

(40) Zveřejněno 29 06 79
(45) Vydáno 15 03 83

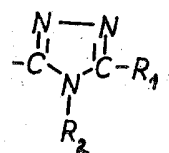
[51] Int. Cl.³
C 07 D 501/60 //
A 61 K 31/545

NANNINI GIULIANO, PERRONE ETTORE, BRESSO, SEVERINO DINO,
VEDASCO DI STRESA, MEINARDI GIUSEPPE, MONTI GISELLA,
BIANCHI ALBERTA, FORGIONE ANGELO, MILÁN a
CONFALONIERI CARLO, CUSANO MILANINO (Italie)

FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MILÁN (Italie)

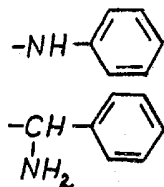
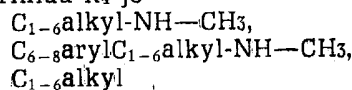
1

2

$$\text{Z-A-S-CH}_2\text{-C(=O)-NH} \begin{array}{c} \text{---} \text{S} \text{---} \\ \text{---} \text{N} \text{---} \\ \text{O} \end{array} \text{CH}_2\text{-B} \quad (1)$$

$$-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_3 \text{ nebo } -\text{S}-\text{Het},$$
$$\begin{array}{c} \text{---CH---O---C---R}_4 \\ | \quad \quad || \\ \text{R}_3 \quad \quad \text{O} \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---Q---C---O---R}_3 \\ | \qquad \qquad \parallel \\ \text{R}_2 \qquad \qquad \text{O} \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \quad \text{N}=\text{N} \\ | \quad | \quad | \quad | \\ -\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{N}-\text{N}- \\ | \quad | \quad | \\ \quad \quad \quad \text{R} \end{array}$$

v nichž R₃ značí atom vodíku nebo C₁₋₆alkyl, Q je atom kyslíku nebo skupina —NH—, R₄ značí C₁₋₆alkyl nebo zásaditou skupinu,

zejména C_{1-6} alkyl nebo C_{6-8} aryl C_{1-6} alkyl, substituovanou alespoň jednou aminoskupinou, která je popřípadě substituovaná, například R_4 je

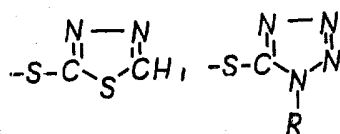


nebo $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, R_5 značí C_{1-6} alkyl, C_{6-8} aryl, C_{4-8} cykloalkyl, heteromonocyklický kruh, jako je pyridyl, heterobicyklický kruh, jako je indanyl, nebo C_{6-8} aryl C_{1-6} alkyl, jako je benzyl.

Předmětem vynálezu jsou rovněž farmaceuticky nebo veterinárně vhodné soli sloučenin obecného vzorce I, ve kterém X značí karboxylovou skupinu, a rovněž antibakteriálně účinné metabolity a metabolické prekursory sloučenin obecného vzorce I.

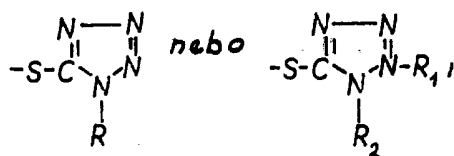
Jako farmaceuticky a veterinárně vhodných solí sloučenin obecného vzorce I lze použít buď solí s anorganickými bázemi, jako například s hydroxidem sodným, draselným, vápenatým nebo hlinitým, nebo s uhličitany nebo kyselými uhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, nebo solí s anorganickými bázemi, jako například s organickými aminy, například s lysinem, triethylaminem, prokainem, dibenzylaminem, N-benzyl- β -fenethylaminem, N,N'-dibenzylethylenediaminem, dehydroabietylaminem, N-ethylpiperidinem, diethanolaminem, N-methylglukaminem, tris-hydroxymethylaminomethanem a podobnými.

Představuje-li X esterifikovanou karboxylovou skupinu, je touto skupinou výhod-



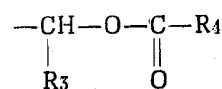
ve kterých R, R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, a substituent X značí volnou nebo ve formě soli přítomnou karboxylovou skupinu.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z značí kyanovou skupinu, A značí cis-CH=CH- nebo $-\text{C}\equiv\text{C}-$, B značí skupiny obecných vzorců

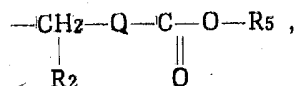


ve kterých R, R_1 a R_2 mají shora uvedený

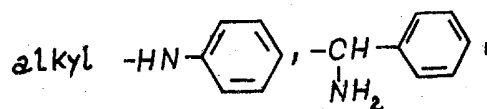
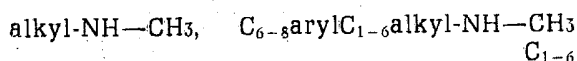
ně skupina obecného vzorce $-\text{COOM}$, ve kterém M značí radikály obecných vzorců



nebo

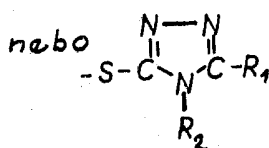


ve kterých R_3 představuje atom vodíku nebo alkyl s 1–6 atomy uhlíku, Q značí $-\text{O}-$ nebo $-\text{NH}-$, R_4 značí alkylovou skupinu s 1–6 atomy uhlíku nebo bazickou skupinu, zvláště alkylovou skupinu s 1–6 atomy uhlíku nebo C_{6-8} aryl C_{1-6} alkyl-skupinu (například benzylovou skupinu) substituovanou alespoň jednou aminoskupinou, která může být buď nesubstituovaná, nebo substituovaná, například R_4 představuje skupinu C_{1-6}

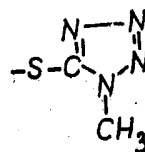


$-\text{CH}_2\text{NH}_2$, a R_5 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například methyl, propyl nebo isopropyl, C_{6-8} arylovou skupinu, zvláště fenyl, C_{4-8} cykloalkylovou skupinu, zvláště cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl, heteromonocyklický kruh, například pyridyl, heterobicyklický kruh, například indanyl, a C_{6-8} aryl C_{1-6} alkylovou skupinu, například benzyl.

Substituent B představuje výhodně skupiny obecných vzorců



význam, a X značí volnou nebo ve formě soli přítomnou karboxylovou skupinu; v poslední uvedených sloučeninách představuje substituent A výhodně skupinu cis-CH=CH a substituent B výhodně skupinu



Výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou například následující specifické sloučeniny:

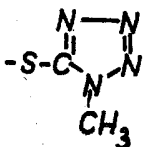
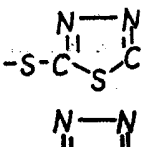
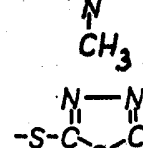
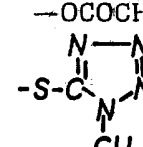
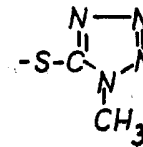
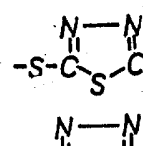
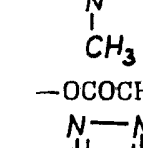
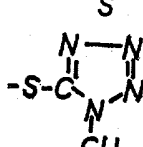
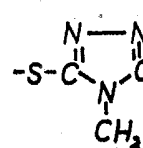
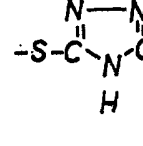
1. kyselina 7- $[\beta$ -kyanethylen(trans)-thio-acetamido]-3- $[(1\text{-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
2. kyselina 7- $[\beta$ -kyanethylen(trans)-thio-acetamido]-3- $[(1,3,4\text{-thiadiazol-2-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
3. kyselina 7- $[\beta$ -kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-3- $[(1\text{-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
4. kyselina 7- $[\beta$ -kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-3- $[(1,3,4\text{-thiadiazol-2-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
5. kyselina 7- $[\beta$ -kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-cefalosporanová,
6. kyselina 7- $[\beta$ -karboxamido-ethylen(trans)-thio-acetamido]-3- $[(1\text{-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
7. kyselina 7- $[\beta$ -karboxamido-ethylen(cis)-thio-acetamido]-3- $[(1\text{-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
8. kyselina 7-(karboxamido-ethinylen-thio-acetamido)cefalosporanová,
9. kyselina 7-(karboxamido-ethinylen-thio-acetamido)-3- $[(1,3,4\text{-thiadiazol-2-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
10. kyselina 7-(karboxamido-ethinylen-thio-acetamido)-3- $[(1\text{-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,

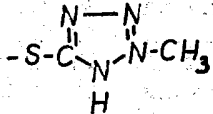
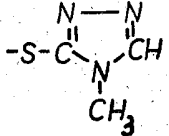
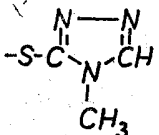
- 5-yl)-thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
11. kyselina 7-(kyanethinylen-thio-acetamido)-cefalosporanová,
12. kyselina 7-(kyanethinylen-thio-acetamido)-3- $[(1,3,4\text{-thiadiazol-2-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
13. kyselina 7-(kyanethinylen-thio-acetamido)-3- $[(1\text{-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
14. kyselina 7-kyanethinylen-thio-acetamido)-3- $[(1\text{-methyl-1,3,4-triazol-2-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
15. kyselina 7-(kyanethinylen-thio-acetamido)-3- $[(5\text{-methyl-1,3,4-triazol-2-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
16. kyselina 7- $[\beta$ -kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-3- $[(5\text{-methyl-1,3,4-triazol-2-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
17. kyselina 7- $[\beta$ -kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-3- $[(1\text{-methyl-1,3,4-triazol-2-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,
18. kyselina 7- $[\beta$ -kyanethylen(trans)-thio-acetamido]-3- $[(1\text{-methyl-1,3,4-triazol-2-yl})\text{-thiomethyl}]\text{-3-cefem-4-karboxylová}$,

a rovněž farmaceuticky a veterinárně vhodné soli, zvláště alkalické soli, výhodně sodné a draselné soli shora uvedených kyselin.

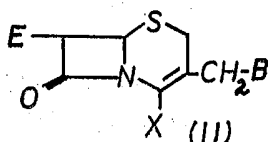
Strukturální vzorce shora očíslovaných sloučenin, seřazené podle stoupajících pořadových čísel, jsou uvedeny v následující tabulce.

TABULKA

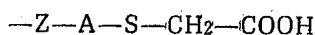
Slouče- nina	Z	A	X	B
1	NC—	—CH = CH— (trans)	—COOH	
2	NC—	—CH = CH— (trans)	—COOH	
3	NC—	—CH = CH— (cis)	—COOH	
4	NC—	—CH = CH— (cis)	—COOH	
5	NC—	—CH = CH— (cis)	—COOH	
6	H ₂ N—CO—	—CH = CH— (trans)	—COOH	
7	H ₂ N—CO—	—CH = CH— (cis)	—COOH	
8	H ₂ N—CO—	—C ≡ C—	—COOH	
9	H ₂ N—CO—	—C ≡ C—	—COOH	
10	H ₂ N—CO—	—C ≡ C—	—COOH	
11	NC—	—C ≡ C—	—COOH	
12	NC—	—C ≡ C—	—COOH	
13	NC—	—C ≡ C—	—COOH	
14	NC—	—C ≡ C—	—COOH	
15	NC—	—C ≡ C—	—COOH	

Slouče- nina	Z	A	X	B
16	NC—	—CH = CH— (cis)	—COOH	
17	NC—	—CH = CH— (cis)	—COOH	
18	NC—	—CH = CH— (trans)	—COOH	

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I dají vyrábět tím způsobem, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém B a X mají shora uvedený význam a E je aminoskupina nebo skupina obecného vzorce $—N=C\phi$, ve kterém ϕ značí atom kyslíku nebo síry, nebo její reaktivní derivát, uvede do reakce s kyselinou obecného vzorce III



(III),

ve kterém Z a A mají shora uvedený význam, nebo s jejím reaktivním derivátem, a získají se sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém B značí skupinu vzorce $—S—$ Het, ve kterém Het má shora uvedený význam, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky nebo veterinárně vhodnou sůl, a/nebo se popřípadě připraví volná sloučenina ze soli, a/nebo se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl.

Jestliže ve sloučeninách obecného vzorce II substituent X představuje volnou karboxylovou skupinu, lze tuto karboxylovou skupinu před provedením vlastní reakce popřípadě chránit obvyklým způsobem.

Jako chránicích skupin lze použít skupin používaných obvykle při syntézách peptidů, například skupinu terc. butylovou, benzhydroylovou, p-methoxybenzylovou nebo p-nitrobenzylovou. Po skončení reakce se chránicí skupiny odstraní známými způsoby, například kyselou hydrolýzou za mírných reakčních podmínek.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují chránicí skupiny, jsou rovněž zahrnuty v rozsahu tohoto vynálezu.

Jako reaktivního derivátu sloučeniny o-

becného vzorce II se dá použít například aminové soli, silylesteru nebo soli s kovem, je-li substituent X karboxylová skupina.

Jako reaktivního derivátu sloučeniny obecného vzorce III lze použít například příslušného acylhalogenidu, anhydridu nebo smíšeného anhydridu, amidu, azidu, reaktivního esteru nebo soli, jako například soli s alkalickým kovem nebo s kovem alkalických zemí, s amoniakem nebo s organickou bází.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II nebo jejího reaktivního derivátu se sloučeninou obecného vzorce III nebo jejím reaktivním derivátem se dá provádět buď při teplotě místnosti nebo za chlazení, ve vhodném rozpouštědle, jako například v acetonu, dioxanu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu, chloroformu, methylenchloridu nebo dimethylformamidu, a popřípadě v přítomnosti báze, jako například kyselého uhličitanu sodného, kyselého uhličitanu draselného nebo trialkylaminu.

Nechá-li se reagovat sloučenina obecného vzorce III, ve formě volné kyseliny nebo soli, se sloučeninou obecného vzorce II, ve kterém E představuje aminoskupinu, je účelné, aby se reakce provedla v přítomnosti kondensačního činidla, jako například N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu.

Případné převádění sloučeniny obecného vzorce I na sůl, a rovněž případné převádění soli na volnou sloučeninu, lze provádět běžnými způsoby, to je metodami v organické chemii již známými.

Jak již bylo výše uvedeno, lze sloučeninu obecného vzorce I, nebo její sůl, převádět na jinou sloučeninu obecného vzorce I, nebo její sůl; také tyto případné konverze lze provádět běžnými způsoby.

Takovou konverzí může být například esterifikace sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X značí karboxylovou skupinu. Zmíněnou esterifikaci lze provádět tím způsobem, že se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém X značí karboxylovou skupinu, buď volnou nebo ve formě soli, například

ve formě sodné, draselné, vápenaté nebo triethylamoniové soli, uvede do reakce s vhodným halogenidem, v prostředí organického rozpouštědla, jako acetonu, tetrahydrofuranu, chloroformu, methylenchloridu, dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, nebo ve směsi vody s organickým rozpouštědlem, například s dioxanem nebo acetonem, při reakční teplotě v rozmezí od asi -20°C do asi $+80^{\circ}\text{C}$.

Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém substituent X značí esterifikovanou karboxylovou skupinu, se může dále zmýdelnit, například působením anorganické kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, nebo působením anorganické báze, jako hydroxidu sodného nebo draselného, způsoby v organické chemii dobře známými.

Sloučenina obecného vzorce II, ve kterém E značí aminoskupinu, se dá připravit například reakcí kyseliny 7-aminocefalosporanové, nebo její soli, se sloučeninou obecného vzorce IX, za aplikace reakčních podmínek popsaných v literatuře.

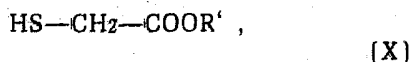
Sloučeninu obecného vzorce II, ve kterém E značí skupinu vzorce $-\text{N}=\text{C}=\Phi$, lze připravit tím způsobem, že se sloučenina obecného vzorce II, ve kterém E značí aminoskupinu, uvede do reakce s fosgenem nebo s thiofosgenem v přítomnosti akceptoru chlorovodíku, za použití známých metod.

Sloučeninu obecného vzorce III lze připravit jedním z následujících způsobů:

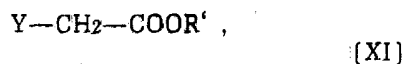
1. Reakcí sloučeniny obecného vzorce VIIa



ve kterém Z a A mají shora uvedený význam, a Y'' značí atom halogenu, výhodně atom chloru nebo bromu, nebo tosyl nebo mesyl, se sloučeninou obecného vzorce X



nebo reakcí sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce XI



ve kterém Y má shora uvedený význam, a R' značí atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodně ethyl nebo terc.butyl; v případě, že R' představuje alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, zmýdelní se reakční produkt známými způsoby.

Jak reakce sloučeniny obecného vzorce VIIa se sloučeninou obecného vzorce X, tak reakce sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce XI se s výhodou provádějí ve vodě nebo v organickém rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, diethyletheru nebo benzenu, nebo ve směsi organického rozpouštědla, například jed-

ného ze shora jmenovaných, s vodou, v přítomnosti asi 2 až 2,5 ekvivalentů báze v případě, že R' značí atom vodíku, nebo 1 až 1,5 ekvivalentů báze v případě, že R' značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, při reakční teplotě v rozmezí od asi -10°C do asi $+25^{\circ}\text{C}$. Jako vhodné báze lze při uvedené reakci použít například hydroxidu sodného, kyselého uhličitanu sodného nebo triethylaminu.

Představuje-li ve výchozích sloučeninách obecných vzorců VIIa a V substituent A skupinu $\text{cis-CH}=\text{CH}-$, získá se při reakci sloučenina obecného vzorce III, ve kterém A značí skupinu $\text{cis-CH}=\text{CH}-$, a naopak, představuje-li ve výchozích sloučeninách obecných vzorců VIIa a V substituent A skupinu $\text{trans-CH}=\text{CH}-$, získá se sloučenina obecného vzorce III, ve kterém A značí skupinu $\text{trans-CH}=\text{CH}-$.

2. Reakcí sloučeniny obecného vzorce X se sloučeninou obecného vzorce XII



přičemž se získá sloučenina obecného vzorce III, ve kterém A značí skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis nebo trans).

Provede-li se reakce sloučeniny obecného vzorce X se sloučeninou obecného vzorce XII v protickém rozpouštědle, výhodně ve vodném protickém rozpouštědle, například ve vodě nebo v nižším alifatickém alkoholu, jako v ethanolu, v přítomnosti ne více než jednoho ekvivalentu báze, například triethylaminu, kyselého uhličitanu alkalického kovu nebo alkalického hydroxidu, při nízké teplotě, výhodně asi při 0°C , získá se sloučenina obecného vzorce III, ve kterém A značí skupinu $\text{cis-CH}=\text{CH}-$.

Provede-li se tatáž reakce ve stejných rozpouštědlech a v přítomnosti stejných bází, ale při teplotě vyšší než je teplota místnosti, nebo v přítomnosti přebytku thiolátového aniontu, nebo za použití kyselých katalyzátorů, například chlorovodíku, získá se sloučenina obecného vzorce III, ve kterém A značí směs $\text{cis-CH}=\text{CH}-$ a $\text{trans-CH}=\text{CH}-$.

Získanou směs isomerů lze rozdělit běžnými způsoby, používanými v organické chemii k dělení geometrických isomerů, jako například frakční krystalizací z vhodných rozpouštědel, například z vody nebo z nižších alifatických alkoholů, například z ethanolu, nebo chromatografickými metodami.

Sloučeninu obecného vzorce III, ve kterém Z značí kyanskupinu, lze dále získat ze sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém Z značí karbamoylovou skupinu, buď působením dehydratačního činidla, jako chloridu fosforečného, oxychloridu fosforečného nebo trifenyfosfinu, v prostředí organického rozpouštědla, jako například dimethylformamidu s ethyletherem, tetrachlormethanu nebo triethylaminu, nebo v

přítomnosti N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu při teplotě místnosti, nebo zahříváním na 30 až 120 °C v prostředí organického rozpouštědla, výhodně v hexamethyltriaminu kyseliny fosforečné nebo v dimethylsulfoxidu.

Sloučeniny obecného vzorce I mají vysokou antibakteriální účinnost u zvířat a u lidí, a to jak vůči grampozitivním, tak vůči gramnegativním bakteriím, a lze jich proto používat k léčení infekčních onemocnění způsobených uvedenými mikroorganismy, například k léčení infekcí dýchacích cest, jako zánětu průdušek, bronchopneumonie, zánětu pohrudnice; k léčení jaterních, žlučových a břišních infekcí, například zánětu žlučníku a zánětu pobřišnice; k léčení krevních a kardiovaskulárních infekcí, například otravy krve; k léčení in-

fekcí močových cest, například hnisavého zánětu ledvin (pyelonefritidy) a zánětu močového měchýře; k léčení porodnických a gynekologických infekcí, například zánětu děložního hrdla (cesvicitidy) a zánětu děložní sliznice (endometritidy); k léčení ušních, nosních a krčních infekcí, například zánětu ucha, zánětu nosních dutin a příušnic.

V následující tabulce jsou uvedeny minimální inhibiční koncentrace (MIC) v $\mu\text{g/ml}$ sloučenin podle vynálezu označených kódy K 11 457, K 13 031, K 13 101 a K 13 107 vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím, ve srovnání s analogickými hodnotami známých sloučenin K 9227 a K 10 299 (které jsou nejúčinnějšími sloučeninami ze sloučenin podle britského patentového spisu číslo 1 478 055), Cefazolinu a Cefamandolu.

TABULKA

Antibakteriální účinnost (hodnoty MIC, $\mu\text{g/ml}$)

	Cefazolin	Cefamandol	K 9227	K 10 299	K 11 457	K 13 031	K 13 101	K 13 107
Grampozitivní bakterie:								
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0,05	0,15	0,05	0,075	0,1	0,1	0,025	0,025
<i>Diplococcus aureus</i> 39/2	0,6	1,2	0,2	0,4	0,4	0,2	0,14	0,14
<i>Diplococcus pneumoniae</i> ATCC 6301	0,05	0,019	0,4	0,2	0,025	0,012	0,012	< 0,006
<i>Streptococcus β-haemolyticus</i> C 203	0,05	0,019	0,025	0,037	0,025	< 0,012	0,012	< 0,006
Gramnegativní bakterie:								
<i>Escherichia coli</i> G	1,6	2,35	3,1	0,8	0,4	0,8	0,14	0,57
<i>Escherichia coli</i> 1507	1,6	0,8	1,6	0,8	0,4	0,4	0,1	0,57
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10 031	0,8	0,15	0,4	0,2	0,15	0,2	0,1	0,2
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522 E	1,1	0,4	1,6	0,8	0,2	0,2	0,1	0,28
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 8308	1,2	1,6	1,2	0,6	0,4	0,3	0,2	0,4
<i>Enterobacter cloacae</i> 1321 E	3,1	1,6	3,1	1,6	1,6	0,8	0,56	1,6
<i>Salmonella typhi</i> Watson	1,6	0,6	0,8	0,2	0,2	0,2	0,07	0,2
<i>Shigella sonnei</i> ATCC 11 060	1,6	2,35	1,6	1,6	1,6	0,3	0,8	1,6
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 9921	6,2	1,6	12,5	6,2	3,1	0,8	0,4	0,4

Chemické názvy v tabulce uvedených testovaných sloučenin:

Cefazolin = kyselina 7-[1-(1H)-tetrazolyl-acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

Cefamandol = kyselina 7-D-mandelamido-3-[[1-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-methyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 9227 = kyselina 7-[(kyanmethylthio)-acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 10 299 = kyselina 7-[(kyanmethylthio)-acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 11 457 = kyselina 7-[β-karboxamido-ethylen(trans)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thio-methyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 13 031 = kyselina 7-[β-karboxamido-ethylen(cis)-thioacetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 13 101 = kyselina 7-[β-kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 13 107 = kyselina 7-[β-kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-3-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová.

Jak je zřejmé z tabulky, vykazují sloučeniny podle vynálezu nejen vysokou účinnost vůči grampozitivním bakteriím, ale jsou překvapivě velmi účinné rovněž vůči gramnegativním bakteriím; z toho důvodu jsou látky obecného vzorce I mnohem užitečnější než známé látky uvedené v tabulce, neboť léčí i infekční onemocnění způsobené gramnegativními bakteriemi, jako například infekční onemocnění močových cest a dýchacích cest.

Z tabulky vyplývá, že zvláště sloučenina K 13 101 je asi dvakrát účinnější než Cefazolin vůči stafylokokům, asi 4,2krát účinnější než Cefazolin vůči streptokokům (včetně diplokoků) a asi 9,6krát účinnější než Cefazolin vůči gramnegativním bakteriím. Sloučenina K 13 101 byla dále testována, ve srovnání s Cefazolinem, na sérii 60 kmenů gramnegativních mikroorganismů zahrnující bakterie *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* a *Proteus vulgaris*, a vždy bylo nalezeno, že látka K 13 101 je účinnější než Cefazolin. Vůči mikroorganismu *Haemophilus influenzae* (gramnegativní bakterie; testováno 7 kmenů) byla látka K 13 101 asi 6krát účinnější než Cefazolin.

Sloučeniny obecného vzorce I lze podá-

vat, buď lidem nebo zvířatům, v různých lékových formách, například orálně ve formě tablet, tobolek, kapek nebo sirupů; rektálně ve formě čípků; parenterálně, například intravenosně nebo intramuskulárně, ve formě roztoků nebo suspenzí, přičemž intravenosní aplikace je vhodnější v naléhavých případech; inhalačně ve formě aerosolů nebo roztoků určených pro aplikaci pomocí inhalátorů; intravaginálně ve formě například bužíř; nebo lokálně ve formě roztoků, krémů a mastí. Farmaceutické nebo veterinární přípravky obsahující sloučeniny obecného vzorce I lze vyrábět obvyklými způsoby, za použití běžných nosičů a/nebo ředidel, používaných běžně při formulování známých cefalosporinů. Jako běžných nosičů a ředidel lze používat například vody, želatiny, laktosy, škrobů, stearanu hořečnatého, talku, rostlinných olejů, celulosy a podobných pomocných látek.

Sloučeniny obecného vzorce I lze podávat různým živočišným druhům v denních dávkách v rozmezí od asi 1 do asi 100 mg na 1 kg tělesné hmotnosti, přesná dávka závisí na věku, hmotnosti a stavu nemocného a na frekvenci a způsobu podávání. Výhodný způsob aplikace sloučenin obecného vzorce I spočívá v parenterálním podávání; v tomto případě lze zmíněné sloučeniny podávat například dospělým lidem v dávce v rozmezí od asi 100 mg do asi 200 mg pro dospělé, výhodně v dávce asi 150 mg pro dospělé, 1 až 4krát denně, rozpuštěné ve vhodném rozpouštědle, jako například ve sterilní vodě nebo v roztoku hydrochloridu lidokainu při intramuskulární aplikaci, anebo, při intravenosní aplikaci, ve sterilní vodě, ve fyziologickém roztoku soli, v roztoku glukózy nebo v běžných kapalinách a elektrolytech, používaných pro přípravu intravenosních injekcí.

Sloučenin obecného vzorce I lze dále používat jako antibakteriálních látek profylaktickým způsobem, například ve formě omývání nebo ve formě přípravků dezinifikujících povrch, například v koncentraci asi 0,2 až 1 hmotnostních % uvedených látek, smíchaných, suspendovaných nebo rozpuštěných v běžných inertních bezvodých nebo vodných nosičích; uvedené přípravky se aplikují omýváním nebo postříkem.

Sloučenin obecného vzorce I se dá používat rovněž jako nutritivních doplňků živočišných krmiv.

Stanovení teplot tání látek bylo v některých případech nesnadné, neboť sloučeniny mají někdy tendenci zadržovat krystalové rozpouštědlo. V těchto případech je za údajem teploty tání uvedena zkratka „rozkl.“ (rozklad).

Infračervená (IČ) spektra látek byla stanovována v pevné fázi na spektrofotometru značky Perkin-Elmer 125; ultrafialová (UV) spektra byla obvykle měřena v roztoku látek ve fosfátovém pufru o pH 7,4 na přístroji Bausch-Lomb. Nukleární magnetická

resonanční spektra (NMR) byla stanovována na spektrometru značky Varian HA-100, v prostředí dimethylsulfoxidu (DMSO), za použití tetramethylsilanu jako vnitřního standardu.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezuji.

Příklad 1

K roztoku kyseliny β -kyanethylen(trans)-thio-octové (2,88 g) a triethylaminu (2,8 g) v bezvodém acetonu (120 ml) se přidá několik kapek N-methylmorpholinu. Směs se ochladí na -10°C , za míchání se přikape roztok pivaloylchloridu (2,44 ml) v bezvodém acetonu (30 ml), směs se míchá 30 minut při -10°C a pak se během 30 minut přidá roztok kyseliny 7-amino-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové (6,56 g) a triethylaminu (2,8 mililitru) v 50% acetonu (240 ml), ochlazený na -20°C .

Reakční směs se míchá 1 hodinu při -20°C a potom 2 hodiny při teplotě místnosti. Aceton se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se vyjme do vody, roztok se převrství ethylacetátem a pH směsi se upraví 40% kyselinou fosforečnou na hodnotu 2,5.

Směs se zfiltruje, ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a zahustí na malý objem. K roztoku se přidá ethylether, vyloučená pevná látka se odfiltruje a rozmíchá s ethyletherem; sraženina se opět zfiltruje. Získá se kyselina 7- $[\beta$ -kyanethylen(trans)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (5,4 g; výtěžek 60 %) o teplotě tání 118 až 120°C (rozk.).

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$

vypočteno:

39,80 % C, 3,33 % H, 21,60 % N, 21,20 % S;

nalezeno:

39,83 % C, 3,42 % H, 21,31 % N, 20,87 % S.

UV spektru (ve fosfátovém pufru o pH 7,4):

$\lambda_{\text{max}} = 267 \text{ nm}$; $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 411$;

TLC (tenkovrstevná chromatografie):

$R_f = 0,55$ (v soustavě chloroform : methanol : kyselina mravenčí = 160 : 40 : 20);

IČ spektrum (KBr tableta):

ν (C $\equiv$ N), konjugace, 2200 cm^{-1} ,
 ν (C = O), β -laktam, 1775 cm^{-1} ,
 ν (C = O), sekundární amid, 1670 cm^{-1} ;

NMR spektrum, ppm (DMSO- d_6):

3,73 (4H, br-s, $-\text{SCH}_2-\text{CO}$ a 2-CH_2),
 3,94 (3H, s, CH_3-N),
 4,33 (2H, q, 3-CH_2),

5,11 (1H, d, 6-H),
 5,64 (1H, d, NC-CH=),
 5,7 (1H, d-d, 7-H),
 $J_{6\text{H}-7\text{H}} = 4,5 \text{ Hz}$,
 7,82 (1H, d, =CH-S), $J_{\text{CH}=\text{CH}(\text{trans})} = 16 \text{ Hz}$,
 9,28 (1H, d, -CONH) $J_{7\text{H}-\text{NH}} = 8 \text{ Hz}$.

Výchozí kyselina β -kyanethylen(trans)-thio-octová se připraví následujícími způsoby:

Metoda A:

K roztoku 70% kyseliny thioglykolové (2,1 ml) a triethylaminu (5,6 ml) ve vodě (50 ml) se za chlazení, při teplotě $+5^\circ\text{C}$, přikape roztok trans- β -chlorakrylonitrilu (1,73 g) v tetrahydrofuranu (7 ml). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, pak se okyslí 20% kyselinou sírovou a vyloučená sraženina se vytřepe do ethylacetátu. Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným, odbarví aktivním uhlím a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se kyselina β -kyanethylen(trans)-thio-octová (2,5 g; výtěžek 88 %) ve formě olejovitého odparku, který ztuhne; t. t. 81 až 86°C .

Pro $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$

vypočteno:

41,94 % C, 3,52 % H, 9,78 % N, 22,39 % S;

nalezeno:

41,81 % C, 3,57 % H, 9,71 % N, 22,31 % S.

IČ spektrum (KBr):

ν (C $\equiv$ N), konjugace, 2220 cm^{-1} ,
 ν (C=O), kyselina, 1720 cm^{-1} ,
 ν (C = C), konjugace, 1575 cm^{-1} ,
 ν (C-H), C=C trans, 930 cm^{-1} ;

NMR spektrum (DMS- d_6):

5,56 δ (d, NC-CH=),
 7,78 δ (d, =CH-S) $J_{\text{CH}=\text{CH}(\text{trans})} = 16 \text{ Hz}$.

Metoda B:

K roztoku 70% kyseliny thioglykolové (0,5 ml) a kyselého uhličitánu sodného (0,84 mg) ve vodě (50 ml) se za míchání přidá β -tosylakrylonitril (1,03 g). Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se zfiltruje, filtrát se okyslí 20% kyselinou sírovou a vytřepe ethylacetátem. Organický podíl se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se kyselina β -kyanethylen(trans)-thio-octová (0,65 g; výtěžek 91 %). Po vyčištění získaného produktu přes dicyklohexylamoniovou sůl se získá látka identická s látkou připravenou způsobem A.
 β -Tosylakrylonitril, používaný při poslé-

ze uvedeném způsobu jako výchozí látka, se připraví reakcí sodné soli kyseliny p-toluen-sulfinové s β -chlorakrylonitrilem ve směsi dioxanu, vody a kyseliny borité, popsáným způsobem.

Příklad 2

Způsobem popsáným v příkladu 1, reakcí kyseliny β -kyanethylen(trans)-thio-octové s kyselinou 7-amino-3-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylovou se získá kyselina 7-[β -kyanethylen(trans)-thio-acetamido]-3-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová ve výtěžku 68 %; t. t. 100 °C (rozkl.).

Pro $C_{15}H_{13}N_5O_4S_4$

vypočteno:

39,54 % C, 2,87 % H, 15,37 % N, 28,15 % S;

nalezeno:

39,66 % C, 2,91 % H, 15,25 % N, 28,05 % S.

UV spektrum (ve fosfátovém pufru o pH 7,4):

$\lambda_{\max} = 267 \text{ nm}$; $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 569,8$;

TLC: $R_f = 0,54$ (v soustavě chloroform : methanol : kyselina mravenčí = 160:40:20);

IČ spektrum (KBr):

ν (C $\equiv$ N), konjugace, 2215 cm^{-1} ;
 ν (C = O), β -laktam, 1775 cm^{-1} ;
 ν (C = O), sekundární amid, 1675 cm^{-1} .

Příklad 3

K roztoku kyseliny β -kyanethylen(cis)-thio-octové (1,44 g) a triethylaminu (1,4 mililitru) v bezvodém acetonu (80 ml) se přidá několik kapek N-methylmorpholinu, roztok se ochladí na 0 °C a za míchání se přikape roztok pivaloylchloridu (1,22 ml) v bezvodém acetonu (20 ml). Směs se míchá 30 minut při 0 °C a pak se přidá roztok kyseliny 7-amino-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové (3,28 g) a triethylaminu (1,4 ml) v 50% acetonu (180 ml).

Reakční směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a potom 2 hodiny při teplotě místnosti. Aceton se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se vyjme do vody a roztok se promyje ethylacetátem. Po oddělení se vodná vrstva znovu převrství ethylacetátem a pH směsi se upraví 20% kyselinou sírovou na hodnotu 2. Po zfiltrování se organická vrstva oddělí, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje na malý objem. Zahuštěný roztok se zředí ethyletherem a vyloučená látka se odfiltruje; získá se kyselina 7-[β -kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (2,7 g; výtěžek 60 %) o t. t. 113 až 115 °C (rozkl.).

Pro $C_{15}H_{15}N_7O_4S_3$

vypočteno:

39,80 % C, 3,33 % H, 21,60 % N, 21,20 % S;

nalezeno:

39,78 % C, 3,43 % H, 21,40 % N, 20,78 % C.

UV spektrum (ve fosfátovém pufru o pH 7,4):

$\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$; $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 463$;

TLC: $R_f = 0,60$ (v soustavě chloroform : methanol : kyselina mravenčí = 160:40:20);

IČ spektrum (KBr):

ν (C $\equiv$ N), konjugace, 2210 cm^{-1} ;
 ν (C = O), β -laktam, 1775 cm^{-1} ;
 ν (C = O), amid, 1680 cm^{-1} ;
 ν (C—N) + ν (N—H), sekundární amid, 1540 cm^{-1} ;

NMR spektrum, ppm (DMSO- d_6):

3,68 (2H, q, 2-CH₂),
 3,73 (2H, s, —S—CH₂—CO),
 3,94 (3H, s, CH₃—N),
 4,31 (2H, q, 3-CH₂),
 5,10 (1H, d, 6-H),
 5,63 (1H, d—d, 7-H),
 5,72 (1H, d, NC—CH=),
 7,63 (1H, d, =CH—S) [$J_{\text{CH=CH (cis)}} = 11 \text{ Hz}$],
 9,2 (1H, d, —CONH).

Výchozí kyselina β -kyanethylen(cis)-thio-octová se připraví následujícím způsobem:

K roztoku kyseliny β -karboxamido-ethylen(cis)-thio-octové (4 g) ve směsi dimethylformamidu s ethyletherem (3:2; 100 ml), ochlazenému na 0 °C, se za míchání přidává chlorid fosforečný (5,2 g), přičemž se teplota reakční směsi udržuje v rozmezí 8 až 10 °C. Roztok se míchá 2 hodiny při 0 až 10 °C, pak se nalije na led a etherická vrstva se oddělí. Vodný podíl se vytřepe čtyřikrát ethylacetátem (4 $\times$ 50 ml), organické extrakty se spojí, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědla se oddestilují při teplotě nepřevyšující 40 °C. Získaný nažloutlý olejovitý odparek se rozpustí v methanolu (10 ml), k roztoku se přidá stechiometrické množství dicyklohexylaminu a vyloučená dicyklohexylamoniová sůl kyseliny β -kyanethylen(cis)-thio-octové se odfiltruje a opakovaně promyje ethyletherem; t. t. 180 až 183 °C.

Sůl se rozpustí ve směsi vody s ethylacetátem (5:7; 120 ml) při 5 °C a roztok se okyslílí přikapáním 40% kyseliny fosforečné (10 ml). Vzniklý roztok se vytřepe 3krát ethylacetátem, spojené organické extrakty se promyjí vodou nasycenou chloridem sodným, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku; získá se kyselina β -kyanethylen(cis)-thio-octová (2,76 g; výtěžek 77 %) o t. t. 90 až 92 °C.

Pro $C_5H_5NO_2S$

vypočteno:

41,94 % C, 3,52 % H, 9,78 % N, 22,39 % S;

nalezeno:

41,70 % C, 3,63 % H, 9,64 % N, 22,25 % S.

IČ spektrum (KBr):

- ν [C≡N], konjugace, 2220 cm^{-1} ,
- ν [C=O], kyselina, 1720 cm^{-1} .

NMR spektrum (DMSO — d_6):

- 5,4 δ (d, NC—CH=),
- 7,4 δ (d, =CH—S), $J_{CH-CH(cis)} = 10$ Hz.

Příklad 4

Způsobem popsaným v příkladu 3, reakcí kyseliny β-kyanethylen(cis)-thio-octové s kyselinou 7-amino-3-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylovou, se získá kyselina 7-[β-kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-3-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, výtěžek 63 %, t. t. 93 až 95 °C (rozkl.).

Pro $C_{15}H_{13}N_5O_4S_4$

vypočteno:

39,54 % C, 2,87 % H, 15,37 % N, 28,15 % S,

nalezeno:

39,33 % C, 2,94 % H, 15,22 % N, 27,93 % S.

UV spektrum ve fosfátovém pufru o pH 7,4):

$$\lambda_{max} = 273 \text{ nm}, E_{1\%}^{1\text{cm}} = 504.$$

TLC: $R_f = 0,56$ (chloroform : methanol : kyselina mravenčí = 160 : 40 : 20).

IČ spektrum (KBr):

- ν [C≡N], konjugace, 2220 cm^{-1} ,
- ν [C=O], β-laktam, 1775 cm^{-1} ,
- ν [C=O], sekundární amid, 1715 cm^{-1} ,
- ν [C—N] + δ (N—H), sekundární amid, 1540 cm^{-1} .

Příklad 5

Způsobem popsaným v příkladu 3, reakcí kyseliny β-kyanethylen(cis)-thio-octové s kyselinou 7-aminocefalosporanovou, se získá kyselina 7-[β-kyanethylen(cis)-thio-acetamido]cefalosporanová, výtěžek 70 %, t. t. 132 až 134 °C (rozkl.).

Pro $C_{15}H_{15}N_3O_6S_2$

vypočteno:

45,32 % C, 3,80 % H, 10,57 % N, 16,13 % S,

nalezeno:

45,15 % C, 3,93 % H, 10,33 % N, 15,99 % S.

Příklad 6

K roztoku kyseliny β-karboxamido-ethylen(trans)-thio-octové (0,81 g) ve směsi acetonitrilu s dimethylformamidem (2 : 1, 60 ml) se přidá triethylamin (0,7 ml) a 2 kapky N-methylmorpholinu. Směs se ochladí na —5 °C a za míchání se přikape roztok chloridu kyseliny pivalové (0,61 ml) v bezvodém acetonitrilu (10 ml). Směs se míchá 30 minut při —5 °C a pak se přidá, za chlazení asi na 0 °C, roztok kyseliny 7-amino-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové (1,64 g) a triethylaminu (0,7 ml) ve směsi acetonitrilu s vodou (1 : 1, 70 ml). Reakční směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a 2 hodiny při teplotě místnosti, a pak se rozpouštědla oddestilují. Odparek se vyjme do vody, roztok se převrství ethylacetátem a směs se okyslí 40% kyselinou fosforečnou asi na pH 2,5. Po zfiltrování se ethylacetátová vrstva oddělí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Takto získaný surový produkt se rozpustí ve směsi methanolu s acetonem (1 : 1, 15 ml) a roztok se přikape do ethyletheru (200 ml). Směs se míchá 2 hodiny a vyloučená látka se odfiltruje, získá se kyselina 7-[β-karboxamido-ethylen(trans)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (1,18 g, výtěžek 50 %), t. t. 146 až 150 °C (rozkl.).

Pro $C_{15}H_{17}N_7O_5S_3$

vypočteno:

38,20 % C, 3,63 % H, 20,79 % N, 20,4 % S,

nalezeno:

38,44 % C, 3,71 % H, 20,68 % N, 20,03 % S.

UV spektrum (ve fosfátovém pufru o pH 7,4):

$$\lambda_{max} = 270 \text{ nm}, E_{1\%}^{1\text{cm}} = 471.$$

TLC: $R_f = 0,35$ (v soustavě chloroform : methanol : kyselina mravenčí = 160 : 20 : 20).

IČ spektrum (KBr):

- ν [C=O], β-laktam, 1780 cm^{-1} ,
- ν [C=O], kyselina, 1670 cm^{-1} ,
- ν [C—N] + δ (N—H), sekundární amid, 1560 cm^{-1} .

Výchozí kyselina β-karboxamido-ethylen(trans)-thio-octová se připraví následujícím způsobem:

K roztok 70% kyseliny thioglykolové (2,12 ml) ve 2 N hydroxidu sodném (20 ml) se po částech, za chlazení na +5 °C, přidává trans-β-chlorakrylamid (2,11 g). Vzniklý roztok se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se promyje ethylacetátem, ethylacetátový podíl se oddělí a vodná

vrstva se okyslí 20% kyselinou sírovou. Vyloučí se sraženina kyseliny β -karboxamido-ethylen(trans)-thio-octové (1,16 g, t. t. 190 °C).

Pro $C_5H_7NO_3S$

vypočteno:

37,25 % C, 4,37 % H, 8,69 % N, 19,89 % S,

nalezeno:

37,19 % C, 4,35 % H, 8,60 % N, 19,78 % S.

IČ spektrum (KBr):

- ν (N—H), NH_2 -skupina, 3420, 3290 cm^{-1} ,
- ν (C=O), kyselina, 1690 cm^{-1} ,
- ν (C—H), C=C (trans), 940 cm^{-1} .

NMR spektrum (DMSO — d_6):

- 5,9 δ (d, —CO—CH=),
- 7,63 δ (d, =CH—S) J_{CH-CH} (trans) = 15,5 Hz.

Příklad 7

Způsobem popsaným v příkladu 6, reakcí kyseliny β -karboxamido-ethylen(cis)-thio-octové s kyselinou 7-amino-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylovou, se získá kyselina 7-[β -karboxamido-ethylen(cis)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, výtěžek 65 %, t. t. 150 °C (rozkl.).

Pro $C_{15}H_{17}N_7O_5S_3$

vypočteno:

38,20 % C, 3,63 % H, 20,79 % N, 20,40 % S,

nalezeno:

38,35 % C, 3,72 % H, 20,43 % N, 20,17 % S.

UV spektrum (ve fosfátovém pufru o pH 7,4):

$\lambda_{max} = 277$ nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 409$.

TLC: $R_f = 0,30$ [v soustavě chloroform : methanol : kyselina mravenčí = 160 : 40 : 20].

IČ spektrum (KBr):

- ν (C=O), β -laktam, 1775 cm^{-1} ,
- ν (C=O), konjugovaný amid, 1650 cm^{-1} ,
- ν (C—N) + δ (N—H), sekundární amid, 1540 cm^{-1} .

Výchozí kyselina β -karboxamido-ethylen(cis)-thio-octová se připraví následujícím způsobem:

K roztoku propiolamidu (6,9 g) ve vodě (20 ml) se za míchání, při teplotě asi 0 °C, přidá roztok 70% kyseliny thioglykolové (10 ml) ve 20% roztoku hydroxidu sodného (18,9 ml). Reakční směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a pak se roztok, za stálého míchání, okyslí stechiometrickým množstvím 70% kyseliny chloristé. Směs se ochladí asi na

0 až 5 °C, vyloučená pevná látka se odfiltruje, rozmíchá s vodou (45 ml), směs se 10 minut míchá a sraženina se opět odfiltruje a vysuší.

Uvedeným způsobem se získá 12,6 g směsi (9 : 1) kyseliny β -karboxamido-ethylen(cis)-thio-octové a kyseliny β -karboxamido-ethylen(cis)-thiooctové. Obě kyseliny mají stejnou rozpustnost ve vodě, a proto je možné rozmícháním směsi s vhodným množstvím vody rozpustit veškerý trans-isomer, přičemž zůstane nerozpuštěno asi 8/9 cis-isomeru (postup čištění lze sledovat pomocí tenkovrstevné chromatografie v soustavě aceton — voda — kyselina octová 180 : 10 : 10), po trojnásobném postupném promytí produktu (dvakrát po 50 ml vody a pak 100 ml vody) se získá 10,9 g čistého cis-isomeru (výtěžek 72 %), t. t. 180—181 °C.

Pro $C_5H_7NO_3S$

vypočteno:

37,25 % C, 4,37 % H, 8,69 % N, 19,89 % S,

nalezeno:

37,22 % C, 4,37 % H, 8,66 % N, 20,00 % S.

IČ spektrum (KBr):

- ν (N—H), NH_2 -skupina, 3450, 3210 cm^{-1} ,
- ν (C=O), kyselina, 1685 cm^{-1} ,
- ν (C=O), amid, 1625 cm^{-1} .

NMR spektrum (DMSO — d_6):

- 3,43 δ (s, —S—CH₂—),
- 5,94 δ (d, —CO—CH=),
- 6,97 δ (d, =CH—S),
- 7,16 δ (d, —CONH₂),
- 12,00 δ (br-s, OH), J_{CH-CH} (cis) = 10 Hz.

Příklad 8

Způsobem popsaným v příkladu 6, ale za použití kyseliny karboxamido-ethynyl-thio-octové místo kyseliny β -karboxamido-ethylen(trans)-thio-octové, se získá kyselina 7-(karboxamido-ethynyl-thio-acetamido)-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (výtěžek 47 procent).

Pro $C_{15}H_{15}N_7O_5S_3$

vypočteno:

38,40 % C, 3,27 % H, 20,90 % N, 20,05 % S,

nalezeno:

38,25 % C, 3,31 % H, 20,70 % N, 19,81 % S.

IČ spektrum (KBr):

- ν (C=O), β -laktam 1780 cm^{-1} ,
- ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid 1540 cm^{-1} .

UV spektrum (ve fosfátovém pufru o pH 7,4):

$\lambda_{max} = 270$ nm.

Chromatografie na tenké vrstvě (TLC):

$R_f = 0,30$ ($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 20 : 20$).

Příklad 9

K roztoku kyseliny kyan-ethinylen-merkapt-octové (1,2 g) a triethylaminu (1,24 ml) v bezvodém acetonu (60 ml), ochlazenému na -10°C , se za míchání přidá roztok isobutylchloroformiátu (1,7 ml) v bezvodém acetonu (16 ml). Směs se míchá dalších 30 minut při -10°C , pak se ochladí na -30°C a přikape se roztok kyseliny 7-amino-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové (2,8 g) a triethylaminu (4 ml) v 50% acetonu (120 ml). Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě -20 až -30°C , pak 1 hodinu při -5°C až 0°C a posléze 3 hodiny při teplotě místnosti, a pak se zfiltruje. Aceton se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se vyjme do vody (200 ml) a vytřepe ethyletherem (2×100 ml). Vodný podíl se oddělí, okyslí 10% kyselinou chlorovodíkovou na pH 2,5 a vytřepe ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, zahustí na malý objem a roztok se nalije do cyklohexanu. Získá se kyselina 7-(kyan-ethinylen-thio-acetamido)-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová.

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_3$

vypočteno:

39,90 % C, 2,91 % H, 21,70 % N, 21,30 % S,

nalezeno:

39,60 % C, 3,01 % H, 21,50 % N, 21,01 % S.

UV spektrum (ve fosfátovém pufru o pH 7,4):

$\lambda_{\text{max}} = 273$ nm.

TLC: $R_f = 0,58$ ($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

IČ spektrum (KBr):

- ν ($\text{C}\equiv\text{N}$) konjugace 2210 cm^{-1} ,
- ν ($\text{C}=\text{O}$) β-laktam 1775 cm^{-1} ,
- ν ($\text{C}=\text{O}$) sek.amid 1680 cm^{-1} .

Analogickým postupem se získají následující sloučeniny:

Kyselina 7-(kyan-ethinylen-thio-acetamido)cefalosporanová:

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$

vypočteno:

45,60 % C, 3,31 % H, 10,64 % N, 16,2 % S,

nalezeno:

45,41 % C, 3,42 % H, 10,40 % N, 16,01 % S.

UV spektrum (ve fosfátovém pufru o pH 7,4):

$\lambda_{\text{max}} = 270$ nm.

TLC: $R_f = 0,60$ ($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

IČ spektrum (KBr):

- ν ($\text{C}=\text{O}$) β-laktam 1780 cm^{-1} ,
- ν ($\text{C}\equiv\text{N}$) konjugace 2220 cm^{-1} ,
- ν ($\text{C}=\text{O}$) sek.amid 1715 cm^{-1} .

Kyselina 7-(kyan-ethinylen-thio-acetamido)-3-[(1,3,4-thiadiazolyl-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_4$

vypočteno:

39,70 % C, 2,44 % H, 15,45 % N, 28,25 % S,

nalezeno:

39,50 % C, 2,51 % H, 15,30 % N, 27,91 % S.

UV spektrum (ve fosfátovém pufru o pH 7,4):

$\lambda_{\text{max}} = 273$ nm.

TLC: $R_f = 0,50$ ($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

IČ spektrum (KBr):

- ν ($\text{C}\equiv\text{N}$) konjugace 2220 cm^{-1} ,
- ν ($\text{C}=\text{O}$) β-laktam 1775 cm^{-1} ,
- ν ($\text{C}=\text{O}$) sek.amid 1715 cm^{-1} .

Příklad 10

K roztoku kyseliny β-kyan-ethylen(cis-thio-octové (1,44 g) a triethylaminu (1,4 ml) v bezvodém acetonu (80 ml) se přidá několik kapek N-methylmorpholinu, směs se ochladí na 0°C a za míchání se přikape roztok pivaloylchloridu (1,22 ml) v bezvodém acetonu (20 ml). Reakční směs se míchá 30 minut při 0°C a pak se přidá roztok kyseliny 7-amino-3-[(1-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové (3,26 g) a triethylaminu (1,4 ml) v 50% acetonu (160 ml).

Roztok se míchá 1 hodinu při 0°C a 2 hodiny při teplotě místnosti, pak se aceton oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se vyjme do vody a roztok se promyje ethylacetátem. Po oddělení se vodná vrstva převrství ethylacetátem a směs se okyslí 20% kyselinou sírovou na pH 2. Po zfiltrování se organický podíl oddělí, vysuší bezvodým síranem sodným a zahustí na malý objem. Zahuštěný roztok se zředí ethyletherem a vyloučený produkt se odfiltruje; získá se kyselina 7-[β-kyan-ethylen(cis)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (2,5 gramu, výtěžek 55 %) o t. t. 125 až 130°C (rozkl.).

Pro $C_{16}H_{16}N_6O_4S_3$

vypočteno:

42,50 % C, 3,56 % H, 18,60 % N, 21,20 % S,

nalezeno:

42,77 % C, 3,96 % H, 18,27 % N, 20,87 % S.

UV spektrum (ve fosfátovém pufru
o pH 7,4):

$\lambda_{\max} = 267 \text{ nm}$, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 458$.

TLC: $R_f = 0,32$ (v soustavě chloroform : methanol : kyselina mravenčí = 160 : 40 : 20).

IČ spektrum (KBr):

- ν (C=N), konjugace, 2215 cm^{-1} ,
- ν (C=O), β-laktam, 1775 cm^{-1} ,
- ν (C=O), sekundární amid, 1675 cm^{-1} .

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

Kyselina 7-[β-kyan-ethylen(trans)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
t. t. 127 až 131 °C (rozkl.).

Pro $C_{16}H_{16}N_6O_4S_3$

vypočteno:

42,50 % C, 3,56 % H, 18,60 % N, 21,20 % S,

nalezeno:

42,82 % C, 3,67 % H, 18,33 % N, 20,73 % S

UV spektrum (ve fosfátovém pufru
o pH 7,4):

$\lambda_{\max} = 267 \text{ nm}$, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 444$.

TLC: $R_f = 0,28$ (v soustavě chloroform : methanol : kyselina mravenčí = 160 : 40 : 20)

IČ spektrum (KBr):

- ν (C=N), konjugace, 2215 cm^{-1} ,
- ν (C=O), β-laktam, 1775 cm^{-1} ,
- ν (C=O), sekundární amid, 1675 cm^{-1} .

Kyselina 7-[β-kyan-ethylen(cis)thio-acetamido]-3-[(5-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Pro $C_{16}H_{16}N_6O_4S_3$

vypočteno:

42,50 % C, 3,56 % H, 18,60 % N, 21,20 % S,

nalezeno:

42,63 % C, 3,73 % H, 18,40 % N, 20,91 % S

Příklad 11

K roztoku kyseliny 7-amino-3-[(1-methyl-

-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové (3,28 g) a kyselého uhličitanu sodného (2 g) v 50% vodném acetonu (60 ml) se za míchání a chlazení na 0 °C přidá roztok 2,18 g chloridu kyseliny β-kyan-ethylen(trans)-thio-octové (přípravený z kyseliny reakcí s oxalylchloridem v dimethylformamidu při 0 °C) v acetonu (30 ml). Reakční směs se míchá 20 minut při teplotě 0 až 5 °C, pak se aceton oddestiluje, ke zbylému vodnému roztoku se přidá ethylacetát a směs se okyslí 8% kyselinou chlorovodíkovou na pH 2. Organický podíl se oddělí, promyje vodou, vysuší a rozpouští se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozmíchá s ethyletherem a produkt se odfiltruje; získá se kyselina 7-[β-kyan-ethylen(trans)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (2,3 g) o t. t. 118 až 129 °C (rozkl.). Elementární analýza, UV spektrum, TLC a IČ a NMR spektra uvedené sloučeniny jsou totožná s daty látky popsané v příkladu 1.

Analogickým postupem se dají rovněž připravit jiné sloučeniny obecného vzorce I, uvedené v předcházejících příkladech.

Příklad 12

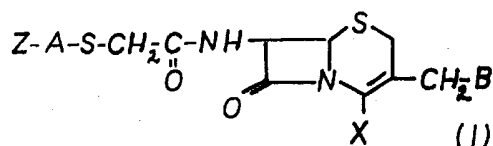
K roztoku kyseliny β-kyan-ethylen(cis)-thio-octové (1,44 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) se přidá dicyklohexylkarbodiimid (2,1 g), směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se přidá roztok kyseliny 7-amino-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové (3,28 g) a kyselého uhličitanu sodného (0,84 g) ve směsi tetrahydrofuranu s vodou (1 : 1, 60 ml). Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se tetrahydrofuran oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozmíchá s vodou a vyloučená dicyklohexylmočovina se odfiltruje.

Filtrát se převrství ethylacetátem, směs se okyslí 20% kyselinou sírovou na pH 2,5, organický podíl se oddělí, promyje vodou a zahustí na malý objem. K zahustěnému roztoku se přidá ethylether, vyloučená látka se odfiltruje a rozmíchá znovu s ethyletherem. Získá se kyselina 7-[β-kyan-ethylen(cis)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová o t. t. 113 až 115 °C (rozkl.); elementární analýza, UV spektrum, TLC a IČ a NMR spektra takto získané sloučeniny jsou totožné s analogickými daty látky, popsané již v příkladu 3.

Analogickým postupem se dají připravit rovněž jiné sloučeniny obecného vzorce I uvedené v předcházejících příkladech.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nenasycených derivátů kyseliny 7-acylamido-3-cefem-4-karboxylové obecného vzorce I



v němž

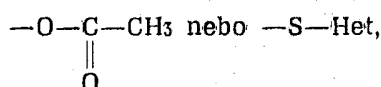
Z značí kyanovou nebo karbamoylovou skupinu,

A značí skupinu

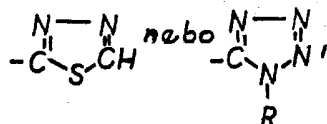
trans-CH=CH—,

cis-CH=CH— nebo —C≡C—,

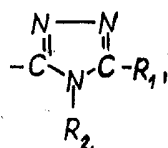
B značí skupinu vzorce



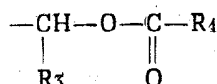
kde Het znamená skupinu vzorce



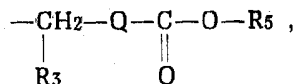
v němž R značí atom vodíku nebo methyl nebo Het značí skupinu vzorce



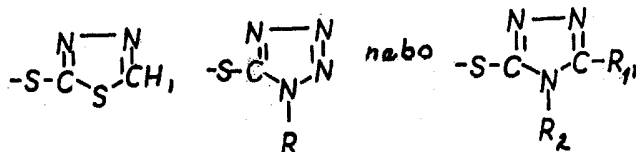
v němž R₁ a R₂ značí jednotlivě atom vodíku nebo methyl, a X značí volnou karboxylovou skupinu nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu vzorce —COOM, v němž M značí skupinu



nebo

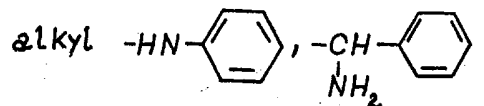
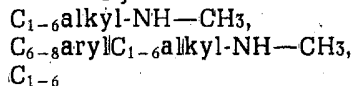


v nichž R₃ značí atom vodíku nebo C₁₋₆alkyl, Q je atom kyslíku nebo skupina —NH—,

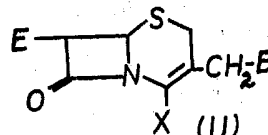


kde R, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, X značí volnou nebo ve formě soli přítomnou karboxylovou skupinu a Z a A mají

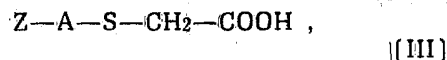
R₄ značí C₁₋₆alkyl nebo zásaditou skupinu, zejména C₁₋₆alkyl nebo C₆₋₈arylC₁₋₆alkyl, substituovanou alespoň jednou aminoskupinou, která je popřípadě substituovaná, například R₄ je



nebo —CH₂—NH₂, R₅ značí C₁₋₆alkyl, C₆₋₈aryl, C₄₋₈cykloalkyl, heteromonocyklický kruh, jako je pyridyl, heterobicyklický kruh, jako je indanyl, nebo C₆₋₈arylC₁₋₆alkyl, jako je benzyl, a farmaceuticky nebo veterinárně vhodných solí sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém substituent X značí volnou karboxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém B a X mají shora uvedený význam, a E jest aminoskupina nebo skupina obecného vzorce —N=C=Φ, ve kterém Φ značí atom kyslíku nebo síry, nebo její reaktivní derivát, uvede do reakce s kyselinou obecného vzorce III

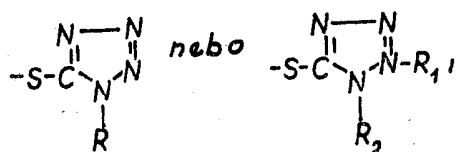


ve kterém A a Z mají shora uvedený význam, nebo s jejím reaktivním derivátem, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky nebo veterinárně vhodnou sůl, a/nebo se popřípadě připraví volná sloučenina ze soli, a/nebo se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl.

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu nenasycených derivátů kyseliny 7-acylamido-3-cefem-4-karboxylové shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém B značí zbytek obecného vzorce

bodě shora uvedený význam a E má význam uvedený v bodě 1, nebo její reaktivní derivát, uvede do reakce s kyselinou shora uvedeného obecného vzorce III, v němž Z a A mají význam uvedený v bodě 1, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky nebo veterinárně vhodnou sůl, a/nebo se popřípadě připraví volná sloučenina ze soli, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl.

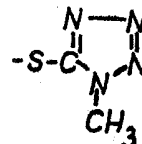
3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nenasycených derivátů kyseliny 7-acylamido-3-cefem-4-karboxylové shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém Z značí kyanoskupinu, A značí skupinu cis-CH=CH- nebo $\text{-C}\equiv\text{C-}$, B značí zbytek obecného vzorce



kde R, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, a X značí volnou nebo ve formě soli přítomnou karboxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, v němž B a X mají shora uvedený význam a E má význam uvedený v bodě 1, nebo její reaktivní derivát, uvede do reakce s kyselinou shora uvedeného obecného vzorce III, v němž A má shora uvedený význam a Z má význam uvedený v bodě 1, nebo jejím reaktivním deri-

vátem, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky nebo veterinárně vhodnou sůl, a/nebo se popřípadě volná sloučenina připraví ze soli, a/nebo se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl.

4. Způsob podle bodu 1, pro výrobu nenasycených derivátů kyseliny 7-acylamido-3-cefem-4-karboxylové shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém B značí skupinu vzorce



a Z, A a X mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém B má shora uvedený význam a E a X mají význam uvedený v bodě 1, nebo její reaktivní derivát, uvede do reakce s kyselinou shora uvedeného obecného vzorce III, v němž A a Z mají význam uvedený v bodě 1, nebo s jejím reaktivním derivátem, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky nebo veterinárně vhodnou sůl, a/nebo se popřípadě připraví volná sloučenina ze soli, a/nebo se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl na jinou sloučeninu obecného vzorce nebo její sůl.