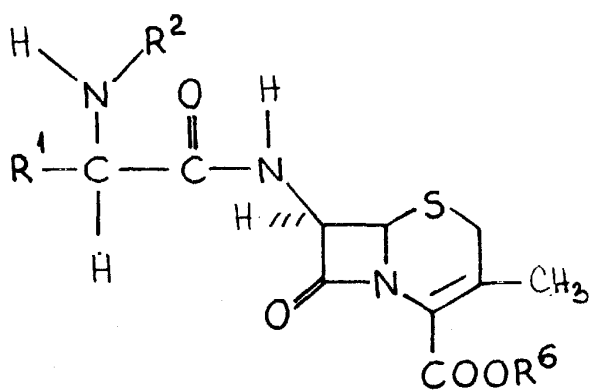
-----  
 5 db ábra  
 -----

Országos Találmányi Hivatal  
 F.k.: Himer Zoltán

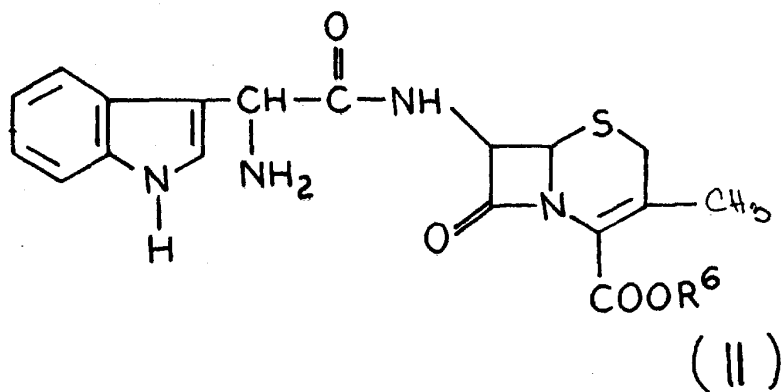
-----  
 Kódex  
 -----

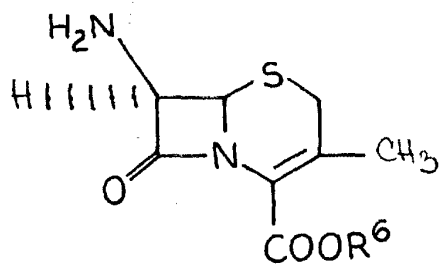


192.003  
Nemzetközi osztályszám: C 07 D 501/22  
C 07 D 501/32  
C 07 D 501/59

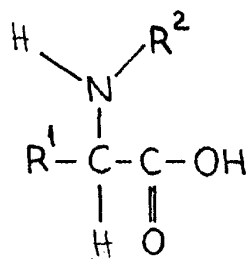


192.003  
Nemzetközi osztályszám: C 07 D 501/22  
C 07 D 501/32  
C 07 D 501/59



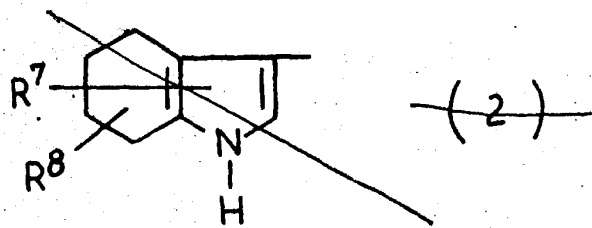
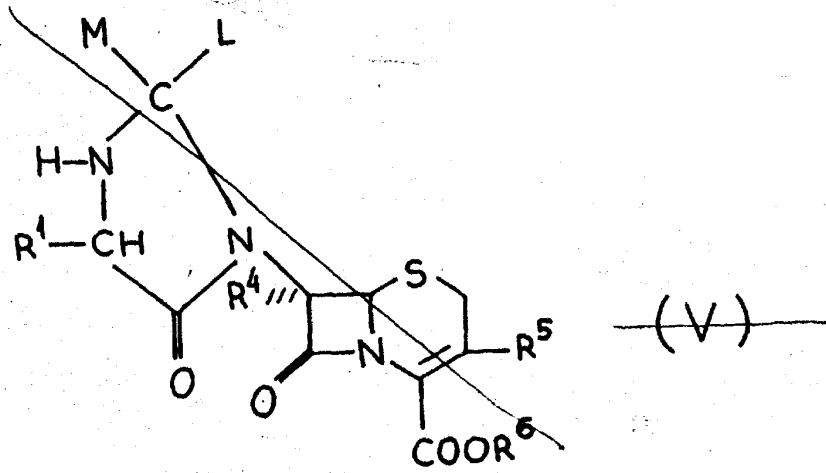


( III )



( IV )

192.003  
Nemzetközi osztályszám: C 07 D 501/22  
C 07 D 501/32  
C 07 D 501/59



1 képletsor

