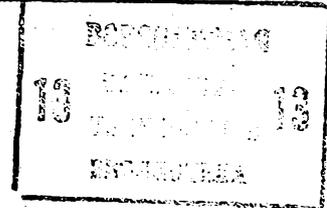




3 (5D) С 07 D 499/00; С 07 D 499/46;  
С 07 D 499/60//А 61 К 31/43

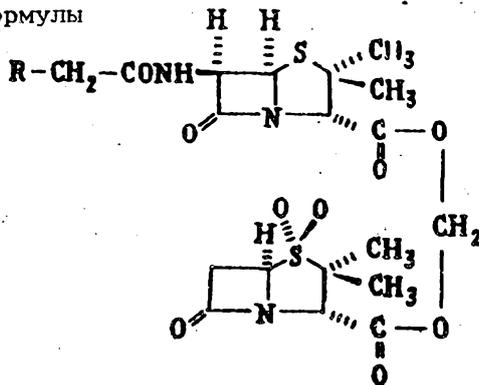
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

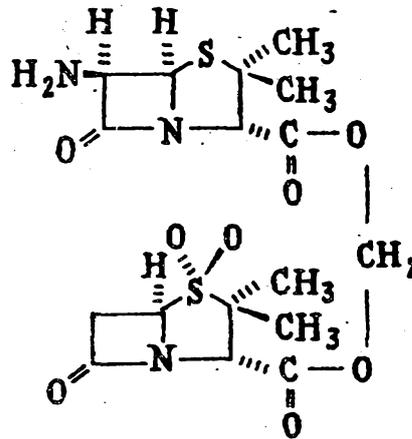


- (21) 3274747/23-04; 2921352/23-04
- (62) 2921352/23-04
- (22) 27.04.81
- (23) 08.05.80
- (31) 039539
- (32) 16.05.79
- (33) США
- (46) 30.10.84. Бюл. № 40
- (72) Эрик Кливлэнд Бигхэм (США)
- (71) Пфайзер Инк. (США)
- (53) 547.789.61.07(088.8)
- (56) 1. Патент СССР № 976852, кл. С 07 D 499/68, 13.02.79.
- 2. Патент США № 3531470, кл. 260-239.1, опублик. 1970.
- (54) (57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИС-ЭФИРОВ МЕТАНДИОЛА С ПЕНИЦИЛЛИНОМ И 1,1-ДИОКСИДОМ ПЕНИЦИЛЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ

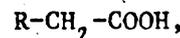
формулы



где R - фенил или феноксигруппа, отличающийся тем, что соединение формулы



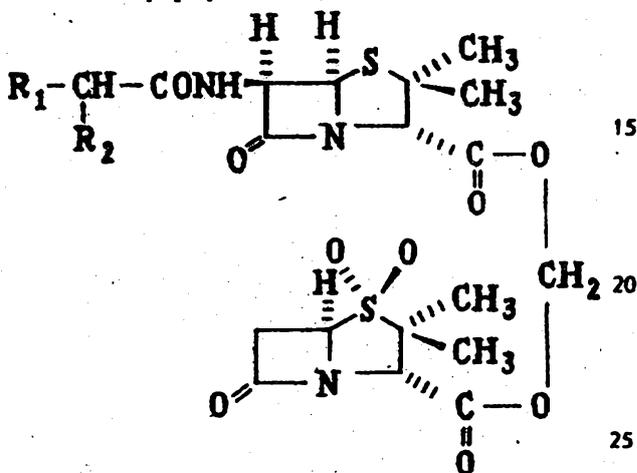
подвергают ацилированию реакционно-способным производным карбоновой кислоты формулы



где R имеет указанные значения; при охлаждении в среде инертного растворителя.

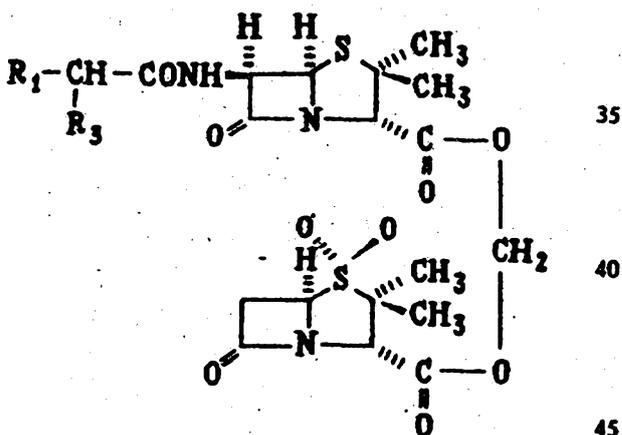
Изобретение относится к способу получения новых производных пенициллина, а именно бис-эфиров метандиола с пенициллином и 1,1-диоксидом пенициллановой кислоты, обладающих антибактериальной активностью.

Известен способ получения обладающих антибактериальной активностью бис-эфиров метандиола с пенициллином и 1,1-диоксидом пенициллановой кислоты формулы



где  $R_1$  - фенил или *p*-оксифенил;  
 $R_2$  - D-аминогруппа или D,L-карбок-  
сигруппа,

закрывающийся в том, что соединение формулы

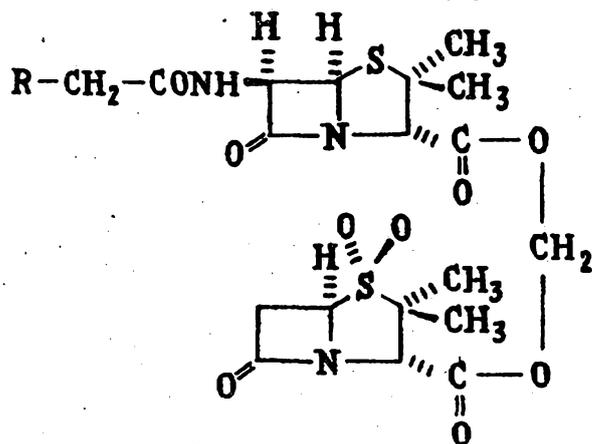


где  $R_1$  - фенил или *p*-оксифенил;  
 $R_3$  - D-азидогруппа, защищенная  
D-аминогруппа или защищенная  
D,L-карбок-сигруппа,  
подвергают каталитическому гидроге-  
нолизу или гидролизу [1].

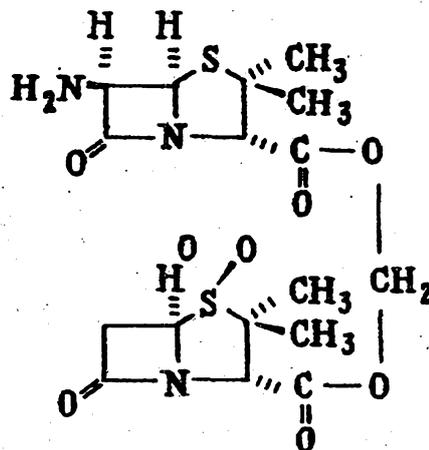
Цель изобретения - получение но-  
вых бис-эфиров метандиола с пени-  
циллинами, расширяющих арсенал  
средств воздействия на живой орга-  
низм.

Поставленная цель достигается ос-  
нованным на известной реакции ацил-

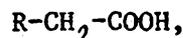
2  
лирования 6-аминопенициллинов [2]  
способом получения бис-эфиров метан-  
диола с пенициллином и 1,1-диокси-  
дом пенициллановой кислоты формулы I



где R - фенил или феноксигруппа;  
который заключается в том, что сое-  
динение формулы II



подвергают ацилированию реакцион-  
носпособным производным карбоновой  
кислоты формулы (III)



где R имеет указанные значения,  
при охлаждении в среде инертного  
растворителя.

45  
50  
55

Соединения формулы (I) обладают  
антибактериальной активностью *in vivo*  
в случае млекопитающих. Для оценки  
активности соединения формулы (I)  
вводят, например, мышам, зараженным  
предварительно острым инфекционным  
заболеванием, путем внутривенного  
введения стандартной культуры,  
патогенных бактерий. Величина дозы  
культуры бактерий при заражении вы-  
биралась таким образом, чтобы мыши  
получали 1-10 LD<sub>100</sub>. В конце испы-  
таний оценивалась активность соеди-  
нения по количеству оставшихся в

живых мышей, которые были заражены бактериями и которые, кроме того, получили соединение формулы (I). Соединения формулы (I) можно вводить орально (р.о.) и подкожно (с.с).

Активность предлагаемых антибактериальных соединений *in vivo* делает их подходящими для контроля бактериального заражения млекопитающих, включая и человека. Указанные соединения могут использоваться для контроля инфекций, вызываемых бактериями к которым чувствителен организм человека. После введения соединения формулы (I) в организм млекопитающего оно распадается на соответствующий пенициллин и 1,1-диоксид пенициллановой кислоты. При этом образующийся 1,1-диоксид пенициллановой кислоты играет роль ингибитора бета-лактамазы и увеличивает антибактериальную активность соответствующего пенициллина. Соединения формулы (I) могут использоваться, в частности, для контроля инфекций, вызываемых бактериями штамма *Staphylococcus aureus*.

Для определения чувствительности штаммов *Staphylococcus aureus* по отношению к отдельным соединениям формулы (I) может быть использован тест *in vivo*. По другому способу для этой цели определяют минимальную концентрацию (МКИ), при которой происходит ингибирование.

Для определения используются сердечно-мозговая вытяжка (СМВ) на агаре и приспособление для повторного заражения. Для получения стандартного прививочного материала культуру, выдержанную в пробирках в течение ночи, разбавляли в 100 раз (10000-20000 клеток в примерно 0,002 мл помещали на поверхность агара; 20 мл СМВ агара на чашку). Для определения использовали 12 2-кратных разбавлений испытуемых соединений с начальной концентрацией лекарственного препарата 200 мкг/мл. Отдельные колонии при контроле чашек Петри после выдержки их в течение 18 ч при 37°C не учитывались. В качестве критерия восприимчивости (МКИ) испытуемого организма принимали ту минимальную концентрацию соединения, при которой наблюдалось полное подавление роста (при оценке невооруженным глазом).

При использовании предлагаемых антибактериальных соединений в случае млекопитающих, в частности человека, они могут вводиться в организм как сами по себе, так и в смеси с другими антибиотиками и/или фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями. Выбор того или иного носителя или разбавителя зависит от способа введения препарата в организм. Так, например, при оральном введении антибактериальных препаратов последние могут использоваться в виде таблеток, капсул, лепешек, порошков, сиропов, эликсиров, водных растворов и суспензий и других формах, принятых в фармацевтической практике. Соотношение между активным веществом и носителем в препарате зависит естественно от химической природы, растворимости и стабильности активного вещества, а также предлагаемой дозировки. В таблетках в качестве носителя обычно используют лактозу, цитрат натрия и соли фосфорной кислоты. Кроме того, при изготовлении таблеток обычно используются диспергаторы, например крахмал, и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. В капсулах для орального применения в качестве разбавителя можно использовать лактозу и высокомолекулярные полиэтиленгликоли, например полиэтиленгликоли с молекулярным весом 2000-4000. В случае использования для орального введения водных суспензий активный компонент смешивают с эмульгаторами и диспергирующими добавками. При желании в препараты можно вводить вкусовые и ароматизирующие добавки. Для парентерального введения обычно готовят стерильные растворы активного вещества, буферизуя их соответствующим образом и устанавливая нужное рН. В случае внутривенного введения необходимо контролировать общую концентрацию растворенных веществ для того, чтобы обеспечить получение изотонического раствора.

Необходимая дневная доза для приема не отличается существенно от других, используемых на практике пенициллиновых антибиотиков. Величина ее может изменяться в зависимости от возраста, веса и реакции

его на лекарство, а также от природы и тяжести заболевания. При оральном применении предлагаемых соединений дневная доза составляет 20-100 мг/кг веса пациента, а при парентеральном применении - 10-100 мг/кг. Обычно дневная доза вводится в несколько приемов. В отдельных случаях величина дозы может выходить из указанных пределов.

Результаты испытаний показали, что МКИ для соединений формулы (I) составляет 0,39 мкг/мл против штамма *Staphylococcus aureus* 01A005 и 12,5 мкг/мл против штамма *Staphylococcus aureus* 01A400, причем штамм 01A400 не поддается действию пенициллина G и пенициллина V.

**Пример 1.** 1,1-диоксид-6'-(2-фенилацетиламино)пенициланоилоксиметил пеницилланат.

К перемешиваемому раствору 4,62 г 1,1-диоксида 6-аминопенициланоилоксиметил пеницилланата в 25 мл хлороформа добавляют 1,50 моль триэтиламина. Смесь охлаждают до 0°C и добавляют к ней по каплям раствор 1,55 г 2-фенилацетилхлорида в 10 мл хлороформа при 0°C. Образующуюся смесь перемешивают в течение 5 мин при 0°C, затем 30 мин при 25°C. Растворитель затем отгоняют в вакууме, а остаток распределяют между этил-

ацетатом и водой с pH 8. Слой этилацетата отделяют, промывают водой, высушивают с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают в вакууме, в результате чего получают целевой продукт.

В ИК-спектре (таблетка KBr) имеется поглощение при  $1783 \text{ см}^{-1}$ . В спектре ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) имеются следующие максимумы поглощения: 7,4 (синглет), 6,3 (дуплет), 5,9 (синглет), 5,8-5,3 (мультиплет), 4,65 (триплет), 4,45 (синглет), 3,65 (синглет), 3,45 (дуплет), 1,62 (синглет) и 1,48-1,4 (мультиплет).

**Пример 2.** 1,1-диоксид 6'-(2-феноксиацетиламино)пенициланоилоксиметил пеницилланат.

Указанный продукт получают путем ацилирования 1,1-диоксида 6'-аминопенициланоилоксиметил пеницилланата хлористым 2-феноксиацетилом аналогично примеру 1.

В ИК-спектре (таблетка KBr) имеется максимум поглощения при  $1786 \text{ см}^{-1}$ . В спектре ЯМР имеются следующие максимумы поглощения ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,4 (синглет), 5,85 (синглет), 5,45 (синглет), 5,05 (синглет), 4,6 (триплет), 4,43 (синглет), 4,4 (синглет), 3,45 (дуплет), 1,62 (синглет), 1,48 (синглет), 1,44 (синглет) и 1,4 (синглет).

Составитель З. Латыпова

Редактор А. Долинич

Техред Т. Фанта

Корректор А. Зимокосов

Заказ 8010/46

Тираж 409

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4