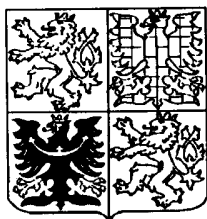


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 21.12.93

(32) 24.12.92

(31) 92/4244069

(33) DE

(40) 13.07.94

(21) 2856-93

(13) A3

5(51)

C 07 D 501/20

C 07 D 501/59

C 07 D 333/38

C 07 D 463/00

C 07 D 498/053

C 07 D 501/34

C 07 D 501/36

C 07 D 501/46

C 07 D 501/22

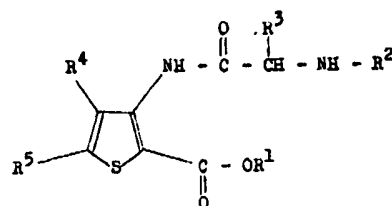
// A 61 K 31/545

(71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am
Main, DE;

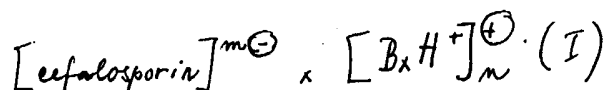
(72) Dürckheimer Walter dr., Hattersheim, DE;
Isert Dieter dr., Eschborn, DE;
Rippel Robert dr., Hofheim/Taunus, DE;
Rangoonwala Ramazan dr., Hofheim, DE;
Dornauer Horst dr., Bad Soden, DE;

(54) Soli cefalosporinu a způsob jejich výroby

(57) Solí solitvorný anion obsahuje antibioticky účinný cefalosporin se skupinou /m=1/, schopnou tvořit anion, nebo také více skupin tohoto druhu /m=2 nebo 3/, a bázi, která může být přítomná jako čistý /+/- nebo -/- enantiomer nebo jako racemát a která má obecný vzorec B, ve které značí R¹ přímou nebo roztvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována hydroxylovou nebo fenylovou skupinou či fenylovou skupinou, jež je substituována alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu; s výhodou R¹ značí methylovou, ethylovou, propylovou, butylovou nebo benzylovou skupinu; R², R³, R⁴ a R⁵ mohou být stejné nebo různé a značí atom vodíku, přímou nebo roztvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a výhodou značí R² propylovou skupinu, R³ a R⁴ methylovou skupinu a R⁵ atom vodíku a m a n podle počtu solitvorných skupin v cefalosporinové části, značí od 1 do 3 pro m, s výhodou 1 a 2 a n značí číslo od 0,1 ao 3, s výhodou 0,1 až 2. Soli cefalosporinu podle vynálezu mají dobrou antibakteriální účinnost a mohou být tedy používány jako léčiva.



(B)



substituována alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu; s výhodou to je methylová, ethylová, propylová, butylová nebo benzylová skupina, R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mohou být stejné nebo různé a značí atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž s výhodou R^2 značí propylovou skupinu, R^3 a R^4 methylovou skupinu a R^5 atom vodíku; a m a n , podle počtu solitvorných skupin v cefalosporinové části, jsou celá čísla od 1 do 3, s výhodou 1 a 2; a n značí celé číslo od 0,1 do 3, s výhodou 0,1 až 2.

Jako cefalosporinové komponenty jsou vhodné všechny cefalosporiny, které mohou být používány na základě svého antibakteriálního spektra, svých farmakokinetických vlastností a snášenlivosti u lidí a zvířat jako antibiotika a které jsou schopny tvořit soli. Mohou mít v poloze 7 atom vodíku nebo 7-alfa-methoxylovou skupinu /typ cefamycinu/. Právě tak může být atom síry v cefalosporinovém skeletu nahrazen atomem kyslíku /1-oxacefalosporiny/ nebo methylovou skupinou /1-karbacefalosporiny/. Jako příklady cefalosporinů, které mohou tvořit soli podle vynálezu, slouží následující, již popsání sloučeniny:

cefamandol, cefazolin, cefoperazon, cefbuperazon, cefdaloxim, cefdenir, cefodizim, cefixim, cefmenoxim, cefninox, cefonicid, cefotaxim, ceforamid, cefotetan, cefotiam, cefoxitin, cefpimizol, cefpiramid, ceftazidim, cefteram, ceftazol, ceftibuten, ceftiofur, ceftizoxim, ceftriaxon, cefuroxim, cefuzonam, cefalothin, FCE 20485, Me 1206, E-0702, CP 0467, GR 69153, SR 44337, Ro 09-1428, Ro 244383, Ro 249424, latamoxef, flomoxef, CS 807, S 1090, Fk 037.

Výhodná jsou 2-aminothiazol-cefalosporinová antibiotika 3. generace. Obzvláště výhodnými cefalosporinovými komponentami jsou cefodizim, cefotaxim, ceftizoxim, ceftriaxon, cefazolin a cefuroxim.

Bázickou komponentou B v solích podle vynálezu je při výhodném provedení anestetikum / $\pm$ /-artikain /B; $R^1 = R^3 = R^4 = CH_3$; $R^2 = CH_2CH_2CH_3$; $R^5 = H$ /, které je v literatuře označováno také jako ultrakain nebo kartikain /viz Merck Index, 11. vyd.

/1989/, str. 285, #1878/. Jako mimořádně vhodné k tvorbě solí se osvědčily oba enantiomery artikainu, zejména $+/-$ -artikain a $-/-$ -artikain, které lze získat a používat v čisté formě jako volné báze a soli. Příklady použití a přípravy těchto enantiomerů jsou uvedeny v experimentální části.

Strukturní analogů artikainu se substituenty, které jsou uvedeny ve vzorci B, mají vlastnosti velmi blízké vlastnostem artikainu a jsou rovněž schopny tvořit soli s cefalosporinem. Jako analogů artikainu jsou principiálně upotřebitelné ty deriváty thiofenu, které jsou uvedeny v německém pat. spise č. DE 1 643 325.

Sole podle vynálezu lze připravovat známými metodami, například tak, že se cefalosporin /C/ v podobě volné kyseliny smíchá v žádaném poměru s bázeckou komponentou /B/, s výhodou v podobě roztoku nebo suspenze ve vodě, v organických rozpouštědlech, například v methanolu nebo ve směsích rozpouštědel. Množství a poměr rozpouštědel ve směsích závisí na rozpustnosti výchozích komponent. Při smíchávání je nutno dbát na to, aby neutralizační nebo směšovací teplo bylo odváděno vhodným způsobem, například chlazením a mícháním. Izolace se realizuje obvyklým způsobem, u obtížně rozpustných solí odfiltrováním, u snáze rozpustných solí zahuštěním roztoku nebo lyofilizací.

Jinou variantu přípravy představuje dvojitá reakce cefalosporinové komponenty s derivátem artikainu /B/ ve formě ve vodě snadno rozpustných výchozích komponent, popřípadě s přídatkem netečného organického rozpouštědla, mísitelného s vodou. Cefalosporiny mohou být též používány jako volné kyseliny, z nichž se přídatkem báze, například hydrogenuhlíčitanu sodného, uhlíčitanu sodného, hydroxidu sodného nebo draselného či amonného, přímo získá roztok cefalosporinu. Předmětem vynálezu jsou rovněž takové soli cefalosporinu, které mají více různých kationtových komponent, například artikainové kationty typu B a navíc anorganické kationty, jako například ionty alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin. Čísla m a n , která jsou uvedena v obecném vzorci I, nemusí být proto stejná, poněvadž k vyvážení negativního náboje u cefalosporinových aniontů se mohou

vyskytovat také kationty, které nejsou odvozeny od nějaké anesteticky účinné báze B. To platí zejména u cefalosporinů, například u ceftriaxonu nebo cefodizimu, které obsahují dvě kyselé skupiny pro tvorbu solí.

Podmínky přípravy, pokud se týká rozpouštědel, koncentrací a teplot, mohou být obměňovány ve značné šíři, díky příznivým fyzikálněchemickým vlastnostem solí. Na velikost krystalů lze působit vhodnou volbou reakčních podmínek. Pomalá krystallizace při teplotě místnosti poskytuje větší krystaly, zatímco při chlazení a rychlém míchání komponent vznikají krystaly menší. V případě potřeby lze soli podle vynálezu čistit krystallizací nebo přesrážením, při čemž volba a množství rozpouštědel závisí na povaze použitých komponent a reakčního produktu. Jednotné velikosti částic solí podle vynálezu lze dosáhnout také mletím.

S překvapením bylo zjištěno, že při reakci cefalosporinů s racemickým $\pm$ -artikainem, popřípadě s jeho deriváty, se převážně vylučuje špatně rozpustná sůl $+$ -artikainu s cefalosporinem jako čistá diastereomerní sůl a snáze rozpustný diastereomer $-$ -artikainu zůstává v roztoku a vyloučí se teprve ochlazením nebo zahuštěním. Tuto sůl lze izolovat též lyofilizací.

Rozpustnost solí cefuroximu a cefazolinu s $+$ -artikainem a $-$ -artikainem je obdobná. V tomto případě je tedy výhodné, když se používá čistých enantiomerů báze B, má-li se získat jednotná diastereomerní sůl.

Se stoupající lipofilitou báze B, například při prodloužení alkylové skupiny R^1 , se rozpustnost solí ve vodě snižuje a zvyšuje se jejich rozpustnost v organických rozpouštědlech, například v methanolu, ethanolu, dimethylformanidu nebo dimethylsulfoxidu.

Soli podle vynálezu jsou v pevné a suché formě zpravidla velmi stálé, nehygroskopické, bezbarvé a mají vysokou teplotu tání, popřípadě rozkladu. Pro aplikaci jako antibiotika je lze rozpouštět nebo suspendovat ve vodě, ve vodných pufrech nebo

v organických rozpouštědlech, jako například v parafinovém oleji. Zejména soli s /+/-artikainem jsou vhodné pro intramuskulární aplikaci, například jako suspenze ve vodných systémech nebo ve fyziologicky přijatelných olejích. Galenické přípravky mohou obsahovat běžná plniva a pomocné látky. Produkty podle vynálezu lze též kombinovat s jinými účinnými látkami, například se solí základního cefalosporinu s alkalickým kovem nebo s dalšími cefalosporiny nebo se sloučeninami ze skupiny chinolonkarboxylových kyselin. Jsou také možné aplikace různých diastereomerních solí cefalosporinů.

Lokálně anestetický účinek artikainové komponenty B odstraňuje bolest při parenterálním podávání solí cefalosporinu podle vynálezu v místě aplikace. To je velmi výhodné při intramuskulární aplikaci. Obvyklý přídatek lokálních anestetik není proto nutný.

Další významná výhoda solí spočívá v tom, že lze dosáhnout depotního efektu. To způsobuje prodloužení doby, po kterou jsou hladiny antibiotik vyšší než minimální inhibiční koncentrace původce infekce. U cefalosporinů je dokázáno, že "čas delší než minimální inhibiční koncentrace" představuje důležitou charakteristiku a nejlépe koreluje s terapeutickým efektem. Absolutní výška vrcholu hladiny má u cefalosporinů podřadný význam.

Pro stanovení farmakokinetických vlastností solí cefalosporinů s artikainem podle vynálezu byly, kromě jiného, prováděny pokusy na myších a psech. Soli cefalosporinů s artikainem a odpovídající soli s alkalickými kovy byly podávány intramuskulárně v terapeuticky obvyklých dávkách. Ve stanovených časových intervalech po injekci antibiotika byly pokusným zvířatům odebírány vzorky krve a hladiny antibiotika v krvi, resp. v séru byly stanoveny difuzním testem na agaru. Farmakokinetické charakteristiky byly zjišťovány obvyklým způsobem pomocí počítačového programu.

Při srovnání s intramuskulární aplikací ekvivalentní dávky soli cefalosporinu s alkalickým kovem, vyznačují se například

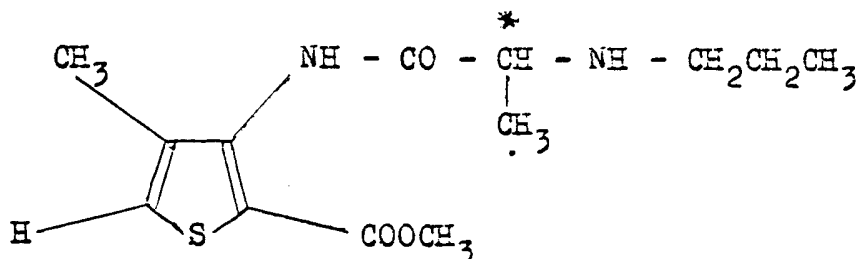
solí cefotaximu, ceftizoximu, cefuroximu a cefazolinu s artikainem zřetelným depotním efektem, částečně s podstatně delším poločasem.

Zatímco například u psa je poločas cefotaximu 0,8 h, prodlouží se po intramuskulární aplikaci /+/-artikain-cefotaximu na 4,1 h a u odpovídajícího /+/-artikain-butylderivátu /příklad 10/ dokonce na 6,6 h. Prodloužené hladiny v séru umožňují, aby byla antibiotika podávána v delších časových intervalech při stejné terapeutické účinnosti. Tím se podstatně sníží náklady na léčení a zvýší pohodlí pacienta.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Dělení racemického /+/-artikainu v enantiomery /+/-artikain a /-/-artikain



59,6 g krystalické racemické báze artikainu /je popsána v literatuře, srov. např. The Merck Index, 11. vyd. /1989/ # 1878/ /teplota tání 50 °C/ se rozpustí ve 200 ml vroucího isopropylalkoholu a přidá se vroucí roztok 15 g kyseliny L-/+/-vinné ve 100 ml isopropylalkoholu. Z horkého roztoku vykrystaluje sůl /+/-artikainu s kyselinou L-/+/-vinnou, která se odsaje a dvakrát vyvaří se 100 ml isopropylalkoholu /teplota tání 178 až 179 °C.

$$[\alpha]_D^{22} = +14,1 /1 \% \text{ v methanolu/}$$

$$\text{Pro } C_{13}H_{20}N_2O_3S \times \frac{1}{2} C_4H_6O_6 /359,4/$$

vypočteno:	C 50,13	H 6,45	N 7,80	O 26,71	S 8,92
nalezeno:	C 50,4	H 6,7	N 7,8	O 26,6	S 8,9

25,0 g této soli se rozpustí ve 100 ml vody, roztokem sody se upraví hodnota pH asi na 9,5 a třikrát se extrahuje vždy po 100 ml etheru. Spojené etherové extrakty se vysuší nad bezvodým síranem sodným a zbaví rozpouštědla. V kvantitativním výtěžku se získá báze /+/-artikainu v podobě světlého oleje, který po delším stání zkrystaluje /teplota tání 37 °C/, $[\alpha]_D^{22} = -34^{\circ}$ /1 % v methanolu/ a může být přímo použit k přípravě solí beta-laktamových antibiotik.

Báze /-/-artikainu se izoluje z matečného louhu. Matečný loup se zahustí, odparek se vyjme do 200 ml vody, roztokem sody se upraví pH na hodnotu 9,5 a roztok se dokonale vyextrahuje etherem. Extrakt vysušený síranem sodným se zahustí, potom za horka rozpustí ve 200 ml isopropylalkoholu a smíchá s horkým roztokem 15 g kyseliny D/-/-vinné ve 150 ml isopropylalkoholu. Po 5 min se za horka odsaje krystalická sraženina, ta se dvakrát vyvaří s isopropylalkoholem a vysuší v exsikátoru. Získá se 37 g /-/-artikain-L-/-/-tartarátu. Teplota tání 182 °C; $[\alpha]_D^{22} = -14,6$ /1 % ve vodě/. Uvolnění báze /-/-artikainu se provede podle údajů uvedených pro /+/-artikain.

/-/-Artikain

Je to viskózní, světlý olej, který po delším stání zkrystaluje /teplota tání 36 až 37 °C/ a který může být přímo použit k přípravě solí antibiotik.

$[\alpha]_D^{22} = -36,9^{\circ}$ /1 % v methanolu/; $= -38,6^{\circ}$ /1 % v ethanolu/.

Příklad 2

Sůl cefotaximu s /+/-artikainem

Filtrovaný roztok 47,7 g /0,1 mol/ sodné soli cefotaximu v 1 litru vody /tento roztok lze připravit také tak, že se krystalická nebo amorfnní kyselina cefotaximu smísí s ekvivalentním množstvím báze, například hydrogenuhličitanu sodného, uhličitanu sodného nebo hydroxidu sodného/ se smísí za třepání se zfiltróvaným roztokem 32,1 g /0,1 mol hydrochloridu /±/-artikainu

v 1 litru vody. Po několika minutách se z čirého roztoku začne vylučovat krystalická sůl cefotaximu s /+/-artikainem. Po 1 h stání při teplotě místnosti se roztok 0,5 h chladí na teplotu asi 5 °C, odsaje se a krystalická sraženina se důkladně opakovaně promývá ledovou vodou, až promývací voda neobsahuje chloridové ionty. Sůl se vysuší ve vakuu nad oxidem fosforečným až do konstantní hmotnosti a získá se 31,4 g soli cefotaximu s /+/-artikainem. Teplota rozkladu 202 až 204 °C. $[\alpha]_D^{22} = + 46,8^\circ /1 \% \text{ v methanolu/}$.

Pro $C_{29}H_{37}N_7O_{10}S_3$ /739,9/

vypočteno: C 47,07 H 5,05 N 13,25 O 21,63 S 13,00

nalezeno: C 47,3 H 5,0 N 13,1 O 21,6 S 13,0

Když se matečný loup zahustí ve vakuu při teplotě místnosti na objem asi 500 ml, tak vykristaluje další množství soli cefotaximu s /+/-artikainem /asi 4 g/.

Matečný loup obsahuje sůl cefotaximu s /-/-artikainem, která se získá lyofilizací. Z této soli lze získat bázi /-/-artikainu a její D/-/-vinan takto: roztok se převrství 300 ml etheru a za míchání a chlazení ledem se přidává 8 g bezvodé sody, až se dosáhne hodnoty pH asi 9,5. Etherický extrakt se oddělí a extrakce se opakuje ještě dvakrát, vždy po 100 ml etheru. Spojené extrakty se promyjí 100 ml nasyceného roztoku kuchyňské soli, vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla. Získá se báze /-/-artikainu v podobě světlého oleje ve výtěžku 14,0 g, ze kterého se reakcí s kyselinou D/-/-vinnou, za obdobných podmínek, které jsou uvedeny v příkladu 1, připraví /-/-artikain-D/-/-tartarát. Teplota tání 182 až 184 °C.

Pro $C_{13}H_{20}N_2O_3S + 1/2 C_4H_{16}O_6$ /359,4/

vypočteno: C 50,13 H 6,45 N 7,80 O 26,71 S 8,92

nalezeno: C 50,6 H 6,1 N 7,8 O 26,6 S 9,1

Podmínky pro přípravu soli cefotaximu s /+/-artikainem, která je mimořádně stabilní, obtížně rozpustná a dobře krystaluje, lze obměňovat v širokém rozmezí, pokud se týká teploty, rozpouštědla a koncentrace. Je-li například snahou získat sůl cefotaximu s /+/-artikainem pokud možno ve vysokém výtěžku,

pak je výhodné, když se v příkladu 2 přidá nejméně 0,2 mol / = 64,2 g / $\pm$ /-artikainu v uvedeném množství vody. Výtěžek soli cefotaximu s /+/-artikainem se zvýší na 52,0 g.

Velikost krystalů lze vhodnou volbou reakčních podmínek přizpůsobit galenickým požadavkům. Mícháním a chlazením se v průběhu krystalizace získají menší krystaly. Pomalejší krystalizace při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě poskytuje větší krystaly, které lze mletím upravit na požadovanou velikost zrna.

Příklad 3

Sůl cefotaximu s /+/-artikainem /obměny přípravy/

3.1 0,477 g sodné soli cefotaximu se rozpustí v 10 ml vody a přidá se čirý vodný roztok 0,359 g /+/-artikainu v podobě soli s kyselinou L/ $\pm$ /-vinnou. Rychle se vyloučí bezbarvé krystaly, které se po půlhodině odsají a promyjí ledovou vodou. Po vysušení nad oxidem fosforečným ve vakuu se získá 0,553 g soli cefotaximu s /+/-artikainem, která se rozkládá při teplotě 202 až 204 °C. Analytické údaje se shodují s údaji v příkladu 2.

3.2 Filtrovaný roztok 0,955 g sodné soli cefotaximu ve 20 ml vody se smísí za třepání s filtrovaným roztokem 0,641 g hydrochloridu /+/-artikainu ve 20 ml vody. Asi po 1 min začne vylučování krystalické soli cefotaximu s /+/-artikainem. Nechá se stát 1 h při teplotě místnosti a 0,5 h v ledové lázni, krystaly se odfiltrují, promyjí ledovou vodou do ztráty reakce na chloridy a vysuší nad oxidem fosforečným ve vakuu. Výtěžek 1,158 g; teplota rozkladu 202 až 204 °C; $\alpha_D^{22} = 45,3^\circ$. Látka je totožná s produktem z příkladu 2.

3.3 0,455 g kyseliny cefotaximu /připravené okyselením vodného roztoku sodné soli cefotaximu 1 N kyselinou chlorovodíkovou/ se suspenduje v 5 ml vody a přidá se roztok 0,284 báze /+/-artikainu v 5 ml methanolu. Odfiltruje se malé množství

nerozpuštěného podílu. Z čirého roztoku vykřystaluje sůl cefotaximu s /+/-artikainem. Po 30 min se krystaly odfiltrují a několikrát promyjí směsí methanolu s vodou /1 : 1/. Získá se 0,46 g látky s teplotou rozkladu 202 až 204 °C; analytické údaje se shodují s údaji v příkladu 2.

Příklad 4

Sůl cefotaximu s /-/-artikainem

4.1 Filtrovaný roztok 0,715 g sodné soli cefotaximu v 15 ml vody se smíchá s roztokem 0,480 g hydrochloridu /-/-artikainu v 15 ml vody. Roztok se zfiltruje a lyofilizuje. Získá se sůl cefotaximu s /-/-artikainem v kvantitativním výtěžku, která obsahuje ekvivalentní množství chloridu sodného. Příprava produktu bez chloridu sodného je popsána v následujícím odstavci 4.2.

4.2 1,37 g kyseliny cefotaximu, kterou lze snadno připravit z vodného roztoku sodné soli cefotaximu okyselením 2 N kyselinou chlorovodíkovou, se suspenduje ve 100 ml vody a pomalu, za třepání, se přidává roztok 0,85 g báze /-/-artikainu ve 20 ml methanolu. Potom se methanol odstraní ve vakuu a zbylý vodný roztok se lyofilizuje. V kvantitativním výtěžku se získá sůl cefotaximu s /-/-artikainem v amorfní podobě.

Příklad 5

Sůl ceftizoximu s /+/-artikainem

0,864 g sodné soli ceftizoximu /srov. Merck Index, 11. vyd. /1939/ #/ 1949/ se rozpustí v 5 ml vody, zfiltruje se a k filtrátu se přidá čirý roztok 0,64 g hydrochloridu /-/-artikainu v 5 ml vody. Po krátké době vykřystaluje sůl ceftizoximu s /+/-artikainem. Po 1 h se sůl odfiltruje, promyje do ztráty reakce na chloridy a krystaly se vysuší ve vakuu nad oxidem fosforeč-

ným. Získá se 1,02 g soli ceftizoximu s /+/-artikainem, teplota rozkladu 194 až 196 °C.

Pro $C_{26}H_{33}N_7O_8S_3$ /667,8/

vypočteno: C 46,76 H 4,98 N 14,68 S 14,41

nalezeno: C 46,0 H 4,7 N 14,4 S 14,1

Příklad 6

Sůl ceftizoximu s /-/-artikainem

Příprava se realizuje analogicky podle příkladů 4.1 a 4.2. Sůl ceftizoximu s /-/-artikainem je ve vodě snáze rozpustná než odpovídající sůl s enantiomerním /+/-artikainem.

Příklad 7

7.1 Sůl cefuroximu s /+/-artikainem

0,446 sodné soli cefuroximu /zinacef, Merck Index, 11. vyd. /1989/ ~~1951~~/ se rozpustí v 5 ml vody, zfiltruje se a přidá se čirý roztok 0,321 g hydrochloridu /+/-artikainu v 5 ml vody. Po krátké době sůl cefuroximu s /+/-artikainem vykristaluje. Po 1 h se odfiltruje, promyje ledovou vodou do ztráty reakce na chloridy a získaná nesnadno rozpustná sůl se vysuší ve vakuu nad oxidem fosforečným. Získá se 0,64 g soli cefuroximu s /+/-artikainem s teplotou rozkladu 205 až 207 °C.

Pro $C_{29}H_{36}N_6O_{11}S_2$ /708,8/

vypočteno: C 49,14 H 5,12 N 11,86 S 9,05

nalezeno: C 49,1 H 4,8 N 11,8 S 9,3

7.2 0,446 g sodné soli cefuroximu /zinacef, Merck Index, 11. vyd. /1989/ ~~1951~~/, rozpuštěné v 5 ml vody, se smísí s 5 ml roztoku 0,321 g hydrochloridu /+/-artikainu. Po několika minutách vykristaluje 0,31 g soli cefuroximu s /+/-artikainem, která se izoluje postupem popsáním v příkladu 7.1. Matečný loup obsahuje snáze rozpustnou sůl cefuroximu s /-/-artikai-

nem /teplota rozkladu 188 až 190 °C/, která vykřystaluje až po několika hodinách stání /srov. příklad 8/.

Příklad 8

Sůl cefuroximu s /—/-artikainem

0,446 sodné soli cefuroximu /zinacef, Merck Index, 11. vyd. /1989/ ~~≠~~ 1951/ se rozpustí v 5 ml vody, roztok se zfiltruje a přidá se čirý roztok 0,321 g hydrochloridu /—/-artikainu v 5 ml vody. Asi po 20 hodinách se vyloučí krystalická sůl cefuroximu s /—/-artikainem. Odsaje se, promyje ledo-
vovou vodou do ztráty reakce na chloridy a vysuší ve vakuu nad oxidem fosforečným. Výtěžek 0,572 g, teplota rozkladu 188 až 190 °C.

Pro $C_{29}H_{36}N_6O_{11}S_2$ /708,8/

vypočteno: C 49,14 H 5,12 N 11,86 S 9,05

nalezeno: C 48,9 H 4,7 N 11,8 S 9,1

Příklad 9

Sůl cefazolinu s /—/-artikainem

9.1 0,476 g sodné soli cefazolinu /gramaxin, Merck Index, 11. vyd. /1989/ ~~≠~~ 1925/ se rozpustí v 5 ml vody a přidá se roztok 0,32 g hydrochloridu /—/-artikainu v 5 ml vody. Krystalizace začne po několika minutách. Po 2 h se krystaly odsají, promyjí vodou do ztráty reakce na chloridy a vysuší ve vakuu nad oxidem fosforečným. Získá se 0,64 g soli cefazolinu s /—/-artikainem s teplotou rozkladu 197 až 199 °C.

Pro $C_{27}H_{34}N_{10}O_7S_4$ /738,9/

vypočteno: C 43,89 H 4,64 N 18,96 S 17,36

nalezeno: C 43,8 H 4,4 N 18,8 S 17,2

Sůl cefazolinu s /+/-artikainem

9.2 Příprava se realizuje jako v příkladu 9.1, při čemž se vychází z 0,476 g sodné soli cefazolinu a 0,32 g hydrochloridu

/+/-artikainu. Získá se 0,69 g soli cefazolinu s +/-artikainem, s teplotou rozkladu 202 až 204 °C.

Pro $C_{27}H_{34}N_{10}O_7S_4$ /738,9/

vypočteno: C 43,89 H 4,64 N 18,96 S 17,36

nalezeno: C 44,1 H 4,3 N 19,1 S 17,3

Příklad 10

Sůl cefotaximu s /+/-n-butyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátem

2,385 g cefotaximu se rozpustí v 10 ml vody, přidá se 10 ml methanolu a přilije se čirý roztok 1,81 g /+/-n-butyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu ve směsi 10 ml vody a 10 ml methanolu. Po několika minutách sůl vykrystaluje, po ochlazení násady v ledové lázni se odfiltruje, čtyřikrát promyje do ztráty reakce na chloridy směsí vody s methanolem /1 : 1/ a vysuší ve vakuu nad oxidem fosforečným. Získá se 1,75 g titulní soli, s teplotou rozkladu 198 až 200 °C; $\alpha_D^{22} = + 42,8^\circ$ /1 % v methanolu/.

Pro $C_{32}H_{43}N_7O_{10}S_3$ /781,9/

vypočteno: C 49,15 H 5,54 N 12,54 S 12,3

nalezeno: C 49,3 H 5,4 N 12,4 S 12,4

Matečný loup obsahuje snáze rozpustnou sůl cefotaximu s /-/-n-butyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátem jako kationtovou bázeckou komponentou.

Příklad 11

Sůl cefotaximu s /+/-ethyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátem

2,387 g sodné soli cefotaximu se rozpustí ve 25 ml vody a přidá se čirý roztok 1,672 g hydrochloridu /+/-ethyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu ve 25 ml vody. Krystalizace titulní soli začne okamžitě. Nechá

se stát 1 h při teplotě místnosti a potom se chladí ještě 0,5 h v ledové lázni. Krystaly se potom odsají, promyjí ledovou vodou do ztráty reakce na chloridy a vysuší ve vakuu nad oxidem fosforečným. Výtěžek 1,88 g, teplota rozkladu 196 až 198 °C. $[\alpha]_D^{22} = -44,3^\circ$ /1 % v methanolu/.

Pro $C_{30}H_{39}N_7O_{10}S_3$ /753,9/

vypočteno: C 47,8 H 5,21 N 13,01 O 21,22 S 12,76

nalezeno: C 48,3 H 5,2 N 13,0 S 12,7

Snáze rozpustná sůl cefotaximu s enantiomerem /-/-ethyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu je obsažena v matečném louhu a může se izolovat například lyofilizací.

Příklad 12

Sůl cefotaximu s /+/-n-propyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátem

2,39 g sodné soli cefotaximu se rozpustí v 10 ml vody a přidá se 10 ml methanolu. K tomuto roztoku se přidá zfiltrovaný roztok 1,74 g hydrochloridu racemického n-propyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu v 10 ml vody a 10 ml methanolu. Krystalizace titulní soli začíná velmi rychle. Násada se nechá stát 1 h při teplotě místnosti a 0,5 h za chlazení ledem, krystaly se odfiltrují a několikrát promyjí směsí vody s methanolem /1 : 1/ až do ztráty reakce na chloridy. Po vysušení ve vakuu se získá titulní sloučenina ve výtěžku 1,4 g, s teplotou rozkladu 197 až 199 °C. $[\alpha]_D^{22} = +43,8^\circ$ /1 % v methanolu/.

Pro $C_{31}H_{41}O_{10}S_3$ /767,93/

vypočteno: C 48,49 H 5,38 N 12,77 S 12,53

nalezeno: C 49,4 H 5,1 N 12,7 S 12,4

Sůl cefotaximu se snáze rozpustným enantiomerem /-/-n-propyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu se získá z matečného louhu postupem, který byl již popsán výše.

Příklad 13

Sůl cefotaximu s /+/-benzyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátem

K roztoku 4,77 g sodné soli cefotaximu ve 20 ml vody se přidá 20 ml methanolu. K tomu se přidá roztok 2,6 g /±/-benzyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu ve směsi 20 ml vody se 20 ml methanolu a 10 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové. Nechá se stát 45 min při teplotě místnosti, odsaje se a promyje 4krát po 10 ml směsi vody s methanolem /1 : 1/. Odsátá sůl se vysuší ve vakuu nad oxidem fosforečným. Výtěžek titulní sloučeniny je 3,47 g, s teplotou rozkladu 189 až 191 °C. $[\alpha]_D^{22} = + 39,2^\circ$ /1 % v methanolu/.

Pro $C_{35}H_{41}N_7O_{10}S_3$ /816,0/

vypočteno: C 51,42 H 5,07 N 12,02 O 19,61 S 11,79

nalezeno: C 51,1 H 4,9 N 12,0 O 19,5 S 11,6

Levotočivý enantiomer použité báze poskytne snáze rozpustnou sůl s cefotaximem, která nevykrystaluje ihned. Získá se z matečného louhu šetrným zahuštěním.

Příklad 14

Sůl ceftriaxonu s n-butyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátem

0,657 g dvojsodné soli ceftriaxonu /Rocephin[®] Merck Index, 11. vyd. /1989/ ~~1950~~/ se rozpustí ve 4 ml vody a pomalu se přidá roztok 0,725 g hydrochloridu n-butyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu ve 12 ml vody. Rychle se vyloučí bezbarvá sůl, která podle NMR-analýzy obsahuje na 1 molekulu ceftriaxonu 2 molekuly organické báze. Teplota rozkladu od 140 °C.

Příklad 15

Sůl cefotaximu s hydrochloridem / $\pm$ /-methyl-4,5-dimethyl-3-
-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu

K roztoku 0,477 g sodné sole cefotaximu v 5 ml vody se přidá roztok 0,334 g hydrochloridu / $\pm$ /-methyl-4,5-dimethyl-3-
-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu /viz něm. pat. spis č. 1 643 325/. Směs roztoků se lyofilizuje. Žádaná sloučenina se získá jako bezbarvý prášek, který se obvyklým způsobem zbaví chloridových iontů.

Příklad 16

Příprava hydrochloridu / $\pm$ /-n-butyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu

16.1 0,73 g sodíku se za míchání dá do 200 ml n-butanolu a vaří se tak dlouho, až vznikne čirý roztok. Potom se ochladí na teplotu místnosti, přidá se 8,2 g methyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu a v průběhu 45 min se oddestiluje vzniklý methanol a n-butanol. Zbývající nažloutlý roztok se ochladí a přidávkem 1 N kyseliny chlorovodíkové se nastaví na pH 7, potom se dokonale ve vakuu vodní vývěvy odpaří a rozdělí mezi vodu a octan ethylnatý. Vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje octanem ethylnatým. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se olej, ze kterého se ethanolickým roztokem chlorovodíku získají 4,5 g titulního hydrochloridu s teplotou tání 173 až 174 °C.

Pro $C_{16}H_{26}N_2O_3S \times HCl$ /392,92/

vypočteno: C 53,0 H 7,5 N 7,5 Cl 9,8

nalezeno: C 53,1 H 7,5 N 7,4 Cl 10,1

Analogicky se z methyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu a odpovídajících alkoholů získají tyto sloučeniny:

16.2 Hydrochlorid / $\pm$ /-ethyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu s teplotou tání 186 až 189 °C.

Pro $C_{14}H_{22}N_2O_3S \times HCl$ /334,85/

vypočteno: N 8,4 Cl 10,6

nalezeno: N 8,4 Cl 10,8

16.3 Hydrochlorid / $\pm$ /-n-propyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu s teplotou tání 161 až 164 °C.

Pro $C_{15}H_{24}N_2O_3S \times HCl$ /348,89/

vypočteno: C 51,6 H 7,2 N 8,0 Cl 10,2

nalezeno: C 51,9 H 7,2 N 8,2 Cl 10,5

16.4 Hydrochlorid / $\pm$ /-n-oktyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu s teplotou tání 109 až 110 °C.

Pro $C_{20}H_{34}N_2O_3S \times HCl$ /419,02/

vypočteno: C 57,4 H 8,4 N 6,7 Cl 8,5

nalezeno: C 57,8 H 8,4 N 6,7 Cl 8,4

16.5 / $\pm$ /-n-Benzyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/-thiofen-2-karboxylát s teplotou tání 84 °C.

Pro $C_{19}H_{24}N_2O_3S$ /360,47/

vypočteno: C 63,3 H 6,7 N 7,8

nalezeno: C 63,2 H 7,0 N 7,7

Příklad 17

Hydrochlorid /+/-artikainu

2,5 g /+/-vinanu /+/-methyl-4-methyl-3-/2-n-propylaminopropionamido/thiofen-2-karboxylátu se rozpustí v 10 ml vody a roztok se zalkalizuje zředěným roztokem uhličitanu sodného. Potom se třikrát extrahuje etherem. Etherický roztok se vysuší síranem sodným a etherickým roztokem chlorovodíku se vysráží hydrochlorid. Etherická fáze se oddělí dekantací a hydrochlorid

se vyvaří acetonem. Výtěžek 2,2 g, teplota tání 169 až 170 °C.
 $[\alpha]_D^{22} = +1,6^\circ$ /1 % ve vodě/.

Pro $C_{12}H_{21}N_2O_3S \times HCl$ /320,9/

vypočteno: C 48,7 H 6,6 N 8,7 Cl 10,1

nalezeno: C 49,0 H 6,6 N 8,4 Cl 10,8

Příklad 18

Hydrochlorid /—/-artikainu

2,8 g /—/-vinanu /—/-methyl-4-methyl-3-/2-n-propylamino-propionamido/thiofen-2-karboxylátu se zpracuje analogicky jako v příkladu 17. Získá se 2,5 g produktu s teplotou tání 168 až 169 °C. $[\alpha]_D^{22} = -1,6$ /1 % ve vodě/.

Pro $C_{12}H_{21}N_2O_3S \times HCl$ /320,9/

vypočteno: C 48,7 H 6,6 N 8,7 Cl 11,1

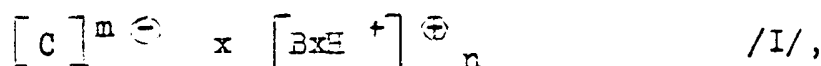
nalezeno: C 49,3 H 6,8 N 9,7 Cl 11,1

Průmyslová využitelnost

Nové soli cefalosporinů podle vynálezu, jejichž příprava je popsána, prokázaly výhodné farmakokinetické vlastnosti a představují významný pokrok v terapii různých infekčních onemocnění, zejména tehdy, je-li nutná intramuskulární aplikace. Nové soli prokázaly dobrou snášenlivost a delší terapeutický účinek.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

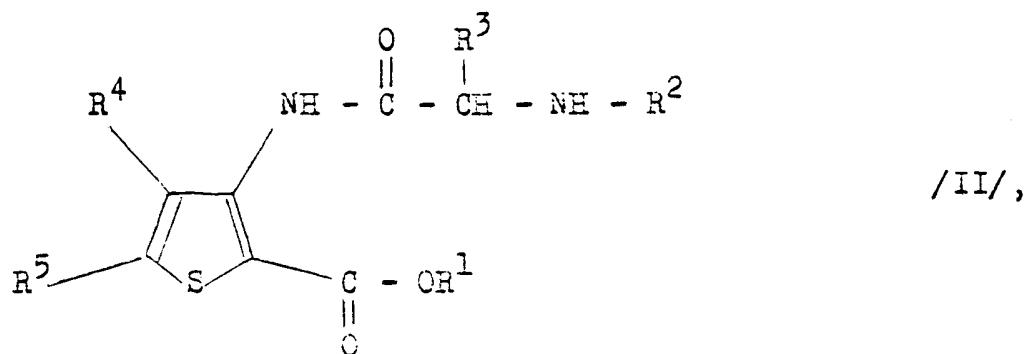
1. Súľ cefalosporinu obecného vzorce I



ve kterém značí:

C solitvorný cefalosporin,

B solitvorný derivát thiofenu obecného vzorce II



kde

R^1 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována, s výhodou methylová, ethylová, propylová, butylová nebo benzylová skupina.

R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mohou být stejné nebo různé a značí atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou methylovou skupinu,

m je celé číslo od 1 do 3 a

n je celé číslo od 0,1 do 2.

2. Sál cefalosporinu podle nároku 1, ~~v y z n a ě u j í c í~~ ^{obecného vzorce I, kde}
~~s e t í m~~, že C značí cefalosporin ze skupiny obsahu-
jící

cefamandol, cefazolin, cefoperazon, cefbuperazon,
cefaloxin, cefdenir, cefodizim, cefixim, cefmenoxim,

cefminox, cefonicid, cefotaxim, ceforamid, cefotetan, cefoxitin, cefotiam, cefpimizol, cefpiramid, ceftazidim, cefteram, ceftezol, ceftibuten, ceftiofur, ceftizoxim, ceftriaxon, cefuroxim, cefuzonam, cephalothin, FCE 20485, Me 1206, E-0702, CP 0467, GR 69153, SR 44337, Ro 09-1428, Ro 244383, Ro 249424, latamoxef, flomoxef, CS 807, S 1090.

3. Sůl cefalosporinu podle nároku 1, ~~v y z n a ě u j í e í s e t í m~~, ^{Kde} že C značí cefalosporin ze skupiny obsahující cefodizim, cefotaxim, ceftizoxim, ceftriaxon, cefazolin a cefuroxim.

4. Sůl cefalosporinu podle některého z nároků 1 až 3, ~~v y z n a ě u j í e í s e t í m~~, ^{Kde} že B značí thiofenový derivát artikain.

5. Sůl cefalosporinu podle nároku 4, ~~v y z n a ě u j í e í s e t í m~~, ^{Kde} že B značí /+/-artikain.

6. Sůl cefalosporinu podle nároku 4, ~~v y z n a ě u j í e í s e t í m~~, ^{Kde} že B značí /-/-artikain.

7. Sůl cefalosporinu podle nároku 4, ~~v y z n a ě u j í e í s e t í m~~, ^{Kde Ktera'} že jako cefalosporinovou komponentu C obsahuje sloučeninu cefotaxim.

8. Sůl cefalosporinu podle nároku 1, ~~v y z n a ě u j í e í s e t í m~~, ^{Kde} že tato sůl vedle kationtové komponenty B obsahuje ještě nejméně jednu kationtovou komponentu.

9. Sůl cefalosporinu podle nároku 8, ~~v y z n a ě u j í e í s e t í m~~, ^{Kde} že tato sůl vedle kationtové komponenty B obsahuje také kationty alkalického kovu.

10. Způsob přípravy soli cefalosporinu obecného vzorce I



podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvádějí do reakce příslušná množství cefalosporinu C a bázické komponenty B a popřípadě dalších bází.

11. Sůl cefalosporinu podle nároku 1 k použití jako léčivo.

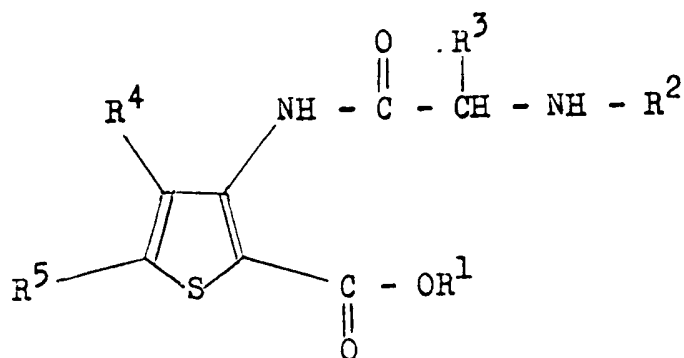
12. Sůl cefalosporinu podle nároku 1 k použití jako léčivo s antibiotickým účinkem.

13. Sůl cefalosporinu podle nároku 1 k intramuskulárnímu použití.

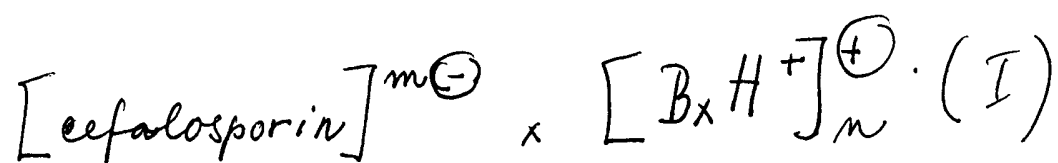
14. Použití soli cefalosporinu podle nároku 1 k rozdělování racemických bází struktury B podle nároku 1 v čisté enantiomery.

15. Farmaceutický přípravek obsahující jednu nebo více solí cefalosporinu obecného vzorce I podle nároku 1.

Vzorec pro anotaci (B, I)



(B)



KL