



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58469

(13) C2

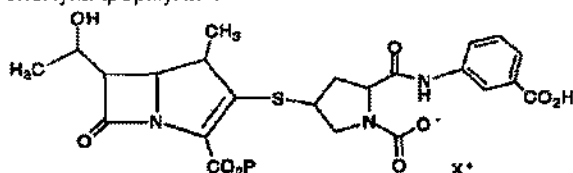
(51) 7 C07D477/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СТАБІЛІЗОВАНІ КАРБАПЕНЕМОВІ НАПІВПРОДУКТИ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК З ЇХ ВИКОРИСТАННЯМ

1

(21) 2000010193
(22) 12 06 1998
(24) 15 08 2003
(86) PCT/US98/12339, 12 06 1998
(31) 60/049,640
(32) 16 08 1997
(33) US
(31) 9719383 3
(32) 11 09 1997
(33) GB
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.
(72) Віпл'ямс Джон М., US, Брандс Карел М., US,
Скерлж Ренато Т., US, Доллінг Ульф Х., US, Джеб-
сон Рональд Б., US
(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US
(56) US 5478820, А, 26 12 1995
WO 97/45430, А, 04 12 1997
(57) 1 Стабілізована карбапенемова проміжна
сполука формули 1

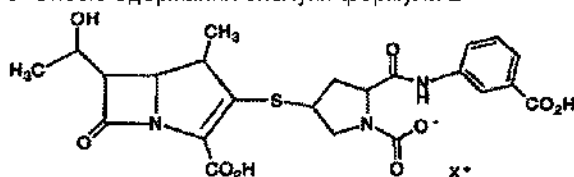


або її сіль,
де Р є захисною групою для карбоксилу, а X^+ є
групою, що зрівноважує заряд

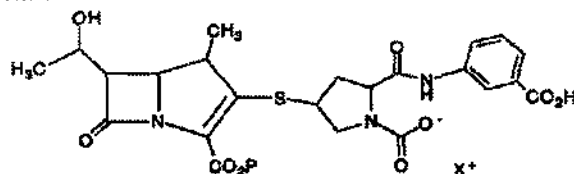
2 Стабілізована карбапенемова проміжна сполука
за п. 1, де Р вибрано з групи: бензидрил, орто-
нітробензил, пара-нітробензил, 2-нафтилметил,
аліл, 2-хлораліл, бензил, 2,2,2-трихлоретил, три-
метилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-
бутилдифенілсиліл, 2-(триметилсиліл)етил, фена-

2

цил, пара-метоксибензил, ацетоніл, пара-
метоксифеніл, 4-піридилметил та трет-бутил
3 Стабілізована карбапенемова проміжна сполука
за п. 2, де Р вибрано з алілу і пара-нітробензилу
4 Стабілізована карбапенемова проміжна сполука
за п. 1, де X^+ вибрано з групи: натрій, калій,
кальцій та магній
5 Спосіб одержання сполуки формули 2



або її фармацевтично прийнятної солі або склад-
ного ефіру, де X^+ - група, що зрівноважує заряд,
що включає вилучення захисту зі сполуки форму-
ли 1



із застосуванням газоподібного водню в інтервалі
рН приблизно від 7,0 до приблизно 8,5, подальше
очищення сполуки із застосуванням пофобної
смоли для одержання сполуки формули 2

6 Спосіб за п. 5, що включає подальше концен-
трування сполуки в розчині із застосуванням мем-
брани для нанофільтрації

7 Спосіб за п. 5, що додатково включає доведен-
ня рН до 5,5 і кристалізацію мононатрієвої солі
сполуки формули 2

Даний винахід відноситься до стабілізованих
форм карбапенемових сполук і напівпродуктів,
використаних при їх отриманні. Такі стабілізовані
форми застосовні, зокрема, для зменшення де-

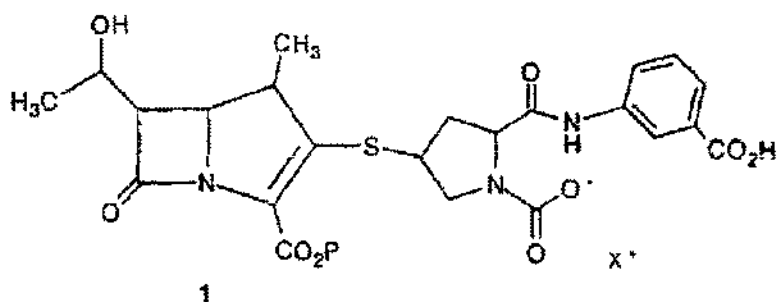
градації, пов'язаної з отриманням карбапенемів, і
поліпшують загальний вихід

Запропонована стабілізована карбапенемова
проміжна сполука, представлена формулою 1

(13) C2

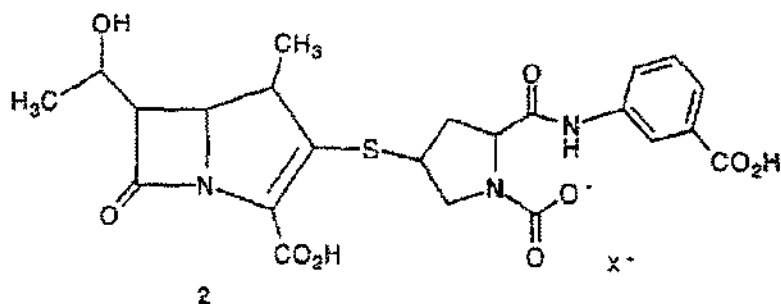
(11) 58469

(19) UA



або її сіль, де Р - захисна група для карбоксилу, а Х - група, що зрівноважує заряд

Запропонований також спосіб синтезу сполуки, представленої формулою 2



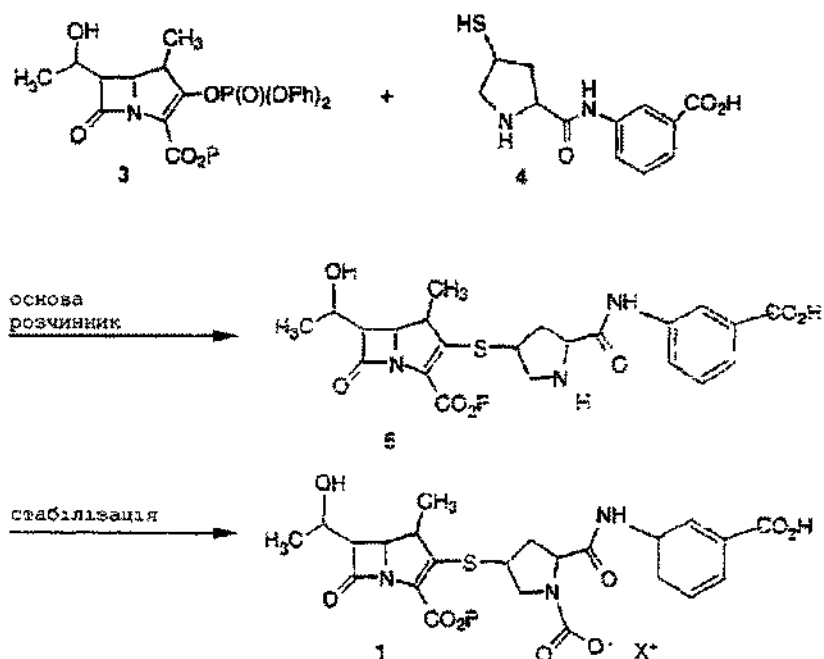
або її фармацевтично прийнятної солі або її складного ефіру, де Х - зрівноважуюча заряд група, що передбачає вилучення захисту в сполуці формули 1 з утворенням сполуки формули 2

Як використано тут, термін "стабілізована фо-

рма" відноситься до сполук, які містять карбаматну групу, утворену біля піролідинового атома азоту, як показано в сполуці 1

Карбамат 1 може бути отриманий, як показано нижче на Технологічній схемі А

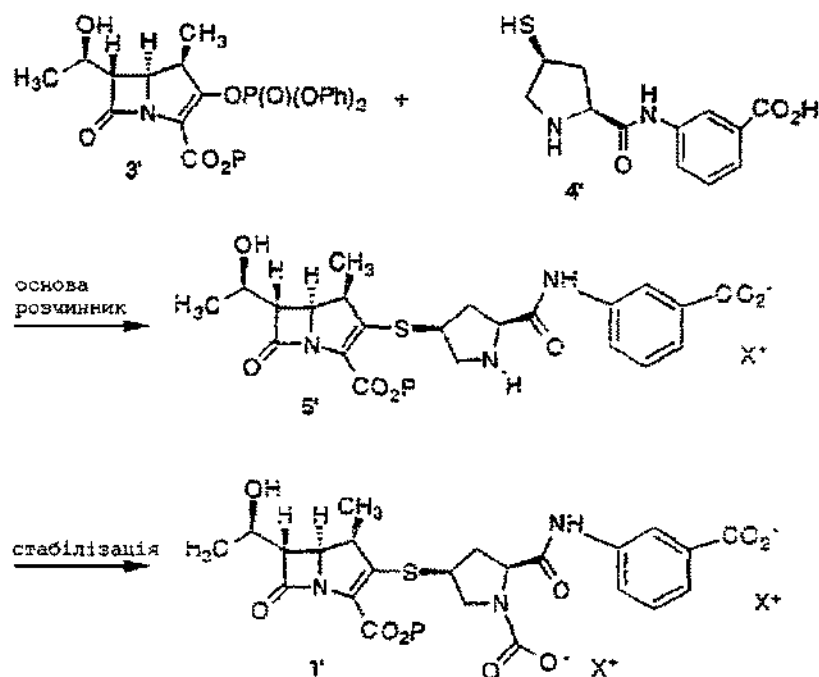
ТЕХНОЛОГІЧНА СХЕМА А-1



На Технологічній схемі А-2 нижче представлений переважний спосіб, що відноситься до 1β-

метил-карбапенему

ТЕХНОЛОГІЧНА СХЕМА А-2



Сполуки 3 і 3' можуть бути отримані із застосуванням описів, що містяться в Патентах США №№ 4,994,588 від 19 лютого 1991, 5,478,820 від 26 грудня 1995, 4,269,772 від 26 травня 1981, 4,350,631 від 21 вересня 1982, 4,383,946 від 17 травня 1983, 4,414,155 від 8 листопада 1983, Tet Let 21 2783 (1980), J Am Chem Soc 108, 6161 (1980), і J Am Chem Soc 108, 4675 (1986). Вказівки цих джерел дані тут у вигляді посилань.

Сполуки 4 і 4' можуть бути отримані із застосуванням опису, що міститься у Betts та інш. Патент США № 5,478,820.

Сполука формули 1 або її сіль отримана реакцією фосфату енолу 3 і попередника бокового ланцюга 4 в присутності основи. Цю реакцію звичайно проводять при зниженій температурі, наприклад, від приблизно -30°C до приблизно -50°C. Основи, які застосовні для вказаної вище реакції, можуть бути як органічними, так і неорганічними основами. Переважною основою для застосування тут є гідроксид натрію.

Реакція може бути проведена в органічному розчиннику, наприклад, в N-етилпіролідині, N-метилпіролідині, N,N-диметилформаміді і т.п.

Будь-який надлишок основи, який присутній в реакції, може бути погашений, а саме шляхом додавання складного ефіру, наприклад, ізопропілацетату або етилацетату.

Після поєднання карбапенем стабілізують шляхом обробки карбапенему джерелом діоксиду вуглецю. Це дає перехідну структуру формули 1, де X⁺ означає протион, що зрівноважує заряд. Прикладами джерел діоксиду вуглецю є газоподібний діоксид вуглецю, бікарбонати, такі як бікарбонати натрію і калію, і карбонати, такі як карбонати натрію і калію.

Стабілізація може бути проведена при від-

практично нейтральних до слабо лужних умов, наприклад, при pH від приблизно 7,0 до приблизно 8,5.

Після стабілізації карбапенем піддають процесу вилучення захисної групи, тобто вилученню захисної групи від 3-карбоксилу. Піролідиновий азот в процесі гідрогенізації переходить в карбаматну форму.

Переважаючою реакцією вилучення захисної групи є гідрогенізація, який може бути проведений із застосуванням газоподібного водню або сполуки, яка утворює водень.

Гідрогенізація ефективно вилучає захисну групу від 3-карбоксиліту без істотного руйнування β-лактамного кільця або стабілізованої карбаматної форми піролідинового аміну.

Гідрогенізація звичайно проводять в присутності металевого каталізатора. Переважаючою реакцією є дія H₂-газу з палладієвим (Pd/C) каталізатором. При необхідності може бути додана основа. Переважаючою основою є гідроксид натрію або бікарбонат натрію.

Стабільність піролідин-N-карбамату залежить від pH, і він легко перетворюється в незаміщений піролідиновий амін або амонієву сіль у від нейтральних до слабо кислих умовах. Карбапенем або його сіль або його складний ефір потім придатні для виділення, приготування лікарського засобу або наробки.

Джерела діоксиду вуглецю, як використано тут, відносяться до газоподібного діоксиду вуглецю, також як і до сполук, які виділяють діоксид вуглецю після розчинення. Характерними прикладами є карбонати і бікарбонати, такі як карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію і бікарбонат калію. Переважно застосовні карбонати і бікарбонати. Найбільш переважним джерелом

діоксиду вуглецю є бікарбонат натрію

Джерело діоксиду вуглецю на вибір може вводитися в реакційне середовище до або під час реакції вилучення захисту. Ці блокуючі групи є легко вилученими, тобто вони можуть бути вилучені, за бажанням, з використанням методик, які не спричиняють розщеплення або руйнування інших частин молекули. Цими методиками є хімічний і ферментативний гідроліз, обробка хімічним відновником або окислювачем в м'яких умовах, обробка фторид-іоном, обробка каталізатором на основі перехідного металу і нуклеофілом і каталітичний гідрогеноліз.

Прикладами придатних захисних груп для карбоксилу є бензгідріл, орто-нітробензил, пара-нітробензил, 2-нафтилметил, аліл, 2-хлораліл, бензил, 2,2,2-трихлоретил, три-метилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, 2-(триметилсиліл)етил, фенацил, пара-метоксибензил, ацетоніл, пара-метоксифеніл, 4-піридилметил і трет-бутил. Переважною захисною групою для карбоксилу є пара-нітробензил.

У техніці відомо багато інших відповідних захисних груп. Дивись, наприклад, T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., 1981 (Частини 2 і 5).

Численні солеутворюючі іони приведені у Berge, S.M. та ін., *J. Pharm. Sci.* 66(1) 1-16 (1977), вказівки на які дані тут у вигляді посилання. Група X, що зрівноважує заряд, підтримує загальний заряд нейтральним. Переважно X є катіоном,

створюючим фармацевтично прийнятну сіль.

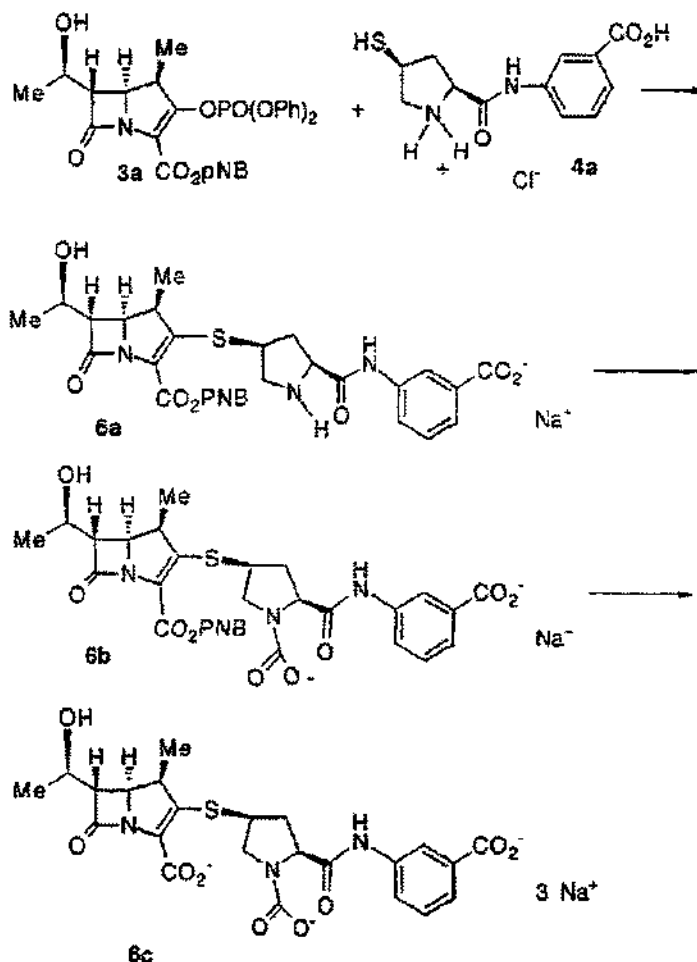
Переважні солеутворюючі катіони вибрані з групи, що складається з натрію, калію, кальцію і магнію.

Більш переважно солеутворюючий катіон є катіоном, вибраним з групи, що складається з Na^+ , Ca^{2+} та K^+ .

Солеутворюючі катіони, згадані вище, забезпечують електронну рівновагу і загальну нейтральність заряду. Можуть бути присутніми від нуля до трьох позитивно заряджених протиіонів, в залежності від кількості заряджених фрагментів карбапенему. У основному це є функцією pH, оскільки при низькому значенні pH може статися протонування негативно заряджених фрагментів. У загальну композицію можуть бути включені різні протиіони. Отже, наприклад, в фармацевтичний склад можуть бути включені одночасно кальцій і натрій для забезпечення загальної нейтральності заряду. Таким чином, протиіони можуть варіюватися в широких межах. Звичайно протиіон або протиіони є фармацевтично прийнятними різновидами катіонів.

Сполуки, отримані в даному винаході, мають асиметричні центри і можуть зустрічатися у вигляді рацематів, рацемічних сумішей і у вигляді індивідуальних діастереомерів. Способи синтезу всіх таких ізомерів, включаючи оптичні ізомери, включені в даний винахід.

Приклад 1



Фосфат енолу 3a (150г) розчиняли в 575мл N-етилпіропідінону, і отриманий розчин охолоджували до від -40 до -45°C. Гідрохлорид 4a (1,01 еквів) розчиняли окремо в суміші N-етилпіропідінону (330мл) і води (40мл) при приблизно 20°C з вакуумною дегазацією. Розчин 8N гідроксиду натрію (3,0 еквів) додавали до розчину бокового ланцюга, причому температура підтримувалася менше 30°. Цей розчин додавали до розчину фосфату енолу 3a при від -35 до -45°C. Через 2 год при -40°C суміш, що містить 6a, розбавляли 600мл дихлорметану і переносили в суміш 1,0л води, що містить 55г бікарбонату натрію, 32,5г 5% паладію на вугіллі каталізатора і 600мл дихлорметану, отримуючи 6b. Значення pH доводили до 7 - 8, використовуючи діоксид вуглецю.

Суміш перемішували під тиском 3,4 атм газоподібного водню протягом 2 год при 5 - 100, підтримуючи pH при приблизно 7,2 за допомогою 1N гідроксиду натрію. Через 3 год pH суміші доводили до 5,5, використовуючи 10% HCl (500мл), і суміш фільтрували через solka floc, промиваючи водою. Шари розділяли, і pH водного шара доводили до від 5,5 до 6,4, використовуючи 1N бікарбонат на-

трію (320мл). Після екстрагування дихлорметаном водний розчин, що містить продукт в стабілізованій формі, очищали із застосуванням гідрофобної смоли, вимиваючи 0,05M бікарбонатом натрію при приблизно 5°C, отримуючи 6c.

Розчин концентрували при приблизно 5°C шляхом нанофільтрації із застосуванням мембрани Millipore Nanomax-50 Helicon RO60 до утворення розчину продукту 6c в стабілізованій формі при біля 120г/л.

Приклад 2

Використовуючи матеріал з Прикладу 1, pH доводили до від 7,5 до 5,5, використовуючи крижану оцтову кислоту, і продукт закристалізовували шляхом додавання метанолу і 1-пропанолу, отримуючи 70г мононатрієвої солі після фільтрації.

Хоч тут описані певні переважні втілення винаходу в деталях, численні альтернативні втілення розглядаються як такі, що попадають в об'єм приданої формули винаходу. Отже, винахід ними не обмежується.