

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

(22) Prihlášené 25 10 84
(21) (PV 8140-84)

(40) Zverejnené 13 06 85

(45) Vydané 15 08 87

240395
(11) (B1)

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

(75)

Autor vynálezu

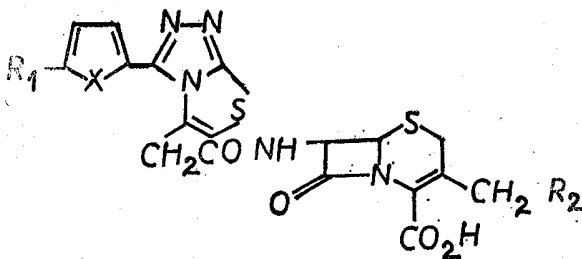
VEVERKA MIROSLAV ing., BRATISLAVA; MŮČKOVÁ MARTA ing.,
MODRA

(54) Cefalosporínové deriváty

1

2

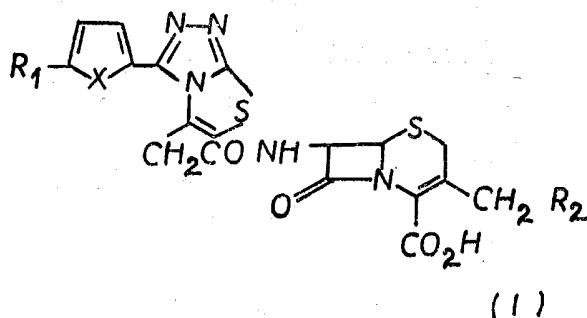
Riešenie sa týka cefalosporínových derivátov všeobecného vzorca I



(11)

a ich netoxických solí. Zlúčeniny I sa používajú ako polosyntetické antibiotiká. Zlúčeniny I sa podľa vynálezu pripravujú acyláciou derivátov 7-amínocefalosporínovej kyseliny.

Vynález sa týka nových cefalosporínových derivátov všeobecného vzorca I

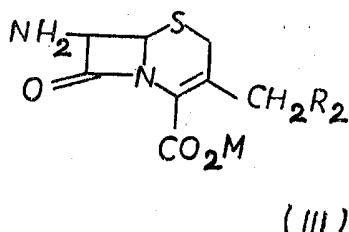


kde

X predstavuje atóm síry alebo kyslíka,
R₁ predstavuje atóm vodíka alebo brómu, nitroskupiny, fenyl, orto-chlórphenyl, para-chlórphenyl, 2,6-dichlórphenyl,

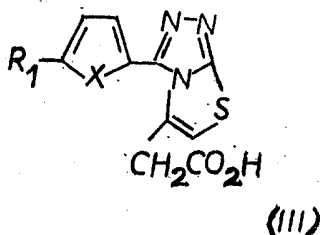
R₂ predstavuje atóm vodíka, acetoxy-, 5-metyl-1,3,4-tiadazol-2-yl-tia-, 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-tioskupinu a ich farmaceuticky prijateľných solí ako aj spôsobu prípravy.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I predstavujú 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 II



kde

R₂ značí ako v horeuvedenom vzorci I a M značí kation alkalického kovu, amóniový kation alebo kation typu R₁R₂R₃N⁺, kde R₁R₂R₃ je vodík, alkyl s C₁ až C₆, alebo cykloalkyl s C₃ až C₆, alebo ľahko hydrolyzovateľné skupiny ako silylestery, s reaktívnym derivátom, akým je chlorid alebo anhydrid kyseliny všeobecného vzorca III



kde X a R₁ 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 a R₁ značí ako v horeuvedenom vzorci I a R₂ 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, kde R₃ 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.

Postupy prípravy zlúčenín podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k 1 molárnemu dielu sodnej, draselnej, amóniovej, trietyl-amóniovej a pod. soli 7-aminocefalosporánovej kyseliny pripravenej zo 7-aminocefalosporánovej kyseliny a vhodnej bázy, napríklad hydrogenuhličitanu sodného, trietylamínu a pod.) alebo jej silylesterov pripravených konvenčnými metódami reakciou 7-aminocefalosporánovej kyseliny a halogénsilánov, napríklad ako trimetylchlorosilán alebo silazanov, napríklad ako hexametyldisilazan pridá 0,8 až 1,3 molárneho dielu reaktívneho derivátu substituovanej octovej kyseliny všeobecného vzorca III.

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 (e. d.) Cephalosporins and penicillins Academic Press. N. York, 1972.

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

V prípade, že sa pracuje s acylhalogenidom, je výhodné použiť bázičné agenty ako napríklad uhličitany 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 bezvodné prostredie sú vhodné halogenované uhlovodíky ako dichlormetán alebo estery kyselín ako etylacetát. Ako reakčné médium môže byť použitá zmes vody s organickým rozpúšťadlom ako napríklad acetonom, acetonitrilom, 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 po prevedení acy-

lácie v bezvodom prostredí sa oddestiluje organické rozpúšťadlo a destilačný zvyšok sa rozpustí prídavkom vodného roztoku soli alkalického kovu. Ako vhodné soli možno voliť uhličitany, hydrogenuhličitany, hydroxidy alebo soli slabých organických 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 na neionogenných živiciach ako napríklad XAD-2. Alternatívny postup získania derivátov všeobecného vzorca I, ktorý spočíva v substitúcii acetoxyskupiny, je všeobecne známa metóda ako uvádza napríklad E. Flynn (e. d.) 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 na počiatku asi 6,5 až asi 9,0. Žiadané pH sa nastaví pridaním pufrovacího prostredia ako je napríklad fosforečnan draselný terciálny. 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 filtrácia okyslenej reakčnej zmesi. Pre prípravu farmakologicky akceptovateľných solí sa používajú známe metódy ako uvádza napríklad čs. patent č. 154 646. Môže sa uskutočniť napríklad reakciou voľnej kyseliny s minerálnou bázou alebo reakciou so solami 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 a dicyklohexylamóniová.

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

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

Príklad 1

7-beta-[(3-(5-nitro-2-furyl)thiazolo[2,3-c]-s-triazol-5-yl)acetamido]-3-acetoxymetyl-3-cefém-4-karboxylová kyselina

0,29 g kyseliny 3-(5-nitro-2-furyl)thiazolo[2,3-c]-s-triazol-5-ylacetovej a 0,29 g chlóridu fosforečného sa mieša v 15 ml dichlórmetánu a 0,93 ml N,N-dimetylacetamidu počas 20 minút. K vzniknutému roztoku sa pridá 0,3 g kyseliny 7-aminocefalosporánovej a 0,29 ml trietylaminu v 15 ml dichlórmetánu pri teplote -5 °C. Reakčná zmes sa mieša pri teplote 0 °C 3 hodiny. Dichlórmetán sa vákuovo oddestiluje a k reakčnej mase sa pridá nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vzniknutý roztok sa extrahuje s 2 × 10 ml octanu etylatého. Vodná vrstva sa následne okyslí na hodnotu pH 2,2 a extrahuje s 3 × 10 ml octanu etylatého. 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 0,48 g produktu. T. j. 172 až 175° Celsia (rozklad).

Príklad 2

7-beta-[(3-(5-bróm-2-furyl)thiazolo[2,3-c]-s-triazol-5-yl)acetamido]-3-acetoxymetyl-3-cefém-4-karboxylová kyselina

K roztoku 0,33 g kyseliny 3-(5-bróm-2-furyl)thiazolo[2,3-c]-s-triazol-5-ylacetovej a 0,15 mililitra trietylaminu 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 hod. a po prefiltrovaní sa pridá do zmesi 0,3 g kyseliny 7-aminocefalosporánovej a 0,1 g hydrogenuhličitanu sodného v 10 ml tetrahydrofuránu a vody (1:1). Roztok sa mieša ďalšie 3 hodiny pri teplote 0 °C a 20 min. pri teplote miestnosti. Tetrahydrofurán sa vákuovo oddestiluje a vodný roztok sa extrahuje s 2 × 10 ml octanu etylatého. Vodná vrstva sa okyslí prídavkom kyseliny chlorovodíkovej na hodnotu pH 2,2 a extrahuje s 2 × 10 ml octanu etylatého. Extrakty sa premyjú vodou a po vysušení sa vákuovo zahustia. Kryštalizáciou zmesi izopropanol-éter sa získa 0,58 g produktu. T. t. 127 až 130 °C (rozklad). IČ spektrum (KBr) $\nu_{\max} = 1765 \text{ cm}^{-1}$ (beta-laktám).

Príklad 3

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

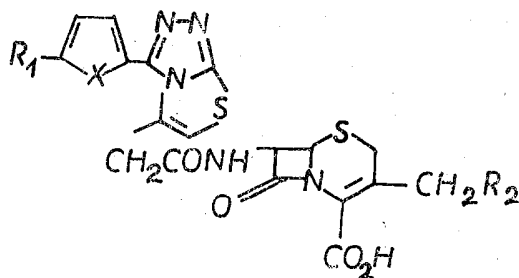
200 mg produktu pripraveného analogicky ako v príklade 1 sa zahrieva s 70 mg hydrogenuhličitanu sodného a 40 mg 1-metyl-1H-tetrazol-5-tiolu počas 3 hodín pri teplote 65 °C v 5 ml vody. Po ochladení

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. 130 až 134° Celsia (rozklad). I. Č. spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ rovná sa 1775 cm^{-1} (beta-laktám).

Príklad 4 až 13

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

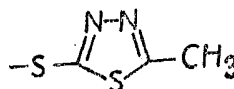


TABUĽKA 1

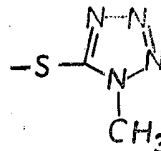
Príklad č.	R ₁	R ₂	X	T. t. (°C)	ν_{CO} (beta-laktám) (cm^{-1})
4	H	OAc	O	172 až 175	1768
5	H	MMTD	O	188 až 192	1768
6	H	OAc	S	202 až 205	1770
7	Ph	OAc	O	190 až 193	1772
8	Ph	MMTZ	O	176 až 179	1770
9	2-Cl-Ph	OAc	O	132 až 134	1779
10	4-Cl-Ph	OAc	O	209 až 211	1770
11	4-Cl-Ph	H	O	183 až 186	1765
12	4-Cl-Ph	MMTD	O	215 až 218	1765
13	2,6-Cl-Ph	OAc	O	180 až 183	1775

Pre R₂ sú použité skratky, kde značí:
OAc = —O—COCH₃

MMTD =



MMTZ =



V príkladoch prevedenia získané produkty boli testované in vitro voči grampozitívnym a gramnegatívnym bakteriálnym kmeňom.

Výsledky v porovnaní s cefazolínom — sodná soľ sú uvedené v tabuľke č. 2.

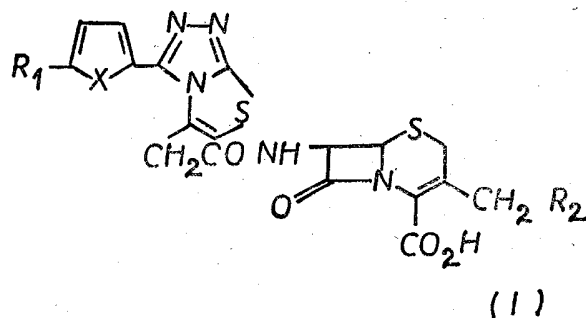
TABUĽKA 2

Príklad	Najmenšie množstvo zabraňujúce rastu ($\mu\text{g/ml}$)				
	Escoli	S. lutea	S. pyogenes	S. aureus	K. pneumoniae
	IEM	IEM	IEM	IEM	CCM
	Eck 67/59	Sar 5/58	A 1/49	Mau 78/71	1848
4	0,03	0,25	4	0,5	—
1	0,25	0,03	4	0,125	32
10	0,125	0,03	0,5	0,03	32
12	0,25	0,125	1	0,125	32
6	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
13	0,5	0,125	2	0,125	—
cefazolín —Na	1,0	0,5	128	0,5	—

MIC boli stanovované zriedňovacou metódou v tekutom médiu [Mueller-Hinton bujón] s prídavkom metylénovej červene.

PREDMET VYNÁLEZU

Cefalosporínové deriváty všeobecného vzorca I



kde X predstavuje atóm síry alebo kyslíka,
 R_1 predstavuje atóm vodíka alebo brómu,
 nitroskupinu, orto-chlórphenyl, para-chlórfe-
 nyl, 2,6-dichlórphenyl, fenyl a R_2 predstavuje

atóm vodíka, acetoxy-, 5-metyl-1,3,4-tiadia-
 zol-2-yltio-, 1-metyl-1H-tetrazol-5-yl-tiosku-
 pinu a ich netoxické soli.