



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196382
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 11 08 77
(21) (PV 4991-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 02 77
(20173 A/77) Itálie
(40) Zveřejněno 29 06 79
(45) Vydáno 15 03 83

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

(72)
Autor vynálezu

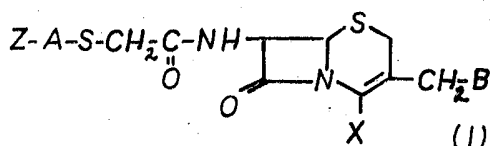
NANNINI GIULIANO, PERRONE ETTORE, BRESSO, SEVERINO DINO,
VEDASCO DI STRESA, MEINARDI GIUSEPPE, MONTI GISELLA,
BIANCHI ALBERTA, FORGIONE ANGELO, MILÁN a
CONFALONIERI CARLO, CUSANO MILANINO (Itálie)
FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MILÁN (Itálie)

(73)
Majitel patentu

(54) Způsob výroby nenasyčených derivátů kyseliny 7-acylamido-3-cefem-4-karboxylové

1

Vynález se týká způsobu výroby nenasyčených derivátů kyseliny 7-acylamido-3-cefem-4-karboxylové obecného vzorce I



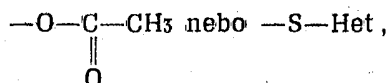
ve kterém

Z značí kyanovou nebo karbamoylovou skupinu,

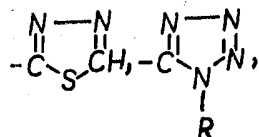
A značí skupinu

trans-CH=CH—, cis-CH=CH— nebo
—C≡C—,

B značí skupinu vzorce

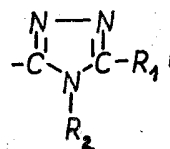


ve kterém Het představuje skupinu obecného vzorce

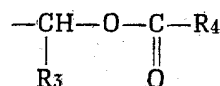


2

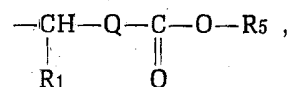
ve kterém R značí atom vodíku nebo methyl, nebo Het značí



ve kterém R₁ a R₂ se nezávisle na sobě volí ze skupiny zahrnující atom vodíku nebo methyl a X značí volnou karboxylovou skupinu nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu obecného vzorce —COOM, v němž M značí skupinu



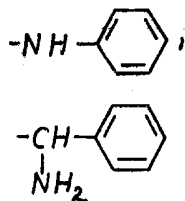
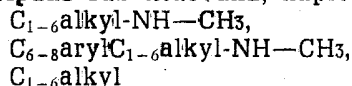
nebo



v nichž

R₃ značí atom vodíku nebo C₁₋₆alkyl, Q je atom kyslíku nebo skupina —NH—, R₄ je C₁₋₆alkyl nebo zásaditá skupina, zejména C₁₋₆alkyl nebo C₆₋₈arylC₁₋₆alkyl, substituo-

vaná alespoň jednou aminoskupinou, která je popřípadě substituovaná, například R_4 je

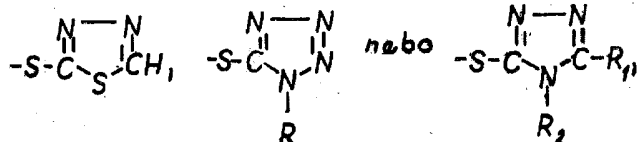


nebo $\text{—CH}_2\text{—NH}_2$, R_5 značí C_{1-6} alkyl, C_{6-8} aryl, C_{4-8} cykloalkyl, heteromonocyklický kruh, jako je pyridyl, heterobicyklický kruh, jako je indanyl, nebo C_{6-8} aryl- C_{1-6} alkyl, jako je benzyl.

Jsou popsány 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.

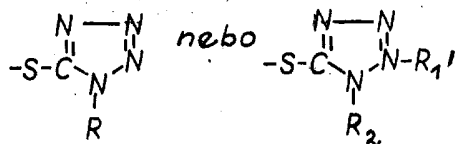
Jako farmaceuticky a veterinárně vhodných solí sloučenin obecného vzorce I lze použít buď solí s anorganickými bázemi, jako například s hydroxidem sodným, draselným, vápenatým nebo hlinitým, nebo s uhličitany nebo kyselými uhličitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, nebo solí s anorganickými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

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



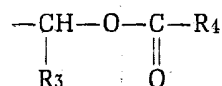
ve kterých R, R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, a substituent X značí volnou nebo ve formě solí přítomnou karboxylovou skupinu.

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

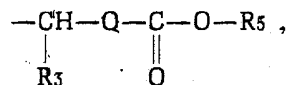


ve kterých R, R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, a X značí volnou nebo ve formě solí přítomnou karboxylovou skupinu; v poslední uvedené sloučenině představuje

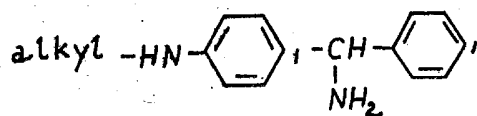
skupina obecného vzorce —COOM , ve kterém M značí radikály obecných vzorců



nebo



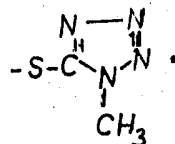
ve kterých R_3 představuje atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, Q značí —O— nebo —NH— , R_4 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo bazickou skupinu, zvláště alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo C_{6-8} aryl- C_{1-6} alkylskupinu [například benzylovou skupinu] substituovanou alespoň jednou aminoskupinou, která může být buď nesubstituovaná nebo substituovaná, například R_4 představuje skupinu C_{1-6} alkyl-NH-CH₃, C_{6-8} aryl- C_{1-6} alkyl-NH-CH₃,



$\text{—CH}_2\text{NH}_2$, a R_5 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například methyl, propyl nebo isopropyl, arylovou skupinu se 6 až 8 atomy uhlíku, zvláště fenyl, cykloalkylovou skupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, 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

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-[β -kyanethylen(trans)-thioacetamido]-3-[3-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl]thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

2. kyselina 7-[β -kyanethylen(trans)-thio-

-acetamido]-3-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

3.

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

4.

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

5.

kyselina 7-[β -kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-cefalosporanová,

6.

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

7.

kyselina 7-[β -karboxamido-ethylen(cis)-thio-acetamido]-3-[1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl]thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

8.

kyselina 7-(karboxamido-ethinylen-thio-acetamido)cefalosporanová,

9.

kyselina 7-(karboxamido-ethinylen-thio-acetamido)-3-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

10.

kyselina 7-(karboxamido-ethinylen-thio-acetamido)-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

11.

kyselina 7-(kyanethinylen-thio-acetamido-cefalosporanová,

12.

kyselina 7-(kyanethinylen-thio-acetamido)-3-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

13.

kyselina 7-(kyanethinylen-thio-acetamido)-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

14.

kyselina 7-(kyanethinylen-thio-acetamido)-3-[(1-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

15.

kyselina 7-(kyanethinylen-thio-acetamido)-3-[(5-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

16.

kyselina 7-[β -kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-3-[(5-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

17.

kyselina 7-[β -kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

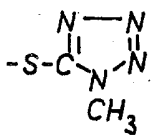
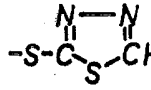
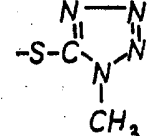
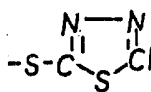
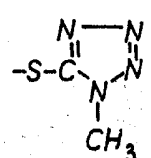
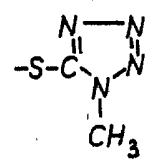
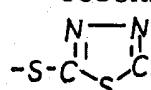
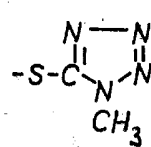
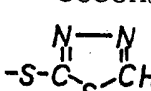
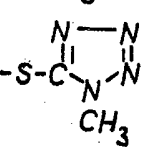
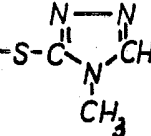
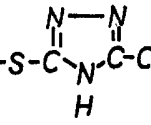
18.

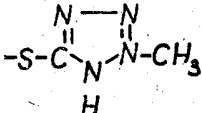
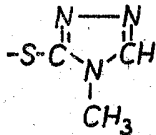
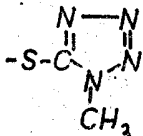
kyselina 7-[β -kyanethylen(trans)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

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

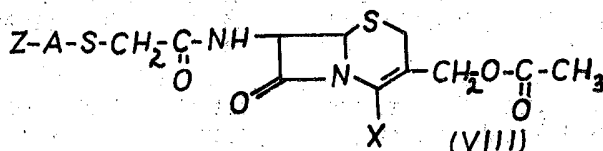
Strukturální vzorce shora očíslovaných sloučenin, seřazené podle stoupajících pořadových čísel, jsou uvedeny v následující tabulce.

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	—OCOCH ₃
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	—OCOCH ₃
9	H ₂ N—CO—	—C≡C—	—COOH	
10	H ₂ N—CO—	—C≡C—	—COOH	
11	NC—	—C≡C—	—COOH	—OCOCH ₃
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 VIII



ve kterém Z, A a X mají shora uvedený význam, nebo její sůl, uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce IX



ve kterém B značí skupinu vzorce —S—Het, ve kterém Het má 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, nebo/a se popřípadě připraví volná sloučenina ze soli, nebo/a se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl.

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

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

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující chránící skupiny jsou rovněž zahrnuty v rozsahu tohoto vynálezu.

Jako reaktivních derivátů sloučenin obec-

ného vzorce IX se výhodně používá jejich soli, například soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemín.

Reakce sloučeniny obecného vzorce VIII, nebo její soli, se sloučeninou obecného vzorce IX, nebo s jejím reaktivním derivátem, například s alkalickou solí, se výhodně provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako například v ethanolu, dimethylformamidu, dioxanu, acetonu, methylenchloridu nebo chloroformu; použije-li se soli sloučeniny obecného vzorce VIII, například představuje-li ve sloučenině obecného vzorce VIII substituent X karboxylovou skupinu převedenou na sůl, používá se jako reakčního prostředí s výhodou vody nebo rozpouštědla mísitelného s vodou, nebo směsi vody s organickým rozpouštědlem, jako s acetonem, ethanolem, dioxanem nebo tetrahydrofuranem. Reakční teplota se může pohybovat v rozmezí od asi 5 °C do asi 70 °C, a pH od asi 5 do asi 7,5. Je-li třeba, dá se použít pufru, jako například fosforečnanu sodného nebo octanu sodného. Představuje-li ve sloučenině obecného vzorce VIII substituent X karboxylovou skupinu ve formě soli, používá se k vytvoření soli výhodně hydroxidu alkalického kovu nebo hydroxidu kovu alkalických zemín.

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, ne-

bo její sůl; také tyto případné konverze lze provádět běžnými způsoby.

Takovouto 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.

Sloučeninu obecného vzorce VIII lze připravit na příklad reakcí kyseliny 7-amino-cefalosporanové, nebo její soli, se sloučeninou obecného vzorce III, za aplikace analogických reakčních podmínek, jakých bylo použito při reakci sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III.

Sloučeniny obecného vzorce IX lze snad-

no připravit známými metodami, za použití známých sloučenin jako výchozích látek, nebo jsou to popřípadě sloučeniny v literatuře již popsány.

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

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 č. 1 478 055), Cefazolinu a Cefamandolu.

TABULKA

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

Cefamolin	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	0,025	0,025
<i>Diplococcus aureus</i> 39/2	0,6	1,2	0,2	0,4	0,2	0,14	0,14
<i>Diplococcus pneumoniae</i> ATCC 6301	0,05	0,019	0,4	0,025	0,012	0,012	< 0,006
<i>Streptococcus β-haemolyticus</i> C 203	0,05	0,019	0,025	0,037	< 0,012	0,012	< 0,006
Gramnegativní bakterie:							
<i>Escherichia coli</i> G	1,6	2,35	3,1	0,8	0,8	0,14	0,57
<i>Escherichia coli</i> 1507	1,6	0,8	1,6	0,8	0,4	0,1	0,57
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10 031	0,8	0,15	0,4	0,2	0,2	0,1	0,2
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522 E	1,1	0,4	1,6	0,8	0,2	0,1	0,28
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 8308	1,2	1,6	1,2	0,6	0,3	0,2	0,4
<i>Enterobacter cloacae</i> 1321 E	3,1	1,6	3,1	1,6	0,8	0,56	1,6
<i>Salmonella typhi</i> Watson	1,6	0,6	0,8	0,2	0,2	0,07	0,2
<i>Shigella sonnei</i> ATCC 11 060	1,6	2,35	1,6	1,6	0,3	0,8	1,6
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 9921	6,2	1,6	12,5	6,2	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)-thioacetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

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

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

K 13 107 = kyselina 7-[β-kyanethylen(cis)-thioacetamido]-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 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 způsobená 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 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, testo-

váno 7 kmenů) byla látka K 13 101 asi 6krát účinnější než Cefazolin.

Sloučeniny obecného vzorce I lze podávat, buď lidem, nebo zvířatům, v různých lékových formách, například orálně ve formě tablet, tobolek, kapek nebo sirupů; rektálně ve formě čípků; parenterálně, například intravenózně nebo intramuskulárně, ve formě roztoků nebo suspenzí, přičemž intravenózní aplikace je vhodnější v naléhavých případech; inhalační 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 nebo/a ředidel, používaných běžně při formulování známých cefalosporinů. Jako běžných nosičů a ředidel lze používat například vody, želatiny, laktózy, škrobů, stearanu hořečnatého, talku, rostlinných olejů, celulózy 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 dospelé, výhodně v dávce asi 150 mg pro dospelé, 1 až 4krát denně, rozpuštěné v vhodném rozpouštědle, jako například ve sterilní vodě nebo v roztoku hydrochloridu lidokainu při intramuskulární aplikaci, anebo, při intravenózní aplikaci, ve sterilní vodě, ve fyziologickém roztoku soli, v roztoku glykózy nebo v běžných kapalinách a elektrolytech, používaných pro přípravu intravenózních injekcí.

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

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 spektra byla obvykle měřena v roztoku látek ve fosfátovém pufru o pH 7,4 na přístroji Bausch-Lomb. Nukleární magnetická rezonanční 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 sodné soli kyseliny 7-[β -kyanethylen(cis)-thio-acetamido]cefalosporanové (4,19 g) v acetonu (40 ml) a fosfátovém pufru o pH 7 (200 ml) se přidá 5-merkapt-1-methyl-1,2,3,4-tetrazol (1,3 g) a kyselý uhličitán sodný (1,84 g) a směs se míchá 6 hodin při 60 °C.

Po ochlazení se reakční roztok převrství ethylacetátem a směs se okyslí 10% kyselinou chlorovodíkovou na pH 2. Dvoufázový systém se zfiltruje, organická vrstva se oddělí a vodný podíl se upraví 10% amoniakem na pH 4,5. Roztok se vytřepe ethylacetátem, organické extrakty se spojí, promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje k suchu. Získá se kyselina 7-[β -kyanethylen(cis)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (výtěžek 65 %) a t. t. 113 až 115 °C (rozkl.). Elementární analýza, UV spektrum, TLC, IČ a NMR spektra takto získané sloučeniny jsou totožná s analogickými daty látky, popsané již v příkladu 3.

Analogicky se připraví následující sloučeniny:

Kyselina 7-[β -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 (rozkl.).

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

vypočteno:

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

nalezeno:

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

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

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

TLC (tenkovrstevná chromatografie):

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

IČ spektrum (KBr tableta):

ν (C=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, $-\text{CONH}$], $J_{7\text{H}-\text{NH}} = 8 \text{ Hz}$.

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

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} .

Kyselina 7-[β -kyanethylen(cis)-thioacetamido]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.

Kyselina 7- $[\beta$ -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} .

Kyselina 7- $[\beta$ -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):

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

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} .

Kyselina 7-(karboxamido-ethinylen-thio-acetamido)-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (výtěžek 47 %), struktura uvedené kyseliny byla potvrzena IČ a NMR spektry,

kyselina 7-(karboxamido-ethinylen-thio-acetamido)cefalosporanová,

kyselina 7-(karboxamido-ethinylen-thio-acetamido)-3-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-(kyan-ethinylen-thio-acetamido)-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová
 struktura uvedené kyseliny byla potvrzena elementární analýzou, IČ a NMR spektry,

kyselina 7-(kyan-ethinylen-thio-acetamido)-cefalosporanová,

kyselina 7-kyan-ethinylen-thio-acetamido)-3-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-(kyan-ethinylen-thio-acetamido)-3-[(1-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-(kyan-ethinylen-thio-acetamido)-3-[(5-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7- $[\beta$ -kyan-ethylen(cis)-thio-acetamido]-3-[(1-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, (2,5 g, 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, 30,87 % 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 $\equiv$), konjugace, 2215 cm^{-1} ,
 ν (C=O), β -laktam, 1775 cm^{-1} ,
 ν (C=O), sekundární amid, 1675 cm^{-1} .

Kyselina 7- $[\beta$ -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 $\equiv$ 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-acet-amido]-3-[(5-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová.

Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_3$

vypočteno:

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

nalezeno:

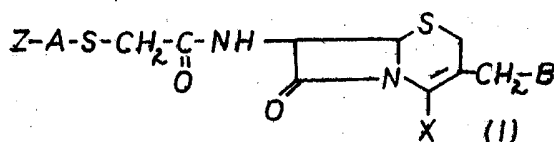
42,63 % C, 3,73 % H, 18,40 % N, 20,91 % S.

Kyselina 7-[β -kyan-ethylen(trans)-thio-acet-amido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (2,3 g) o t. t. 118 až 120 °C (rozkl.).

Elementární analýza, UV spektrum, TLC a IČ a NMR spektra uvedené sloučeniny jsou totožná s daty látky popsané v úvodu analogicky připravených sloučenin, kyselina 7-[β -kyan-ethylen(cis)-thio-acet-amido]-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 dříve.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



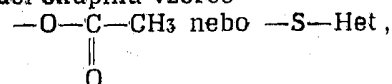
ve kterém

Z značí kyanovou nebo karbamoylovou skupinu,

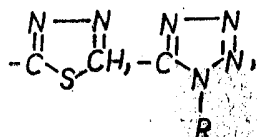
A značí skupinu

trans-CH=CH—, cis-CH=CH— nebo —C $\equiv$ C—,

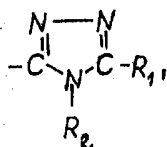
B značí skupinu vzorce



ve kterém Het představuje skupinu obecného vzorce

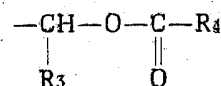


ve kterém R značí atom vodíku nebo methyl nebo Het značí skupinu

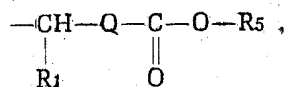


ve kterém R1 a R2 se nezávisle na sobě volí ze skupiny zahrnující atom vodíku nebo methyl a X značí volnou karboxylovou skupinu nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu

obecného vzorce —COOM, v němž M značí skupinu



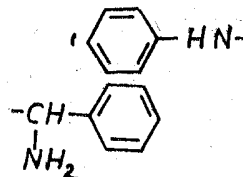
nebo



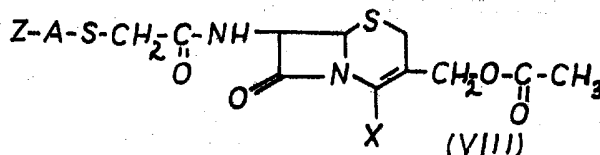
v nichž

R3 značí atom vodíku nebo C₁₋₆alkyl, Q je atom kyslíku nebo skupina —NH—, R4 je C₁₋₆alkyl nebo zásaditá skupina, zejména C₁₋₆alkyl nebo C₆₋₈arylC₁₋₆alkyl, substituovaná alespoň jednou aminoskupinou, která je popřípadě substituovaná, například R4 je

C₁₋₆alkyl-NH—CH₃,
C₆₋₈arylC₁₋₆alkyl-NH—CH₃,
C₁₋₆alkyl



nebo —CH₂—NH₂, R5 značí C₁₋₆alkyl, C₆₋₈aryl, C₄₋₈cykloalkyl, heteromonocyklický kruh, jako je pyridyl, heterobicyklický kruh, jako je indanyl, nebo C₆₋₈aryl-C₁₋₆alkyl, 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 VIII

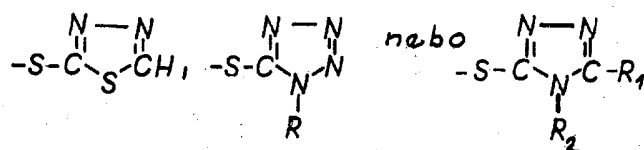


ve kterém Z, A a X mají shora uvedený význam, nebo její sůl, uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce IX

H—B

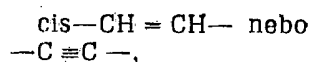
(IX),

ve kterém B značí skupinu vzorce —S—Het, ve kterém Het má 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

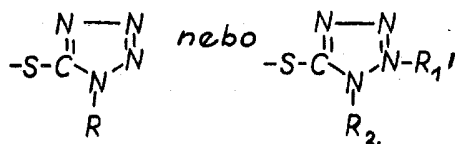


kde R, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, X značí volnou nebo ve formě soli přítomnou karboxylovou skupinu a Z a A mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce VIII, ve kterém A, X a Z mají shora uvedený význam, nebo její sůl, uvede do reakce se sloučeninou shora uvedeného obecného vzorce IX, v němž B značí zbytek, nebo s jejím reaktivním derivátem, a získaná sloučenina shora uvedeného obecného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky nebo veterinárně vhodnou sůl, nebo/a se popřípadě připraví volná sloučenina ze soli, nebo/a se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl 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



B značí zbytek obecného vzorce



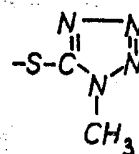
kde R, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, a X značí volnou nebo ve formě soli přítomnou karboxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce VIII, ve kterém A, X a Z

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

mají v tomto bodě uvedený význam, nebo její sůl, uvede do reakce se sloučeninou shora uvedeného obecného vzorce IX, v němž B má v tomto bodě uvedený význam, nebo s jejím reaktivním derivátem, a získaná sloučenina shora uvedeného obecného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky nebo veterinárně vhodnou sůl, nebo/a se popřípadě připraví volná sloučenina ze soli, nebo/a 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 A, Z a X mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce VIII, ve kterém A, X a Z mají shora uvedený význam, nebo její sůl, uvede do reakce se sloučeninou shora uvedeného obecného vzorce IX, v němž B značí v tomto bodě uvedenou skupinu, nebo s jejím reaktivním derivátem, a získaná sloučenina shora uvedeného obecného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky nebo veterinárně vhodnou sůl, nebo/a se popřípadě připraví volná sloučenina ze soli, nebo/a se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl.