

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

240387
(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Prihlášené 07 09 84
(21) (PV 6771-84)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 501/36
C 07 D 501/26
C 07 D 501/34//
A 61 K 31/545

(40) Zverejnené 13 06 85

(45) Vydané 15 08 87

(75)

Autor vynálezu

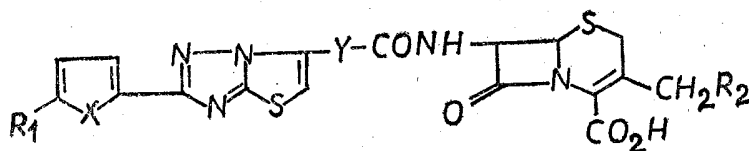
VEVERKA MIROSLAV ing., BRATISLAVA; MŮČKOVÁ MARTA ing.,
MODRA

(54) Cefalosporínové deriváty

1

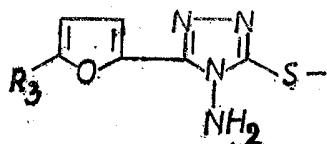
2

Vynález sa týka nových cefalosporínových derivátov všeobecného vzorca I



(I)

kde X predstavuje atóm síry alebo kyslíka, Y predstavuje metylénovú alebo metoxyimínovú skupinu, R₁ predstavuje atóm vodíka alebo brómu, nitroskupinu, fenyl, orto-chlór fenyl, para-chlór fenyl, 2,6-dichlór fenyl, R₂ predstavuje atóm vodíka, acetoxy-5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl-tio-, 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl-tio-skupinu, alebo skupinu všeobecného vzorca II

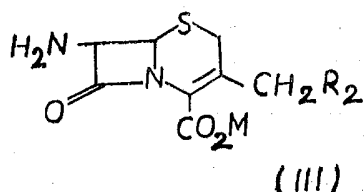


(II)

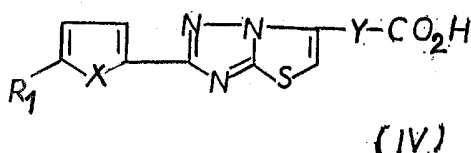
kde R₃ predstavuje fenyl, para-chlór fenyl, orto-chlór fenyl, 2,6-dichlór fenyl a ich farmaceuticky prijateľných solí ako aj spôsobu prípravy.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I prejavujú antimikrobiálnu aktivitu, preto je možné tieto zlúčeniny a ich fyziologicky neškodné soli použiť ako liečivá bakteriálnych infekcií.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa podľa vynálezu pripravujú acyláciou derivátov 7-aminocefalosporánovej kyseliny všeobecného vzorca III



kde R_2 značí ako v horeuvedenom vzorci I a M značí kation alkalického kovu, amóniový kation alebo kation typu $R_1R_2R_3N^+$, kde $R_1R_2R_3$ je vodík, alkyl s C_1 až C_6 alebo cykloalkyl s C_3 až C_6 alebo ľahko hydrolyzovateľné skupiny ako silylestery, s reaktívnym derivátom akým je chlorid alebo anhydrid kyseliny všeobecného vzorca IV



kde X , Y a R_1 značí ako v horeuvedenom vzorci I, v prítomnosti bázičného činidla pri teplote -30°C až 50°C . Alebo alternatívne sa v zlúčenine všeobecného vzorca I, kde X , Y a R_1 značí ako v horeuvedenom vzorci I a R_2 značí acetoxyskupinu, nahradzuje acetoxyskupina pôsobením alkalických alebo amóniových solí 1-metyl-1,2,3,4-tetrazol-5-tiolu, 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-tiolu alebo tiolov všeobecného vzorca II, kde R_3 predstavuje ako v horeuvedenom vzorci I, vo vodnom alebo vodnoorganickom prostredí pri hodnote pH od 5,0 do 9,5 pri teplote 50°C do 100°C .

Uvedené zlúčeniny, ktoré sú predmetom vynálezu, zahŕňujú v obecnom vzorci syn-izoméry a anti-izoméry metoxyiminoskupiny ako aj zmes týchto izomérov.

Postupy prípravy zlúčenín podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k 1 mol. dielu sodnej, draselnej, amóniovej, trietylamóniovej a pod. solí 7-aminocefalosporánovej kyseliny [prípravenej zo 7-aminocefalosporánovej kyseliny a vhodnej bázy, napríklad hydrogenuhlčitanu sodného, trietylamínu a pod.] alebo jej silylesterev pripravených konvenčnými metódami reakciou 7-aminocefalosporánovej kyseliny a halogénsilánov, napríklad trimetylchlórsilán alebo silazanov, napríklad hexametyldisilazan pridá 0,8 až 1,3 mol. dielu reaktívneho derivátu substituovanej octovej kyseliny všeobecného vzorca IV.

Ako reaktívny derivát možno použiť halogenid kyseliny najmä chlorid alebo bromid, anhydrid kyseliny alebo zmesný anhydrid, azid kyseliny alebo reaktívny ester kyseliny ako uvádza napríklad E. Flynn (ed) Cephalosporins and penicillins Academic Press. N. York, 1972.

Výrazom zmesný anhydrid kyseliny môžeme označiť napríklad zmesný anhydrid so substituovanou kyselinou octovou alebo alkyluhlčitou. Výrazom reaktívny ester je označený napríklad kyanometylester, p-nitrofenylester, N-hydroxysukcínimidoester, hydroxybenzotriazolester.

V prípade, že sa pracuje s acylhalogenidom, je výhodné použiť bázičné agenty ako napríklad uhličitan alkalických kovov alebo terciárne organické bázy, zvlášť je výhodné využiť nadbytok bázy tvoriacej kation soli derivátov kyseliny 7-aminocefalosporánovej.

Acylačná reakcia môže byť uskutočnená v bezvodom alebo vodnom prostredí. Ako bezvodé prostredie sú vhodné halogenované uhľovodíky ako dichlórmetán, alebo estery kyselín ako etylacetát. Ako reakčné médium môže byť použitá zmes vody s organickým rozpúšťadlom ako napríklad acetónom, acetónnitrilom, tetrahydrofuránom. Zmiešanie komponent reakcie prebieha pri teplote -30°C až 60°C , s výhodou -10°C až 25°C . Na doreagovanie je potrebná doba 1 až 5 hodín.

Po ukončení reakcie sa látky všeobecného vzorca I izolujú tak, že sa organické rozpúšťadlo oddestiluje a po následnom okyslení vodnej vrstvy na hodnotu pH 1,0 až 2,5 sa zlúčenina vzorca I izoluje filtráciou alebo extrakciou s následným oddestilovaním extrakčného činidla.

Zlúčeninu vzorca I možno izolovať i tak, že sa po provedení acylácie v bezvodom prostredí oddestiluje organické rozpúšťadlo a destilačný zvyšok sa rozpustí prídatkom. Ako vhodné soli možno voliť uhličitan, hydrogenuhlčitan, hydroxidy alebo soli slabých kyselín ako octová, z takéhoto vodného roztoku možno látku vzorca I získať napríklad okyslením alebo lyofilizáciou, s výhodou po predchádzajúcom čistení vodného roztoku soli zlúčeniny I a neionogénnych živíciach ako napríklad XAD-2. Alternatívny postup získania derivátov všeobecného vzorca I, ktorý spočíva v substitúcii acetoxyskupiny, je obecné známa metóda ako uvádza napríklad E. Flynn (ed) in. Cephalosporins and penicillins. Academic Press N. York 1972. Náhrada acetoxyskupiny sa obvykle uskutočňuje vo vodnom prostredí za pH, ktoré môže byť neutrálne, mierne kyslé alebo mierne zásadité, totiž v rozsahu pH 5,0 až 9,5. S výhodou pH reakčnej zmesi je na počiatku asi 6,5 až asi 9,0. Žiadané pH sa nastaví pridaním pufovacieho prostredia ako je napríklad fosforečnan draselný terciárny. Alebo sa použijú na reakciu soli príslušných tiolov ako sódu draselnú alebo amóniovú. Reakcia sa uskutočňuje pri zahrievaní reakčnej zmesi na teplotu asi 50°C až asi 100°C , s výhodou okolo 70°C . Reakcia je uskutočnená asi za 2 až 8 hodín. Izolácia sa uskutočňuje konvenčnými postupmi ako je extrakcia alebo filt-

rácia okyslenej reakčnej zmesi. Pre prípravu farmakologicky akceptovateľných solí sa používajú známe metódy ako uvádza napríklad čs. patent 154 646. Môže sa uskutočniť napríklad reakciou voľnej kyseliny s minerálnou bázou alebo reakciou so soľami slabých organických kyselín. Reakcia sa uskutočňuje v rozpúšťadlách ako napríklad voda, etanol alebo v ich zmesiach.

Vhodnou farmaceuticky prijateľnou soľou zlúčeniny obecného vzorca I pripravenou postupom podľa vynálezu je bežná netoxická soľ, pričom v skupine takýchto zlúčenín je zahrnutá soľ kovu ako napríklad soľ alkalického kovu ako sodná, draselná, amóniová soľ alebo substituovaná amóniová soľ ako trimetylamóniová, dicyklohexylamóniová.

Antibiotiká podľa vynálezu môžu byť podávané konvenčným spôsobom analogickým pre iné beta-laktámové zlúčeniny ako parenterálne alebo vo vhodnom vehikulu ako suspenzie alebo roztoky vo vhodnej forme pre absorpciu gastrointestinálnym traktom.

Podrobnosti jednotlivých spôsoboch prípravy sú uvedené v nasledujúcich príkladoch prevedenia bez toho, že by sa na tieto výlučne obmedzovali.

Príklad 1

7-beta-{2-[5-nitro-2-furyl]tiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl}acetamido-3-acetoxymetyl-3-cefém-4-karboxylová kyselina

0,29 g kyseliny 2-(5-nitro-2-furyl)tiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl octovej a 0,29 g chloridu fosforečného sa mieša v 15 ml dichlórmetánu a 0,9 ml N,N-dimethylacetamidu počas 20 minút. K vzniknutému roztoku sa pridá 0,3 g kyseliny 7-aminocefalosporánovej a 0,29 ml trietylamínu v 15 ml dichlórmetánu pri teplote 0 °C 3 hodiny. Dichlórmetán sa vákuovo oddestiluje a k reakčnej mase sa pridá nasýtený roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Vzniknutý roztok sa extrahuje s 2 × 10 ml octanu etylnatého. Vodná vrstva sa následne okyslí na hodnotu pH 2,2 a extrahuje s 3 × 10 ml octanu etylnatého. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou, vysušia a vákuovo zahustia na 1/5 pôvodného objemu. Sirupovitý roztok sa za miešania pridá do 60 ml dietyléteru. Vylúčený produkt sa odfiltruje a vysuší v exikátore nad P₂O₅.

Získa sa 0,31 g produktu. T. t. 189 až 91 °Celsia (rozklad).

I. Č. spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ = 1786 cm⁻¹ (beta-laktám).

Príklad 2

7-beta-{2-[5-fenyl-2-furyl]tiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl}acetamido-3-[(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)tio]metyl-3-cefém-4-karboxylová kyselina

K roztoku 0,31 g kyseliny 2-(5-fenyl-2-furyl)tiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl octovej v 5 mililitroch dichlórmetánu a 3 ml N,N-dimethylacetamidu sa pridá 0,29 g chloridu fosforečného. Reakčná zmes sa mieša 20 minút pri teplote 0 °C a po ochladení na -30 °Celsia sa pridá roztok 7-amino-3-[(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)tio]metyl-3-cefém-4-karboxylovej kyseliny a 1,1 ml N,O-bis-trimetylsilylacetamidu v 20 ml dichlórmetánu. Reakčná teplota sa udržiava na -5 °C počas 3 hodín.

Dichlórmetán sa vákuovo oddestiluje a k reakčnej zmesi sa pridá 25 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Roztok sa extrahuje s 2 × 10 ml octanu etylnatého a vodná vrstva sa následne okyslí prídavkom kyseliny chlorovodíkovej na hodnotu pH 2,2. Vylúčená látka sa odfiltruje a vysuší nad P₂O₅ v exikátore.

Získa sa 0,35 g produktu. T. t. 139 až 142 °Celsia (rozklad).

I. Č. spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ = 1783 cm⁻¹ (beta-laktám).

Príklad 3

7-beta-{2-[2-2-furyltiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl]-2-[Z]-metoxyimino-acetamido-3-acetoxymetyl-3-cefém-4-karboxylová kyselina

0,27 g kyseliny 2-(2-furyltiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl)-2-[Z]-metoxyiminooctovej a 0,29 g chloridu fosforečného sa mieša pri teplote 0 °C a 0,92 ml N,N-dimethylacetamidu v 15 ml dichlórmetánu počas 1 hodiny. Roztok sa ochladí na -10 °C a pridá sa 0,3 g kyseliny 7-aminocefalosporánovej a 0,31 ml trietylamínu v 10 ml dichlórmetánu a reakčná zmes sa mieša pri uvedenej teplote 3 hodiny. Dichlórmetán sa vákuovo oddestiluje a k reakčnej mase sa pridá 20 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Vzniknutý roztok sa extrahuje s 2 × 10 ml octanu etylnatého. Vodná vrstva sa prevrství s 20 ml octanu etylnatého a okyslí s 10 %-nou kyselinou fosforečnou na hodnotu pH 2,2. Extrakt sa vákuovo zahustí na 1/5 pôvodného objemu a pridá sa 30 ml dietyléteru. Vylúčená látka sa odfiltruje a vysuší v exikátore nad P₂O₅. Získa sa 0,33 g produktu. T. t. 146 až 148 °C (rozklad). I. Č. spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ = 1790 cm⁻¹ (beta-laktám).

Príklad 4

7-beta-{2-[5-bróm-2-furyl]tiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl}acetamido-3-acetoxymetyl-3-cefém-4-karboxylová kyselina

K roztoku 0,33 g kyseliny 2-(5-bróm-2-furyl)tiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl octovej a 0,15 ml trietylamínu v 20 ml tetrahydrofuránu sa pridáva pri teplote -5 °C roztok

0,12 ml pivaloylchloridu v 5 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote -5°C 0,5 hodiny a po prefiltrovaní sa pridá do zmesi 0,3 g kyseliny 7-aminocefalospóránovej a 0,1 g hydrogénuhlčitanu sodného v 10 ml tetrahydrofuránu a vody (1 : 1). Roztok sa mieša ďalšie 3 hodiny pri teplote 0°C a 20 minút pri teplote miestnosti. Tetrahydrofurán sa vákuovo oddestiluje a vodný roztok sa extrahuje s 2×10 ml octanu etylnatého. Vodná vrstva sa okyslí prídavkom kyseliny chlorovodíkovej na hodnotu pH 2,2 a extrahuje s 2×10 ml octanu etylnatého. Extrakty sa premyjú vodou a po vysušení sa vákuovo zahustia. Kryštalizáciou zo zmesi izopropanol-éter sa získa 0,4 g produktu. T. t. 162 až 165°C (rozklad). I. Č. spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}} = 1785\text{ cm}^{-1}$ (beta-laktám).

Príklad 5

7-beta-[(2-(5-bróm-2-furyl)thiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl)acetamido]-3-[(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-tio]metyl-3-cefém-4-karboxylová kyselina

200 mg produktu pripraveného podľa príkladu 4 sa zahrieva s 70 mg hydrogénuhlčitanu sodného a 40 mg 1-metyl-1H-tetrazol-5-tiolu počas 3 hodín pri teplote 65°C v 5 ml vody. Po ochladení na 5°C sa okyslí reakčná zmes na hodnotu pH 2,0 a mieša 15 minút. Vylúčený produkt sa odfiltruje a premyje vodou. Získa sa 0,15 g produktu. T. t. 136 až 139°C (rozklad). I. Č. spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}} = 1789\text{ cm}^{-1}$ (beta-laktám).

Príklad 6

7-beta-[2-(5-(2,6-dichlórfenyl)-2-furyl)-thiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl)acetamido]-3-[[5-(5-fenyl-2-furyl)-4-amino-s-triazol-3-yl]tio]metyl-3-cefém-4-karboxylová kyselina

K roztoku chloridu pripravenému analogicky podľa príkladu 2 sa pridá roztok 0,5 g 7-amino-3-[5-(5-fenyl-2-furyl)-4-amino-s-triazol-3-yl-tio]metyl-3-cefém-4-karboxylovej kyseliny a 1,1 ml N,O-bis-trimetylsilylacetamidu v 20 ml dichlórmétanu. Re-

akčná teplota sa udržiava na -10°C počas 3 hodín a reakčná zmes sa spracuje ako v príklade 2. Získa sa 0,4 g produktu. T. t. 151 až 153°C (rozklad). I. Č. spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}} = 1775\text{ cm}^{-1}$ (beta-laktám).

Príklad 7

7-beta-[(2-2-furylthiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl)acetamido]-3-[5-(5-fenyl-2-furyl)-4-amino-s-triazol-3-yl]tio]metyl-3-cefém-4-karboxylová kyselina

0,49 g 7-beta-[(2-2-furylthiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl)acetamido]cefalospóránovej kyseliny, získanej analogicky podľa príkladu 1, sa zahrieva s 0,29 g 5-(5-fenyl-2-furyl)-4-amino-3-merkaptos-triazolu v 10 ml fosforečnanového pufru s hodnotou pH 6,8 pri teplote 55°C počas 2 hodín. Reakčná zmes sa prefiltruje cez stĺpec oxidu hlinitého a okyslí sa za chladenia na hodnotu pH 2,2. Vylúčená látka sa odfiltruje a vysuší nad P_2O_5 v exikátore. Získa sa 0,32 g produktu. T. t. 181 až 184°C (rozklad). I. Č. spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}} = 1778\text{ cm}^{-1}$ (beta-laktám).

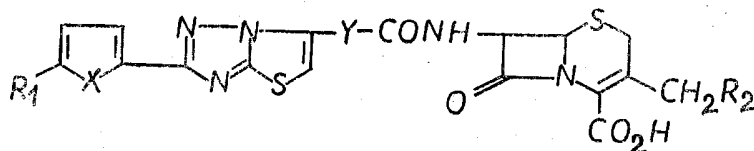
Príklad 8

Sodná soľ kyseliny 7-beta-[2-(2-2-furylthiazolo[3,2-b]-s-triazol-5-yl)-2-(Z)-metoxyiminoacetamido]-3-acetoxymetyl-3-cefém-4-karboxylovej

0,25 g zlúčeniny získanej podľa príkladu 3 sa rozpustí v 5 ml metanolu a získaný roztok sa upraví na hodnotu pH 7 metanolicným roztokom 2-etylhexanoátu sodného. Pridá sa 20 ml dietyléteru a po 15 minútach sa vylúčená zrazenina odfiltruje a chromatografuje na Amberlite XAD-2. Eluáciou vodou a následnou lyofilizáciou sa získa 0,11 g produktu. T. t. 220°C . I. Č. spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}} = 1790\text{ cm}^{-1}$ (beta-laktám).

Príklady 9 až 25

Nasledujúce cefalospórínové deriváty boli pripravené analogicky podľa príkladu 2 a sú uvedené v tabuľke č. 1.



(1)

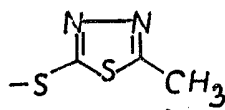
Tabuľka č. 1

Príklad č.	R ₁	R ₂	X	T. t. (°C)	(beta-laktám) $\nu_{C=O}$ (cm ⁻¹)
9	H	OAc	O	152—153	1788
10	H	H	O	162—164	1775
11	H	MTZ	O	106—109	1782
12	H	MTD	O	121—124	1779
13	H	OAc	S	141—144	1786
14	H	H	S	163—166	1775
15	H	MTZ	S	155—158	1775
16	H	MTD	S	171—174	1774
17	Ph	OAc	O	169—171	1782
18	Ph	MTZ	O	176—179	1780
19	2-Cl—Ph	OAc	O	132—134	1779
20	4-Cl—Ph	OAc	O	162—164	1783
21	4-Cl—Ph	H	O	158—160	1780
22	4-Cl—Ph	MTZ	O	167—170	1792
23	2,6-Cl—Ph	OAc	O	138—140	1788
24	2,6-Cl—Ph	MTZ	O	172—175	1775

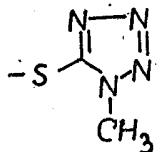
Pre R₂ sú použité skratky, kde značí:

OAc = —O—COCH₃

MTD =



MTZ =



V príkladoch prevedenia získané produkty boli testované in vitro voči gram pozitívnym a gram negatívnym bakteriálnym kmeňom. Výsledky v porovnaní s cefazolínom — sodná soľ sú uvedené v tabuľke č. 2.

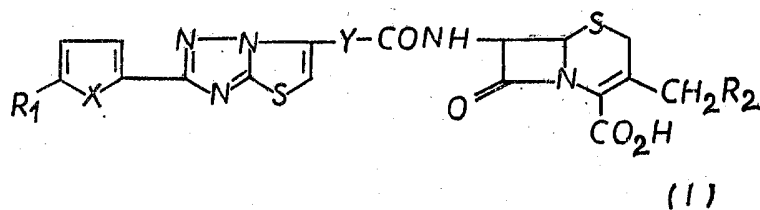
Tabuľka č. 2

Príklad	Najmenšie množstvo zabraňujúce rastu (μg/ml)				
	E.coli IEM Eck 67/59	S.lutea IEM Sar 5/58	S.pyogenes IEM A 1/49	S.aureus IEM Mau 78/71	K.pneumoniae CCM 1848
1	0,25	0,25	0,5	0,125	0,125
2	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
23	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
24	0,25	0,125	0,125	0,125	32
15	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
16	0,125	0,125	0,25	0,125	0,125
6	0,125	0,125	0,125	0,125	—
cefazolín-Na	1,0	0,5	128	0,5	—

MIC boli stanovované zriedovacou metódou v tekutom médiu (bujón Mueller-Hinton) s prídavkom metylénovej červene.

PREDMET VYNÁLEZU

Cefalosporínové deriváty všeobecného vzorca



kde X predstavuje atóm síry alebo kyslíka, Y predstavuje metylénovú alebo metoxyimínovú skupinu, R₁ predstavuje atóm vodíka alebo brómu, nitroskupinu, orto-chlórfenyl, para-chlórfenyl, 2,6-dichlórfenyl, fenyl, a R₂ predstavuje atóm vodíka, acetoxy-, 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl-tio-, 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl-tioskupinu, alebo skupinu všeobecného vzorca II

kde R₃ predstavuje fenyl, para-chlórfenyl, orto-chlórfenyl a 2,6-dichlórfenyl a ich netoxické soli.

