



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46698 (13) C2

(51) B C07D499/88, A61K31/43

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

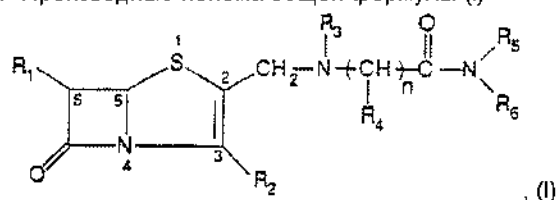
(54) ПОХІДНІ ПЕНЕМУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ) ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МАЄ АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) 95038250
 (22) 15 09 1993
 (24) 17 06 2002
 (86) PCT/EP93/02493, 15 09 1993
 (31) FI92A000181
 (32) 17 09 1992
 (33) IT
 (46) 17 06 2002, Бюл. № 6, 2002 р.
 (72) Альтамура Марія, ІТ, Аркамоне Федеріко Марія, ІТ, Перротта Енжо, ІТ, Пестелліні Вікторіо, ІТ, Сбраччі П'єро, ІТ, Кашо Джузеппе, ІТ
 (73) А МЕНАРИНІ ІНДУСТРІЕ ФАРМАЧЕУТІКЕ РІУНІТЕ С Р Л, ІТ, ІНСТІТУТО ЛУЗОФАРМАКО Д'ІТАЛІА С П А, ІТ
 (56) EP 0201459, C 07 D 499/00, 30 04 1986 EP 0110828, C 07 D 499/00, 10 11 1984 WO 91/17995, C 07 D 499/88, 14 05 1991
 (57)

1 Производные пенема общей формулы (I)



где R₁ – C₁-C₆ гидроксиалкил,
 R₂ – карбоксильная группа или этерифицированная карбоксильная группа, легко активируемая in vivo, или карбоксилат-анион,
 R₃ – H, C₁-C₄ алкил, необязательно замещенный карбоксиамидной группой,
 R₄ – H, C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный фенилом, C₁-C₆ аминоалкил, или
 R₃ и R₄, связанные вместе, образуют пирролидиновое, пиперидиновое или азиридиновое кольцо, необязательно замещенное гидроксильной группой, алканойпоксигруппой и карбамоилоксигруппой,
 R₅ и R₆, независимо друг от друга, – H, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкилкарбоксиамид, или, взятые вместе, образуют 4-метилпиперазин,
 n – целое число, равное 1, 2 или 3,
 или их фармацевтически приемлемые соли
 2 Производные пенема по п 1, имеющие конфигурацию 5R, 6S

3 Производные пенема по п 2, у которых R₁ – альфагидроксиэтиловая группа, и альфа-атом углерода в этиловой группе имеет конфигурацию R

4 Производные пенема по п 1, выбранные из группы, включающей

(5R,6S)-2-((N-(2-ацетамидо)-N-метил)аминометил)-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту,
 (5R,6S)-2-((N-пролинамидо)-метил)-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту,
 (5R,6S)-2-(N-метилфенилаланинамидо)-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту,
 (5R,6S)-2-(3'-карбоксиамидо-пиперидин-1'-ил)-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту,
 (5R,6S)-2-(N,N-диацетамидо)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту,
 (5R,6S)-2-(N-метил-N-(3'-пропионамидо))-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту,
 (5R,6S)-2-(N-метил-N-(4'-метил-1'-пиперазин))амидокарбоксиметил-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту,
 (5R,6S)-2-(N-этил-N-(2'-ацетамидо))-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту,
 (5R,6S)-2-(N-метил-N-((N',N'-диметил)ацетамидо)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту,
 (5R,6S)-2-(2'-карбоксиамидо-пиперидин-1'-ил)-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту,
 (5R,6S)-2-(4'-карбоксиамидо-пиперидин-1'-ил)-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту,
 (5'-метил-2'-оксо-1',3'-диоксолен-4'-ил)-метил(5R,6S)-2-(N-пролинамидо)метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат,
 ацетоксиметил-(5R,6S)-2-(N-метил-N-(2-ацетамидо))-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат,
 (5R,6S)-2-(2'-карбоксиамидо-азиридин-1'-ил)-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту,

(13) C2

(11) 46698

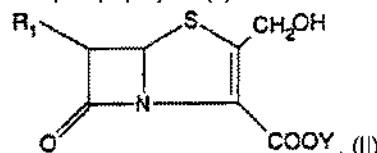
(19) UA

(5R,6S)-2-(N-(D-пролинамидо))-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту, (5R,6S)-2-[N-метил-(N'-глицинамидо)-глицил]-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту, (5R,6S)-2-(N-метил-N-(2-ацетамидо))-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат натрия, ацетоксиметил-(5R,6S)-2-(N-пролинамидо)-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, (5'-метил-2'-оксо-1',3'-диоксол-4'-ил)-метил(5R,6S)-2-(N-(2-ацетамид)-N-метил)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, (5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-гидроксипирролидин-1'-ил]-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту, (5R,6S)-2-(N-(2S)-2-пропионамид-N-метил)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту, пивалоилоксиметил-(5R,6S)-2-(N-пролинамидо)-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, пивалоилоксиметил-(5R,6S)-2-(N-ацетамидо)-N-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-пивалоилоксиметилкарбоксилат, (5R,6S)-2-[N-(2'R)-2'-пропионамидо-N-метил]-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту, (5R,6S)-2-[(2'R,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-гидроксипирролидин-1'-ил]-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту, (5R,6S)-2-[(2'S,4'S)-2'-карбоксиамидо-4'-гидроксипирролидин-1'-ил]-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту, (5R,6S)-2-[(2'R,4'S)-2'-карбоксиамидо-4'-гидроксипирролидин-1'-ил]-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту, (5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-карбамоилокси-пирролидин-1'-ил]-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновую кислоту, пивалоилоксиметил-(5R,6S)-2-[N-(D-пролинамидо)]метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил-(5R,6S)-2-[N-(D-пролинамидо)]метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, ацетоксиметил (5R,6S)-2-[N-(2'S)-2'-пропионамид-N-метил]-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, пивалоилоксиметил-(5R,6S)-2-[N-(2'S)-2'-пропионамидо-N-метил]-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил (5R,6S)-2-[N-(2'S)-2'-пропионамид-N-метил]аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, пивалоилоксиметил-(5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-гидроксипирролидин-1'-ил]метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-(5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-гидроксипирролидин-1'-ил]метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, циклогексилкарбонилоксиметил-(5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-

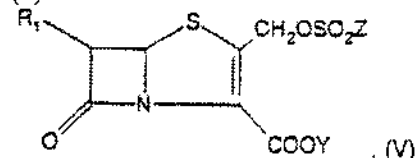
гидроксипирролидин-1'-ил]метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, 1-(циклогексипоксикарбонилокси)этил-(5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-гидроксипирролидин-1'-ил]метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, 1-[[[(1'S,2'R,5'S)-2'-изопропил-5'-метил-циклогексан-1'-ил]оксикарбонилокси]этил-(5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-гидроксипирролидин-1'-ил]метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, пивалоилоксиметил-(5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-карбамоилоксипирролидин-1'-ил]метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, 1-пивалоилоксиэтил-(5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-гидроксипирролидин-1'-ил]метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, 1-(циклогексипкарбонилокси)этил-(5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-гидроксипирролидин-1'-ил]метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, (5-трет-бутил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил-(5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-гидроксипирролидин-1'-ил]метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, 1-(изопропилкарбонилокси)этил-(5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксиамидо-4'-гидроксипирролидин-1'-ил]метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат, 1-пивалоилоксиэтил-(5R,6S)-2-[N-2-ацетамидо-N-метил]аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат

5 Производные пенема по п 1, обладающие антибактериальными свойствами

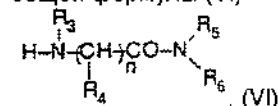
6 Способ получения производных пенема общей формулы (I) по п 1, отличающийся тем, что производное 2-гидроксиметилзамещенного пенема общей формулы (II)



где R₁ имеет значения, приведенные в п 1, а Y – этерифицирующая группа, подвергают взаимодействию с соответствующим производным сульфонилхлорида в присутствии органического основания в инертном органическом растворителе при температуре от -70°C до +20°C, и полученное при этом сульфонил-производное общей формулы (V)

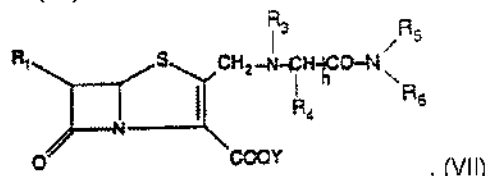


где R₁ и Y определены выше, а Z – алкил или арил, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (VI)



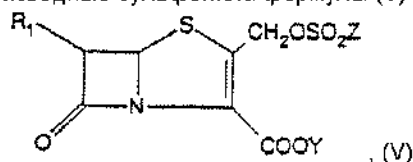
где R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и n имеют значения, указанные в п 1,

в органическом растворителе при температуре от -20°C до $+20^\circ\text{C}$ с последующим преобразованием полученного производного пенема общей формулы (VII)

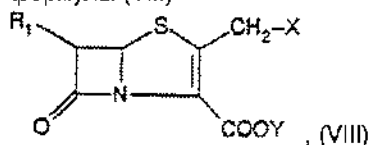


где n , Y , R_1 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 определены выше, в соединении общей формулы (I), посредством гидролиза, гидрогенолиза или другими известными способами

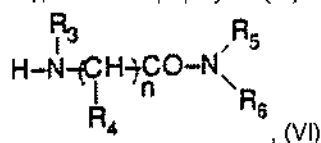
7 Способ получения производных пенема общей формулы (I) по п 1, отличающийся тем, что производные сульфонила формулы (V)



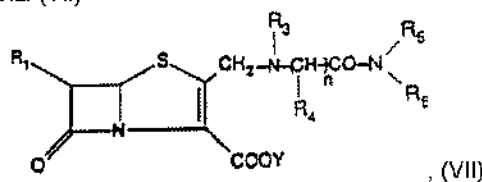
где R_1 , Y и Z определены выше, подвергают взаимодействию с неорганическим галидом с получением соответствующих галидов формулы (VIII)



где R_1 и Y определены выше, X выбирают из группы, включающей хлор, бром, йод, с последующим взаимодействием соединения формулы (VIII) с соединением формулы (VI)



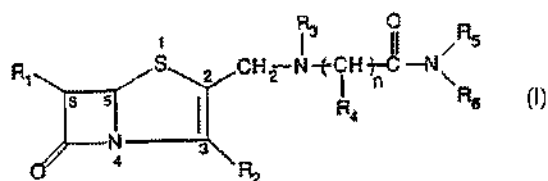
где R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и n определены выше, в органическом растворителе при температуре от -20°C до $+20^\circ\text{C}$ с последующим преобразованием полученного производного пенема общей формулы (VII)



где n , Y , R_1 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 определены выше, в соединении общей формулы (I), посредством гидролиза, гидрогенолиза или другими известными способами

8 Фармацевтическая композиция, обладающая антибактериальной активностью, для перорального или парентерального использования, содержащая активный агент и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что включает в качестве активного агента соединение по п 1 в эффективном количестве

Настоящее изобретение относится к производным пенемов, соответствующим общей формуле (I)



R_2 выбирают из группы, содержащей карбоксильную группу, свободную или этерифицированную при помощи группы, легко активируемой *in vivo*, или карбоксилат-анион,

R_3 выбирают из группы, содержащей H , $C_1 - C_4$ алкил с замещениями или без,

R_4 выбирают из группы, содержащей H , $C_1 - C_6$ алкил с замещениями или без, $C_1 - C_6$ гидроксиалкил с замещениями или без, $C_1 - C_6$ меркаптоалкил с замещениями или без, $C_1 - C_6$ аминокислот с замещениями или без, $C_1 - C_6$ алкил, содержащий четвертичную аммонийную группу, $C_1 - C_6$ карбоксиалкил с замещениями или без, $C_3 - C_7$ циклоалкил, $C_6 - C_{10}$ арил, $C_6 - C_{10}$ арил- $C_1 - C_6$ алкил, гетероциклил- $C_1 - C_6$ алкил с замещениями или без, боковую цепочку природных альфа-

аминокислот, насыщенный или ненасыщенный $C_3 - C_7$ гетероцикл, гетероатомы в котором - это N , O , S ,

или же R_3 и R_4 , связанные один с другим, образуют гетероциклическое кольцо из 3 - 7 членов, с замещениями или без, насыщенное или ненасыщенное, содержащее, возможно, и другие гетероатомы, кроме O , N , S ,

R_5 и R_6 независимо один от другого выбирают из группы, содержащей H , $C_1 - C_6$ алкил, $C_1 - C_6$ гидроксиалкил, $C_1 - C_6$ меркаптоалкил, $C_1 - C_6$ аминокислот, $C_2 - C_6$ алкенил, $C_3 - C_7$ циклоалкил, $C_6 - C_{10}$ арил, $C_6 - C_{10}$ арил- $C_1 - C_6$ алкил, $C_1 - C_6$ алкил- $C_6 - C_{10}$ арил, гетероциклил- $C_1 - C_6$ алкил, $C_1 - C_6$ алкил-карбоксиамид, где алкил прямой или разветвленный (в состав любой из этих групп могут входить заместители),

или же, R_5 и R_6 , взятые вместе, образуют гетероциклическое кольцо из 3 - 7 членов с замещениями или без,

n - это 1, 2 или 3,

и к их фармацевтически приемлемым солям

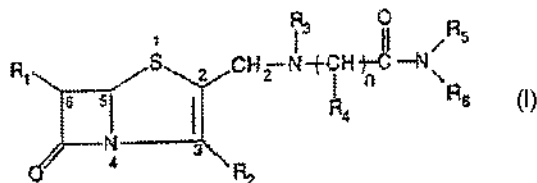
Соединения, известные под названием пене-мов, представляют многочисленный класс веществ, обладающих антибактериальными свойствами

Поскольку у бактерий быстро развивается сопротивляемость по отношению к применяемым против них средствам, необходимо разработать новые соединения, чтобы удовлетворить спрос на медикаменты, эффективные против инфекций (уже известных и еще неизвестных), имеющие высокую стабильность, низкую токсичность и т.д.

Описание изобретения

Настоящее изобретение дает возможность получить новые соединения класса пенициллинов с важными фармацевтическими свойствами.

Соединения-предметы настоящего изобретения соответствуют формуле



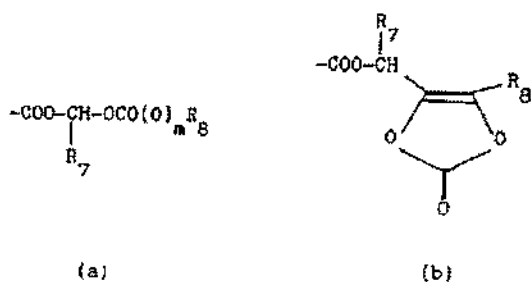
где $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ и n определены выше. Из приведенной выше формулы (I) видно, что соединения-предметы настоящего изобретения могут существовать в виде различных оптических и геометрических изомеров и их смесей, которые также являются предметом настоящего изобретения.

Среди соединений, описанных формулой (I), предпочтительными являются те, что имеют конфигурацию (5R, 6S).

Предпочтительными являются также те, у которых

R_1 - альфа-гидроксиэтил, в частности, те, у которых эта группа имеет конфигурацию 1R, т.е. те, у которых альфа-атом углерода этиловой группы имеет конфигурацию R.

R_2 - эта карбоксилат-анион или карбоксильная группа, свободная или этерифицированная группой, легко активирующейся *in vivo* и относящейся к числу соединений, описанных общими формулами (a) и (b).



где R_7 и R_8 выбирают из группы, содержащей H, $C_1 - C_6$ алкил, $C_2 - C_6$ алкенил, $C_3 - C_8$ циклоалкил или циклоалкенил, $C_6 - C_{10}$ арил или C_1C_6 алкил- $C_6 - C_{10}$ арил, а m равно 0 или 1.

К числу групп, легко активирующихся *in vivo*, относятся, например

- ацетоксиметил [(a) $R_7 = H, R_8 = CH_3, m = 0$],
- пропаноилоксиметил [(a) $R_7 = H, R_8 = CH_2CH_3, m = 0$],
- пivaloилоксиметил [(a) $R_7 = H, R_8 = C(CH_3)_3, m = 0$],
- 1-ацетоксиэтил [(a) $R_7 = CH_3, R_8 = CH_3, m = 0$],
- 1-ацетоксипропил [(a) $R_7 = CH_2CH_3, R_8 = CH_3,$

$m = 0$],

-1-циклогексилкарбонилоксиэтил [(a) $R_7 = CH_3, R_8 = \text{циклогексил}, m = 0$],

-бензоилоксиметил [(a) $R_7 = H, R_8 = \text{Ph(фенил)}, m = 0$],

-1-бензоилоксиэтил [(a) $R_7 = CH_3, R_8 = \text{Ph(фенил)}, m = 0$],

-метоксикарбонилоксиметил [(a) $R_7 = H, R_8 = CH_3, m = 1$],

-1-метоксикарбонилоксиэтил [(a) $R_7 = CH_3, R_8 = CH_3, m = 1$],

-изопропилоксикарбонилоксиметил [(a) $R_7 = H, R_8 = CH(CH_3)_2, m = 1$],

-1-изопропилоксикарбонилоксиэтил [(a) $R_7 = CH_3, R_8 = CH(CH_3)_2, m = 1$],

-циклогексипоксикарбонилоксиметил [(a) $R_7 = H, R_8 = \text{циклогексил}, m = 1$],

-циклогексилметилоксикарбонилоксиметил [(a) $R_7 = H, R_8 = \text{циклогекс-CH}_2, m = 1$],

-1-циклогексипоксикарбонилоксиэтил [(a) $R_7 = CH_3, R_8 = \text{циклогексил}, m = 1$],

-(2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил [(b) $R_7 = H, R_8 = H$],

-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил [(b) $R_7 = H, R_8 = CH_3$],

-(5-терц-бутил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил [(b) $R_7 = H, R_8 = C(CH_3)_3$],

-(5-фенил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил [(b) $R_7 = H, R_8 = \text{Ph(фенил)}$].

Предпочтительным является случай, когда R_3 - это метил или этил с замещениями или без,

R_4 - H, $C_1 - C_6$ алкил с замещениями или без, $C_1 - C_6$ гидроксиалкил, $C_1 - C_6$ меркаптоалкил, $C_1 - C_6$ аминокислот, $C_1 - C_6$ карбоксиалкил, арил с замещениями или без, ариалкил (например, бензил), $C_1 - C_6$ алкил, содержащий четвертичную аммонийную группу, гетероцикл- $C_1 - C_6$ -алкил или боковая цепочка природной альфа-аминокислоты.

Когда R_3 и R_4 соединены друг с другом, они образуют кольцо из 3 - 7 членов, с замещениями или без, в котором могут присутствовать и другие гетероатомы, кроме азота, например 1-пирролидин, 1-азетидин, 1-гашеридин, 4-морфолин, 1-пиперазин, 4-метил-пиперазин.

R_5 и R_6 - это, в предпочтительном случае, H, $C_1 - C_6$ алкил, $C_6 - C_{10}$ арил, $C_6 - C_{10}$ арил- $C_1 - C_6$ алкил, $C_1 - C_6$ алкил- $C_6 - C_{10}$ арил, $C_1 - C_6$ алкил-карбоксиамид, вместе они образуют гетероциклическое кольцо из 3 - 7 членов, с замещениями или без, например, 1-азиридин, 1-азетидин, 1-пирролидин, 1-пиперидин, 4-морфолин, 1-гашеразин, 4-метил-пиперазин.

Среди возможных заместителей предпочтительными являются метил, этил, пропил, бутил, пентил, циклопентил, циклогексил, фенил, бензил, OH, $C_1 - C_6$ алкоксил, карбоксиамид (с замещениями или без), карбоксиэфир (сложный), карбамоилоксил.

К числу фармацевтически приемлемых солей соединений, соответствующих формуле (I) и предложенных настоящим изобретением, относятся те, которые обычно используются для пенициллинов и цефалоспоринов, например, соли, образованные с неорганическими основаниями,

такими как гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов (предпочтительно NaOH, KOH), и с органическими основаниями, в том числе, с аминокислотами, например, лизином, к фармацевтически приемлемым солям в рамках настоящего изобретения относятся также внутренние соли (с амфотерными ионами)

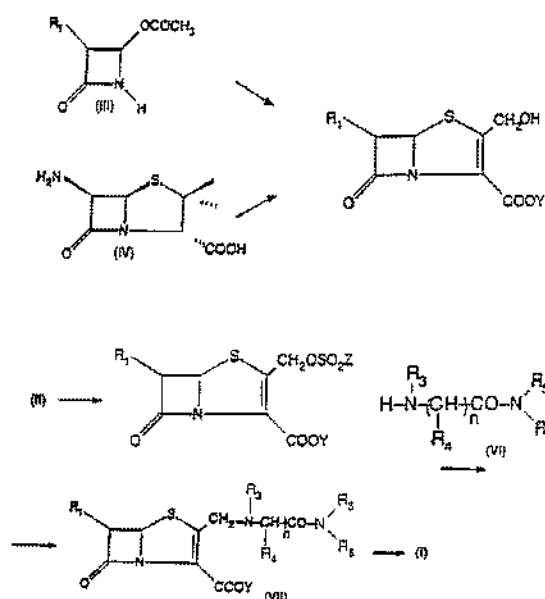
Вещества, предложенные настоящим изобретением, можно применять как в чистом виде, так и в сочетании с наполнителями, применяемыми для получения составов с пенициллинами и цефалоспоридами, предназначенных для перорального или парентерального введения, а также в сочетании с известными антибиотиками или ингибиторами бета-лактамазы

Соединения, предложенные настоящим изобретением, имеют широкий спектр антибактериального действия и могут применяться в дозах и случаях, предусмотренных фармакопеей для аналогичных пенициллинов и других антибиотиков

Соединения, предложенные настоящим изобретением, можно приготовить из соответствующих гидроксиметил-соединений, описанных формулой (II) (Схема 1), где R_1 уже определено (предпочтительно, альфа-гидроксиэтил), а Y - это этерифицирующая группа, например, аллил или р-нитробензил

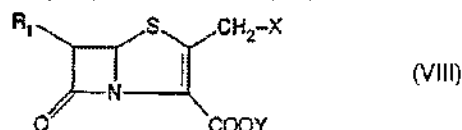
Соединения, соответствующие формуле (II), известны и могут быть получены (Схема 1) из азетидинов (III) или производных природных пенициллинов (IV) известными способами [например, E Fontana et al, J Lab Corp Radiopharm, 24, 41 (1986), AJ Corraze et al, J Med Chem, 35, 1828 (1992)]

Схема 1



Гидроксиметилпенем (II) преобразуют в соответствующие сульфонилпроизводные (V), где R_1 и Y определены выше, а Z - это алкил или арил (предпочтительно, метил или р-толил), путем про-

ведения реакции соединений (II) с соответствующим сульфонил хлоридом в присутствии органического основания, например, триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина, в инертном органическом растворителе, например, дихлорметане или хлороформе, при температуре от -70°C до $+20^{\circ}\text{C}$. Сульфонилпроизводные (V) подвергают реакции с соединениями, описанными формулой (VI), где n, R_3 , R_4 , R_5 и R_6 определены выше, в органическом растворителе, например, диметилсульфоксиде, диметилформамиде, диоксане, тетрагидрофуране или этилацетате, при температуре от -20°C до $+20^{\circ}\text{C}$, реакцию можно проводить как с сырыми, так и с очищенными веществами (V). Кроме того, синтез можно осуществить путем преобразования сульфонил-производных (V) в соответствующие галогениды (VIII),



где X - это хлор, бром или йод, путем проведения реакции с неорганическими галогенидами, в предпочтительном случае, галогенидами кальция

Соединения, соответствующие общей формуле (VII) можно получить из галогенидов (VIII) посредством реакции с соединениями состава (VI), где n, R_3 , R_4 , R_5 и R_6 определены выше, в органическом растворителе, например, диметилсульфоксиде, диметилформамиде, диоксане, тетрагидрофуране или этилацетате, при температуре от -20°C до $+20^{\circ}\text{C}$, в этом случае реакцию также можно проводить как с сырыми, так и с очищенными галогенидами (VIII). По окончании реакции пенем (VII) выделяют и определяют их свойства стандартными способами

Если R_1 - это гидроксиалкил, то последовательность реакций осуществляется после защиты алкогольной функциональной группы при помощи стандартных защитных групп, например, р-нитробензилоксикарбонила, аллилкарбонила, t-бутилдиметилсилила или триметилсилила. По окончании последовательности реакций защитные группы удаляют. Также можно проводить реакцию с двухатомным производным (II) без защиты ($R_1 = \text{CH}_2\text{CHONH}$)

Соединения, соответствующие общей формуле (I), получают из соответствующих эфиров (VII) посредством гидролиза, гидрогенолиза или других процедур

Соединения, соответствующие общей формуле (I), обладают гораздо более сильными антибактериальными свойствами по сравнению с уже имеющимися бета-лактамами антибиотиками и воздействуют как на грамположительные, так и на грамотрицательные, а также и на анаэробные микроорганизмы, вырабатывающие и не вырабатывающие бета-лактамазу

Пример 1

Аллил (5R,6S)-2-(N-(2-ацетамид)-N-метил-аминометил)-6-[(1R)-1-терцбутилдиметилсилилоксиэтил]-пенем-3-карбоксилат

3,2мл (23,2ммоль) триэтиламина и 1,8мл (23,2ммоль) метансульфонил хлорида добавили

при 0°C в азотной атмосфере к раствору 6г (15ммоль) аллил (5R, 6S)-2-гидроксиметил-6-[(1R)-1-терцбутилдиметил-силилоксил-этил]-пенем-3-карбоксилата в 150мл безводного метилен дихлорида. Смесь перемешивали при 5°C в течение 30 минут. Холодный раствор промыли водой, 5% NaHCO₃ и снова водой. Затем раствор высушили при помощи Na₂SO₄ и выпарили, получив желтый осадок.

Сырой продукт растворили в диметилсульфоксиде (150мл) и добавили к нему раствор 2,4г (19,3ммоль) саркозинида гидрохлорида [приготовленного по Marvel et al, J Am Chem Soc, 88, 1685 (1946)] и 2,8мл (20,1ммоль) триэтиламина в 40мл диметилсульфоксида. К раствору добавили 2,8мл (20,1ммоль) триэтиламина и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь оставили при этой температуре на ночь, а затем влили в воду со льдом и дважды экстрагировали в этилацетат. Органические экстракты промыли водой, высушили при помощи Na₂SO₄ и выпарили растворитель в вакууме.

Сырой продукт очистили посредством колонной хроматографии (силикагель, этилацетат / циклогексан 70 : 30 объем к объему) и получили бледно-желтое твердое вещество, точка плавления 118 - 119°C.

Пример 2

Аллил (5R,6S)-2-(N-(2-ацетамид)-N-метил)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат

Уксусную кислоту, 2,9мл (50,7ммоль), и тетрабутиламмония фторид (1M раствор в тетрагидрофуране, 25мл, 25ммоль) добавили при комнатной температуре к раствору аллил (5R,6S)-2-(N-(2-ацетамид)-N-метил)-аминометил-6-[(1R)-1-терцбутил-диметилсилилоксиэтил]-пенем-3-карбоксилата (4г, 8,5ммоль) в тетрагидрофуране (200мл). Смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, затем сконцентрировали до 50мл, разбавили этилацетатом, промыли водой и 5% NaHCO₃, высушили и выпарили.

Осадок кристаллизовали из этилового эфира, промыли на фильтре этиловым эфиром и высушили в вакууме. Получили желтое твердое вещество, точка плавления 83 – 85°C.

Пример 3

(5R,6S)-2-(N-(2-ацетамид)-N-метил)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота

80мг (0,30ммоль) трифенилфосфина, 335мг (0,29ммоль) тетраakis(трифенилфосфин)-палладия(0) и 0,24мл (4,2ммоль) уксусной кислоты добавили при 35 – 40°C в азотной атмосфере к раствору 1г (2,8ммоль) аллил (5R,6S)-2-(N-(2-ацетамид)-N-метил)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилата в 60мл безводного тетрагидрофурана и 60мл безводного метилен дихлорида.

Смесь перемешивали при той же температуре около часа. Затем ее сконцентрировали до 50мл и, помешивая, добавили к ней этиловый эфир. Осадок отфильтровали в азотной атмосфере, промыли этиловым эфиром и высушили в вакууме. Сырой продукт очистили посредством обращенно-фазной хроматографии в колонне

LiChroprep RP-18^R (вода / ацетон 95 : 5 объем к объему).

Белое твердое вещество, точка плавления 92 - 95°C, молекулярная масса 315,15.

Пример 4

Аллил (5R,6S)-2-((N-пролинамид)-метил)-6-[(1R)-1-терцбутил-диметилсилилоксиэтил]-пенем-3-карбоксилат

1,0мл (7,2ммоль) триэтиламина и 0,6мл (7,7ммоль) метансульфонил хлорида добавили при 0°C в азотной атмосфере к раствору 2г (5ммоль) аллил (5R,6S)-2-гидроксиметил-6-[(1R)-1-терцбутилдиметил-силилоксил-этил]-пенем-3-карбоксилата в 60мл безводного метилен дихлорида.

Смесь перемешивали в течение 30 минут при 5°C, затем промыли водой, 5% NaHCO₃ и снова водой. Раствор высушили при помощи Na₂SO₄, выпарили и получили желтый осадок.

Сырой продукт растворили в диметилсульфоксиде (60мл). Добавили 0,7г (6ммоль) пролинамида и 0,7мл (5ммоль) триэтиламина и перемешивали при комнатной температуре 2 часа. Оставили при той же температуре на ночь, затем влили в воду со льдом и дважды экстрагировали в этилацетат. Органические экстракты соединили, промыли водой, высушили при помощи Na₂SO₄ и выпарили в вакууме.

Сырой продукт очистили посредством хроматографии в колонне (силикагель, этилацетат) и получили бледно-желтый воск.

Пример 5

Аллил (5R,6S)-2-((N-пролинамид)-метил)-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат

0,9мл (15,7ммоль) уксусной кислоты и 2,5г (7,9ммоль) тетрабутиламмония фторида тригидрата добавили при комнатной температуре к раствору аллил (5R,6S)-2-((N-пролинамид)-метил)-6-[(1R)-1-терцбутил-диметилсилилоксиэтил]-пенем-3-карбоксилата (1,3г, 2,62ммоль) в тетрагидрофуране (70мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавили этилацетатом, промыли водой и 5% NaHCO₃, высушили и выпарили.

Соединение очистили посредством хроматографии в колонне (силикагель, этилацетат).

Желтое масло

Пример 6

(5R,6S)-2-((N-пролинамид)-метил)-6-[(1R)-1-проксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота

130мг (0,50ммоль) трифенилфосфина, 560мг (0,48ммоль) тетраakis(трифенилфосфин)-палладия(0) и уксусную кислоту (0,27мл, 4,7ммоль) добавили при комнатной температуре в азотной атмосфере к раствору (5R,6S)-2-((N-пролинамид)-метил)-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-аллил карбоксилата (0,93г, 2,4ммоль) в 100мл безводного тетрагидрофурана.

Смесь перемешивали при той же температуре 30 минут, затем разбавили этиловым эфиром, осадок отфильтровали в азотной атмосфере, промыли этиловым эфиром и высушили в вакууме.

Сырой продукт очистили посредством обращенно-фазной хроматографии в колонне LiChroprep RP-18^R (вода / ацетон 95 : 5 объем к

объему)

Белое твердое вещество, точка плавления 133 – 135°, молекулярная масса 341,38

Пример 7

(5'-метил-2'-оксо-1' 3'-диоксопен-4'-ил)-метил(5R,6S)-2-(N-(2-ацетамид)-N-метил)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат

106мг (1,0ммоль) безводного натрия карбоната добавили при комнатной температуре в азотной атмосфере к раствору 261мг (0,83ммоль) (5R,6S)-2-(N-(2-ацетамид)-N-метил)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновой кислоты в диметилформамиде (15мл)

Смесь 3 часа перемешивали при комнатной температуре, охладили до 0°C и добавили к ней 192мг (1,0ммоль) 4-бромметил-5-метил-1,3-диоксопен-2-она и оставили реагировать при комнатной температуре на 2 часа. Разбавили этилацетатом, промыли водой, высушили при помощи Na_2SO_4 и выпарили

Остаток осадили из хлороформ-ма/циклопексана, растворили в воде и лиофилизировали

Продукт очистили посредством жидкостной хроматографии высокого разрешения в колонне Hypersil 10 ODS^R, 10мкм, 25см x 20мм, подвижная фаза вода / ацетонитрил 40 / 60, скорость потока 10мл/мин. Получили 105мг (выход 30%) Молекулярная масса 427,43

Жидкостная хроматография высокого разрешения (аналитическая) колонна Hypersil 5 ODS^R, 5мкм, 25см x 4,6мм, детектор ультрафиолетового излучения 220 и 320нм, подвижная фаза вода / ацетонитрил 40 / 80, скорость потока 1мл/мин, время прохождения - 5,8мин, лямбда максим - 325нм

Пример 8

Натрия (5R,6S)-2-(N-(2-ацетамид)-N-метил)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат

35мг (0,13ммоль) трифенилфосфина, 145мг (0,12ммоль) тетраакис(трифенилфосфин) палладия(0) и 326 мг (1,96 ммоль) натрия 2-этилгексаноата добавили при комнатной температуре в азотной атмосфере к раствору 450мг (1,26ммоль) аллил (5R,6S)-2-(N-(2-ацетамид)-N-метил)аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилата в 10мл безводного тетрагидрофурана. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30мин

Раствор сконцентрировали и получили новое вещество, которое очистили посредством жидкостной хроматографии высокого разрешения в колонне Hypersil 10 ODS^R, 10мкм, 25см x 20мм, подвижная фаза вода / ацетонитрил 90 / 10, скорость потока 20мл/мин. Получили 235мг (выход 54%) Молекулярная масса 338,34

Жидкостная хроматография высокого разрешения (аналитическая) колонна Hypersil 5 ODS^R, 5мкм, 25см x 4,6мм, детектор ультрафиолетового излучения 220 и 320нм, подвижная фаза вода / ацетонитрил (95 / 5), скорость потока 1мл/мин, время прохождения - 4,0мин

В соответствии с процедурами, описанными в примерах 3, 6, 7 и 8, с использованием соответст-

вующих реагентов были получены следующие соединения

(5R,6S)-2-(N-метил-фенилаланинамид)-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота

молекулярная масса 405,47

масс-спектр (FAB) m/z 406 ($M+H^+$)

Жидкостная хроматография высокого разрешения (ЖХВР), фаза вода / ацетонитрил (80 / 20), время пребывания материала в колонне 5,7мин

(5R,6S)-2-(3'-карбоксиамид-пиперидин-1'-ил)-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота

молекулярная масса 355,412

[Получили два диастереоизомера - (A) и (B), их разделили посредством ЖХВР (подготовительной), фаза вода / ацетонитрил (95 / 5), колонна Hypersil 10 ODS^R, 10мкм, 25см x 20мм, скорость потока 20мл/мин) ЖХВР (аналитическая) время в колонне (A) - 8,2мин (B) - 9,9мин

(5R,6S)-2-(N,N-диацетамид)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота

молекулярная масса 358,37

масс-спектр (FAB) m/z 359 ($M+H^+$)

¹³С ЯМР (50МГц, D₂O) δ (млн ¹) характеристические сигналы 58,0, 61,1, 66,8, 69,1, 74,0

(5R,6S)-2-(N-метил-N-(3'-пропионамид)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота,

молекулярная масса 329,37

ЖХВР время в колонне 5,0мин, лямбда максим = 314 нм

(5R,6S)-2-(N-метил-N-(4'-метил-1'пиперазин)амидокарбоксиметил)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота,

молекулярная масса 398,48

¹³С ЯМР (50МГц, D₂O) δ (млн ¹) характеристические сигналы 46,3, 47,4, 59,9, 67,9, 69,0, 74,6

(5R,6S)-2-(N-этил-N-(2'-ацетамид)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота,

молекулярная масса 329,37

ЖХВР время в колонне 4,8мин, лямбда максим = 310нм

(5R,6S)-2-(N-метил-N-((N',N'-диметил)ацетамид)-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота,

молекулярная масса 343,40

ЖХВР время в колонне 9,1мин, лямбда максим = 315нм

(5R,6S)-2-(2'-карбоксиамид-пиперидин-1'-ил)-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота,

молекулярная масса 355,411

[Получили два диастереоизомера - (A) и (B), их отделили друг от друга посредством ЖХВР (подготовительной), фаза вода / ацетонитрил (99 / 1), колонна Hypersil 10 ODS^R, 10мкм, 25см x 20мм, скорость потока 20мл/мин) ЖХВР (аналитическая) время в колонне - (A) 9,1мин (B) 11,0мин

(5R,6S)-2-(4'-карбоксиамид-пиперидин-1'-ил)-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота

15

молекулярная масса 355,412
 точка плавления 136 – 137°C
 (5'-метил-2'-оксо-1',3'-диоксолен-4'-ил)-метил
 (5R,6S)-2-(N-пропинамид)метил-6-[(1R)-1-
 гидроксиэтил]-пенем-3-карбоксилат
 молекулярная масса 453,470
 масс-спектр (EI) m/z 453 (M^+)
 ЖХВР фаза вода / ацетонитрил (20 / 80),
 время в колонне 4,2мин, лямбда максим = 325нм
 Ацетоксиметил (5R,6S)-2-(N-метил-N-(2-
 ацетамид))-аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-
 пенем-3-карбоксилат
 молекулярная масса 387,41
 ЖХВР фаза вода / ацетонитрил (50 / 50),
 время в колонне 3,0мин
 масс-спектр (TS) m/z 388 ($M+H^+$),
 (5R,6S)-2-(2'-карбоксамид-азиридин-1'-ил)-
 метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая
 кислота
 молекулярная масса 313,33
 ЖХВР фаза вода / ацетонитрил (98 / 2), вре-
 мя в колонне 1,8мин, лямбда максим = 306нм
 масс-спектр (FAB) m/z 314 ($M+H^+$)
 (5R,6S)-2-(N-(D-пропинамид))-метил-6-[(1R)-1-
 гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота
 молекулярная масса 341,38
 ЖХВР фаза вода / ацетонитрил (95 / 5), вре-
 мя в колонне 4,4мин
 масс-спектр (FAB) m/z 342 ($M+H^+$)
 (5R,6S)-2-(N-метил-(N'-глицинамид)-
 глицил)аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-
 пенем-3-карбоновая кислота
 молекулярная масса 372,40
 ЖХВР фаза вода / ацетонитрил (95 / 5), вре-
 мя в колонне 3,4мин, лямбда максим = 308нм

46698

16

масс-спектр (FAB) m/z 373 ($M+H^+$)
 Ацетоксиметил (5R,6S)-2-(N-пропинамид)-
 метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-
 карбоксилат
 молекулярная масса 413,449
 ЖХВР фаза вода / ацетонитрил (50 / 50),
 время в колонне 11,1мин, лямбда максим = 328нм
 масс-спектр (IS) m/z 414 ($M+H^+$)
 (5R,6S)-2-[(2'S,4'R)-2'-карбоксамид-4'-
 гидроксипирролидин-1'-ил]-метил-6-[(1R)-1-
 гидроксиэтил]-пенем-3-карбоновая кислота
 молекулярная масса 357,38
 ЖХВР фаза вода (100%), время в колонне
 3,0мин, лямбда максим = 306нм
 масс-спектр (FAB) m/z 358 ($M+H^+$)
 (5R,6S)-2-(N-(2S)-2-пропинамид-N-метил)-
 аминометил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-
 карбоновая кислота
 молекулярная масса 329,1
 точка плавления 105°C (дес)
 Пивалоилоксиметил (5R,6S)-2-(N-
 пропинамид)метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-
 3-карбоксилат
 молекулярная масса 455,17
 точка плавления 51 – 55°C
 Пивалоилоксиметил (5R,6S)-2-(N-ацетамид)-
 N-метил-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-пенем-3-
 карбоксилат
 молекулярная масса 429,16
 точка плавления 50 - 53°C
 Условия ЖХВР (аналитической), если не ука-
 зано иное, таковы колонна Hypersil 50 ODS^R,
 5мкм, 25см x 4,6мм, детектор ультрафиолетового
 излучения 220 и 230нм, фаза вода / ацетонитрил
 (95 / 5), скорость потока 1мл/мин

 ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

 ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71