



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

DOMANDA NUMERO	101983900000938
Data Deposito	30/09/1983
Data Pubblicazione	30/03/1985

Titolo

DERIVATI DELL'ACIDO 7- [2,2-DIMETIL-5-OSSO-4-(P-IDROSSIFENIL)-3-IMIDAZOLIDINIL] -3-(1,2,3-TRIAZOL-5-IL-TIOMETIL)-3-CEFEM-4-CARBOSSILICO, PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE E PREPARATI FARMACEUTICI CHE LI CONTENGONO

DESCRIZIONE

annessa a domanda di brevetto per INVENZIONE INDUSTRIALE
dal titolo:

"DERIVATI DELL'ACIDO 7- [2,2-DIMETIL-5-OSSO-4-(P-
IDROSSIFENIL)-3-IMIDAZOLIDINIL] -3-(1,2,3-TRIAZOL-
5-IL-TIOMETIL)-3-CEFEM-4-CARBOSSILICO, PROCEDIMENTO
PER LA LORO PREPARAZIONE E PREPARATI FARMACEUTICI
CHE LI CONTENGONO"

Richiedente: MAGIS FARMACEUTICI S.r.l., Società di na-
zionalità italiana, con sede a BRESCIA

Mandatari : Ing. Giuseppe RIGHETTI, Ing. Franco ZOR-
ZOLI, Ing. Carlo Raoul GHIONI della

BUGNION S.p.A. - Via C. Farini, 81 - MILANO

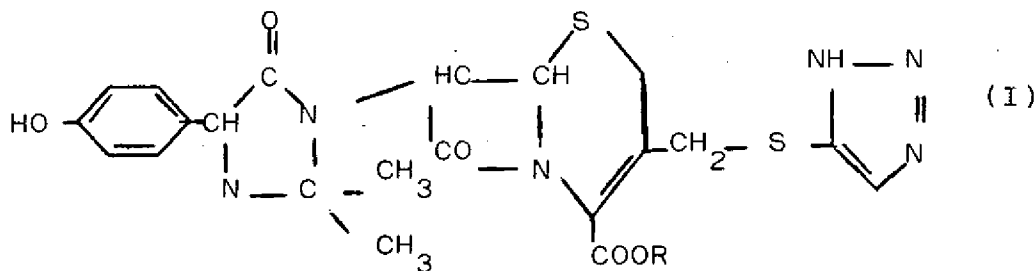
Depositata il **30 SET. 1983** al No.

23097A/83

- o -

RIASSUNTO

Nuovi composti antibatterici di formula generale (I)



dove R è etossimetile, metossimetile, pivaloilossime-
tile, 1-propionilossietile, ftalidile o 3,4-metilen
diossibenzile, possono essere trasformati nel noto
composto cefatrizina per idrolisi acquosa o enzimati-

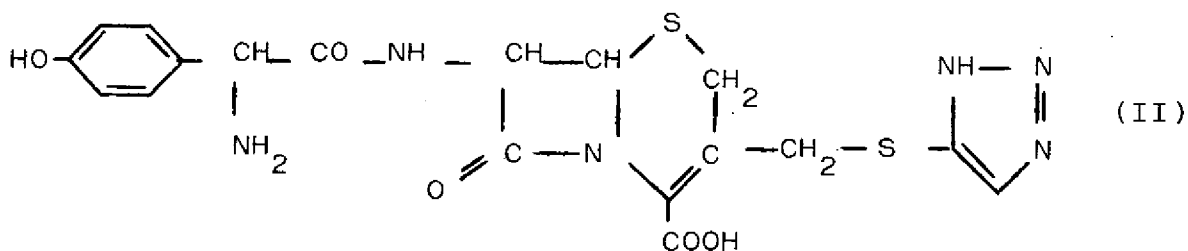
ca, oppure per idrolisi acida o alcalina. Nella somministrazione orale, essi presentano differenti velocità ed entità di assorbimento, ed inoltre danno concentrazioni diverse della sostanza antibatterica nel sangue e nei tessuti.

E' stato trovato che questi nuovi derivati della cefalosporina forniscono livelli ematici relativamente elevati e prolungati.

Viene anche descritto un procedimento per la preparazione di questi nuovi composti così come composizioni farmaceutiche che li contengono.

DESCRIZIONE

La cefatrizina (II) è una nota cefalosporina semisintetica somministrabile per via orale che ha un largo spettro di attività antibatterica ed è ben assorbita dal tratto gastrointestinale.



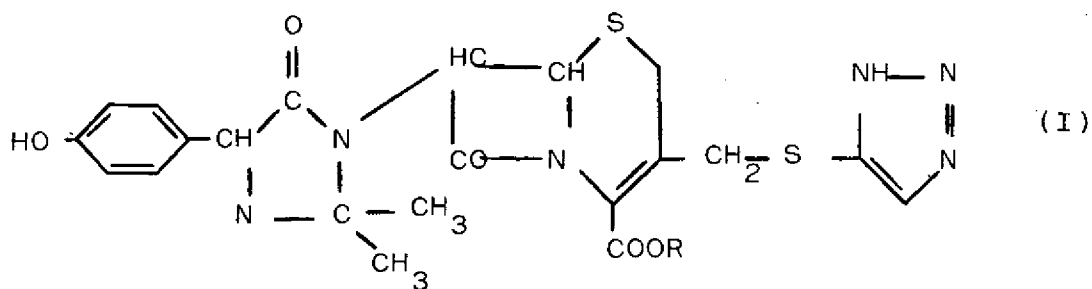
E' stato trovato che la cefatrizina è superiore alla nota cefalexina per l'attività antimicrobica nei confronti di gram-positivi e gram-negativi e nelle infezioni sperimentali nel topo, che dopo somministrazione orale di 20 mg/kg nel topo i suoi livelli sie-

La maggiore stabilità dei nuovi composti, rispetto ai composti di formula II, viene evidenziata specialmente in ambiente molto acido (pH 2,0 che corrisponde a quello dello stomaco).

Inoltre i nuovi composti hanno caratteristiche di liposolubilità per cui vengono rapidamente assorbiti per via orale fornendo soprattutto per questi motivi livelli ematici più alti rispetto alla cefatrizina.

Si hanno anche livelli ematici prolungati nel tempo rispetto alla cefatrizina, dato che i composti oggetto della presente invenzione vengono idrolizzati gradatamente nel composto di formula II.

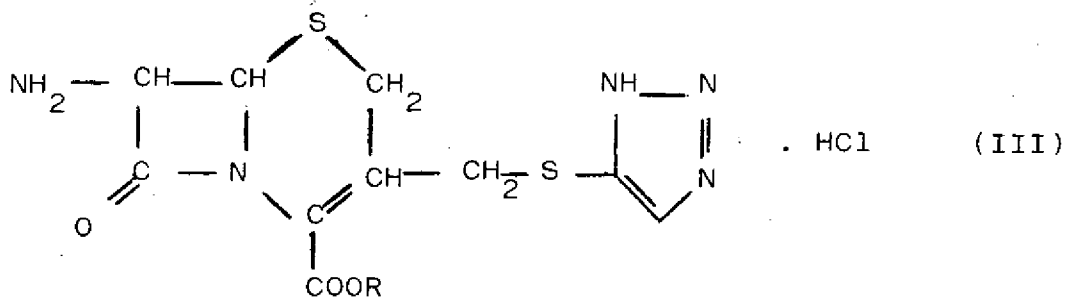
Sono quindi oggetto della presente invenzione nuovi derivati della cefalosporina di formula (I) ad azione antibatterica,



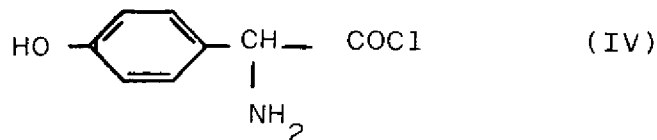
dove R è etossimetile, metossimetile, pivaloilossimetile, 1-propionilossietile, ftalidile o 3,4-metilen diossibenzile, un procedimento per la loro preparazione e composizioni farmaceutiche che li contengono.

Secondo l'invenzione, i nuovi composti di formula (I)

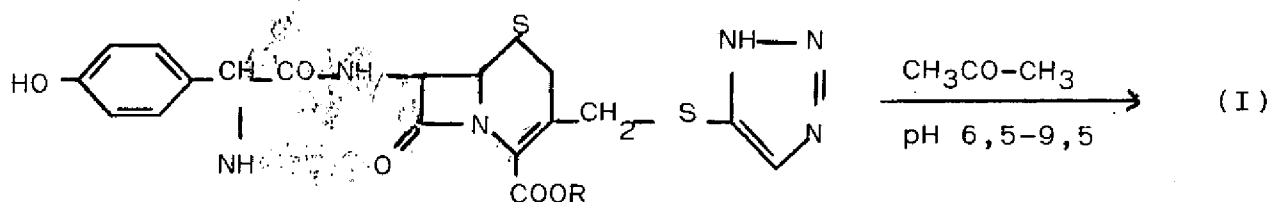
possono essere preparati facendo reagire un composto di formula (III)



dove R ha il significato suddetto, con p-idrossifenilglicilcloruro (IV)



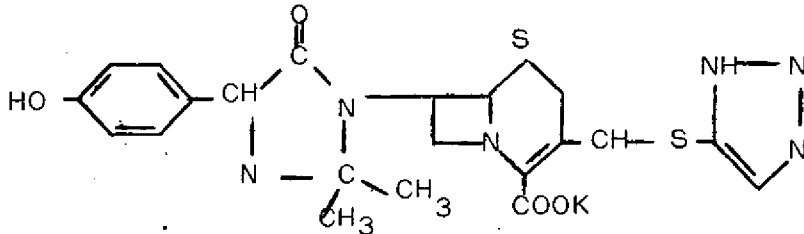
sciolto in un adatto solvente. Generalmente la reazione viene portata avanti tra 0°C e 10°C, e per un periodo di tempo variante tra 10 e 30 minuti. Al termine della reazione si lascia salire la temperatura fino alla temperatura ambiente, si lava con alcali, con un acido inorganico diluito, con acqua, e poi si secca. Il composto di formula (V) così ottenuto viene tamponato ad un pH di 6,5-9,5 e poi trattato con acetone, lasciando quindi a riposo per 15-20 ore tra 0°C e 10°C. Si porta a pH acido, si lava il precipitato ottenuto e si cristallizza.



Come alcali si impiegano generalmente carbonati o

bicarbonati alcalini, di preferenza bicarbonato sodico, e come acido inorganico l'acido cloridrico.

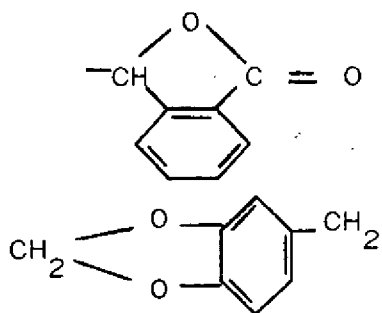
I composti di formula generale (I) possono essere anche ottenuti trattando un composto di formula (IV)



(ottenuto per azione dell'acetone, in presenza di idrato potassico, sulla cefatrizina), con un derivato di formula R-Al sciolto in dimetilformamide, dove R è uno dei radicali suddetti e Al un alogeno, in sospensione di un idrocarburo alogenato, ad esempio cloruro di metilene.

Solo a scopo illustrativo, nella tabella che segue sono riportate le formule di struttura dei radicali R che possono entrare nel gruppo carbossilico della cefalosporina:

<u>Formula strutturale di R</u>	<u>Nome chimico</u>
$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	etossimetile
$-\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_3$	metossimetile
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	pivaloilossime tile
$-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	1-propionilos- sietile



ftalidile

3,4-metilen

diossibenzile

Come già accennato in precedenza, la somministrazione preferita dei composti dell'invenzione è quella per via orale, dove la dose giornaliera adatta dipenderà dalla gravità della infezione. Generalmente si opta per un dosaggio giornaliero di 5-200 mg/kg, ma anche per dosi di 5-20 mg/kg scaglionate in 3 o 4 somministrazioni al giorno.

I composti dell'invenzione possono essere somministrati in unità posologiche che contengono ad esempio 200, 250, 500, 750 e 1000 mg di principio attivo. Per questa somministrazione orale si può formare un preparato farmaceuticamente accettabile, non tossico, ricorrendo ai soliti supporti inerti, liquidi o solidi.

Come supporti inerti si possono qui menzionare l'amido, glucosio, lattosio, gelatina, gel di silice, stearato di magnesio, stearato di sodio, monostearato di glicerina, talco, cloruro sodico, glicerina, propilenglicole, acqua, etanolo e così via. I preparati possono essere impiegati sotto forma di capsule, dragées, compresse, confetti, granulati, bustine monodo-

si o come sospensioni estemporanee.

Essi possono essere eventualmente preparati miscelando in modo intimo e uniforme l'ingrediente attivo con il supporto, aggiungendo eventualmente altri principi attivi e/o diluenti, riempitivi, leganti, ecc.

Le caratteristiche di elevata attività e di pratica assenza di effetti collaterali dei nuovi prodotti sono state paragonate a quelle della cefatrizina (indicata CF) e sono state valutate sulla base della tossicità acuta, della attività batterica in vivo e sugli studi dei livelli ematici.

Tossicità acuta

La tossicità acuta è stata studiata su topi adulti di ceppo Swiss, per via orale e per via endoperitoneale, e nei ratti di ceppo Sprague-Dawley per via orale e per via endoperitoneale con dosi progressive. Le DL 50 vengono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1

Anima- li	Via di sommini- strazione	DL 50 mg/kg	
		Limiti fiduciali CF	95% Nuovi prodotti
topo	o.s.	5000	8000
	i.p.	2000	3000
ratto	o.s.	5000	8000
	i.p.	2000	3000

Attività batterica "in vivo"

La prova è stata effettuata per via orale su topi Swiss maschi del peso di 22 g infettati mediante iniezione endoperitoneale di 100 DL 50 endoperitoneo di una brodocultura di D. pneumoniae e di E. Coli.

La D.P. 50 e L.F. 95% vengono raccolti nella Tabella 2.

Tabella 2

Infezioni sperimentali	DP 50 e L.F. 95% mg/kg
D. pneumoniae	4,45
(100 DL 50 endoperitoneo)	(4,02 - 4,8)
Escherichia Coli	13,13
(100 DL 50 endoperitoneo)	(11,6 - 15,93)

Livelli ematici

Le prove sono state eseguite su 140 ratti femmine del ceppo Sprague-Dawley, del peso medio di 145 g, suddivisi in 5 gruppi di 5 elementi. Le prove sono state eseguite in confronto alla cefatrizina (C F) e con quantità dei nuovi prodotti equivalenti alla C F (i valori in Tabella 3 sono la media dei valori ottenuti con i nuovi composti).

Tabella 3

Trattamento	Organo mcg/ml	Concentrazione di antibiotico nel tempo (ore)			
		1	2	3	4
C F	siero	25,8 \pm 2,1	25,4 \pm 2,6	11 \pm 1,8	4,5 \pm 1,3
20 mg/kg	fegato	69 \pm 4,2	35 \pm 3,5	14,3 \pm 3,5	6,4 \pm 1,5
	reni	55 \pm 5,8	43 \pm 4,8	11,5 \pm 2,8	8,6 \pm 1,8
	cervello	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	polmoni	8,5 \pm 2,2	3,1 \pm 0,6	1,7 \pm 0,6	1,1 \pm 0,4
	urine % delle dosi	- -	- -	- -	25,1 \pm 2,95
	Nuovi prodot ti mcg cor- risp. a C F / kg (media dei valori ottenu ti con i nuo vi prodotti)	siero	30 \pm 3,0	28,5 \pm 2,6	14 \pm 2
	fegato	80 \pm 5,0	40 \pm 4,2	18 \pm 3	10 \pm 1,9
	reni	70 \pm 6	52 \pm 5	19 \pm 3	12 \pm 2,3
	cervello	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	polmoni	10 \pm 2,2	6 \pm 0,8	3,1 \pm 0,9	2,9 \pm 0,5
	urine % delle dosi	- -	- -	- -	27,1 \pm 3,1

I seguenti esempi illustrano l'invenzione senza tuttavia limitarla.

ESEMPIO N. 1 - Pivaloilossimetilestere dell'acido [(2,2-dimetil-5-osso-4-(p-idrossifenil)-1-imidazolidinil]-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)3-cefem-4-carbossilico.

Ad una soluzione del pivaloilossimetilestere dell'acido

7-amino-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbossilico (ottenuto da 0,018 moli del suo cloridrato) in 60 ml di etilacetato, si aggiungono 0,040 moli di piridina. La miscela viene raffreddata a 0°C e, sotto agitazione, si aggiungono 0,020 moli di D-(-)-2-p-idrossifenilglicina cloruro cloridrato in 60 ml di etile acetato.

Si agita per 20 minuti a 0°C, quindi per un'ora a temperatura ambiente.

Si lava poi la miscela in successione con bicarbonato di sodio acquoso, con acido cloridrico 0,1N e infine con acqua. Si anidrifica con solfato di magnesio e quindi si evapora con l'aiuto del vuoto. Si riprende il residuo con 20 ml di soluzione tampone a pH 7,5 e 10 ml di acetone, e si lascia a riposo per 18 ore a +5°C. Si aggiungono quindi 60 ml di metili sobutilchetone e acido cloridrico (1 : 1) fino a pH 4. Il precipitato che si forma viene filtrato, lavato con acqua e quindi con acetone.

Il prodotto che si ottiene viene seccato sotto vuoto a 40°C. Si ottengono 7,3 grammi del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S
- Calcolato	49,64%	5,56%	14,47%	11,04%

si spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S
- Calcolato	51,42%	5,03%	14,99%	11,44%
- Trovato	51,5%	5,1%	14,9%	11,4%

P.M. 560,64

ESEMPIO N. 4 - Metossimetilestere dell'acido 7-[2,2-dimetil-5-osso-4-(p-idrossifenil)-1-imidazolidinil]-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbossilico.

Si procede come nell'Esempio N. 1, impiegando però una soluzione di metossimetilestere dell'acido 7-amino-3-[1,2,3-triazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-carbossilico (ottenuto da 0,018 moli del suo cloridrato).

Si ottengono 6,5 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S
- Calcolato	50,54%	4,79%	13,37%	11,73%
- Trovato	50,6%	4,8%	13,3%	11,7%

P.M. 546,62

ESEMPIO N. 5 - Ftalidilestere dell'acido 7-[2,2-dimetil-5-osso-4-(p-idrossifenil)-1-(imidazolidinil)-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbossilico.

Si procede come nell'Esempio N. 1, impiegando però una soluzione di ftalidilestere dell'acido amino-

3- [1,2,3-triazol-5-il-tiometil] -3-cefem-4-carbossilico (ottenuto da 0,018 moli del suo cloridrato).

Si ottengono g 7,9 del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S
- Calcolato	54,88%	4,13%	13,24%	10,10%
- Trovato	55%	4,2%	13,2%	10%

P.M. 634,69

ESEMPIO N. 6 - Acido 7- [2,2-dimetil-5-osso-4-(p-idrossifenil)1-imidazolidinil] -3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbossilico.

In un pallone da 250 ml si caricano 20 g di cefatrizina e 40 ml di acqua. Si raffredda tra 0°C e + 5°C e si aggiunge lentamente trietilamina fino a pH finale di 10 - 10,2.

Alla soluzione si aggiungono poi 20 ml di acetone, si agita e si lascia a riposo per 18 ore tra 0° e +5°C.

A questa soluzione si aggiungono 60 ml di metilisobutilchetone e quindi, lentamente, acido cloridrico diluito (1 : 1) fino a pH 2,7. Si forma un precipitato cristallino bruno che viene filtrato, lavato con acqua fino a scomparsa del cloruro e lavato infine con acetone.

Il prodotto è seccato sotto vuoto a 40°C. Si otten-

gono circa 14 g del prodotto desiderato. Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S
- Calcolato	50,19%	4,41%	16,72%	12,76%
- Trovato	50,2%	4,42%	16,7%	12,7%

P.M. 502,57

ESEMPIO N. 7 - 3,4-metilendiossibenzilestere dell'acido 7- [2,2-dimetil-5-osso-4-(p-idrossifenil)-1-imidazolidinil] -3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil-3-cefem-4-carbossilico.

Ad una sospensione del sale potassico dell'acido [2,2-dimetil-5-osso-4-(p-idrossifenil)-1-imidazolidinil] -3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbossilico (0,010 moli) in 100 ml di cloruro di metilene, si aggiungono 0,012 moli di 3,4-(metilendiossi)benzilbromuro sciolti in 30 ml di dimetilformamide. Si agita per 10 ore alla temperatura ambiente, si filtra la soluzione e si porta a secco con l'aiuto del vuoto.

L'olio che si ottiene viene cristallizzato da cicloesano. Si ottengono g 4,4 del prodotto desiderato.

Le analisi spettroscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S
- Calcolato	54,72%	4,43%	13,20%	10,07%
- Trovato	54,8%	4,5%	13,2%	10%

P.M. 636,70

ESEMPIO N. 8 - Sale potassico dell'acido 7- [2,2-di
metil-5-ossido-4-(p-idrossifenil)-1-
imidazolidinil]-3-(1,2,3-triazol-5-
il-tiometil)-3-cefem-4-carbossilico.

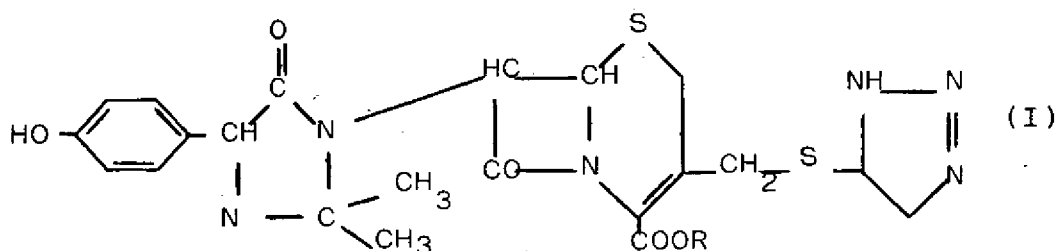
15 g di acido 7- [D- α -amino-]-(p-idrossifenil)ace-
tamido-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-car-
bossilico vengono sospesi in 150 ml di acetone anidro
e poi si aggiungono sotto agitazione 6 g di trietila-
mina fino a soluzione limpida. A questa soluzione si
aggiungono rapidamente, sotto agitazione, 40 ml di una
soluzione 1N del sale potassico dell'acido etilesanoico
in acetone. Il precipitato che si forma è filtrato,
lavato con acetone e infine asciugato in stufa a 40°C.
Si ottengono circa 15 g del prodotto. Le analisi spet-
troscopiche ne confermano la struttura.

Analisi elementare	C	H	N	S	K
- Calcolato	46,65%	3,92%	15,34%	11,86%	7,23%
- Trovato	46,7%	3,95%	15,3%	11,8%	7,2%

P.M. 540,66

R I V E N D I C A Z I O N I

1) Un composto di formula generale (I)



dove R è etossimetile, metossimetile, pivaloilossime-
tile, 1-propionilossietile, ftalidile o 3,4-metilen-
diossibenzile.

2) Composto secondo la rivendicazione 1, caratteriz-
zato dal fatto che è il pivaloilossimetilestere del-
l'acido 7- [2,2-dimetil-5-osso-4-(p-idrossifenil)-1-
imidazolidinil]-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-
cefem-4-carbossilico.

3) Composto secondo la rivendicazione 1, caratteriz-
zato dal fatto che è il propionilossietilestere del-
l'acido 7- [2,2-dimetil-5-osso-4-(p-idrossifenil)-1-
imidazolidinil]-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-
cefem-4-carbossilico.

4) Composto secondo la rivendicazione 1, caratteriz-
zato dal fatto che è l'etossimetilestere dell'acido
7- [2,2-dimetil-5-osso-4-(p-idrossifenil)-1-imidazo-
lidinil]-3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-
4-carbossilico.

5) Composto secondo la rivendicazione 1, caratteriz-
zato dal fatto che è il metossimetilestere dell'aci-
do 7- [2,2-dimetil-5-osso-4-(p-idrossifenil)-1-im

dazolidinil] -3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbossilico.

6) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il ftalidilestere dell'acido

7- [2,2-dimetil-5-osso-4-(p-idrossifenil)-1-imidazolidinil] -3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbossilico.

7) Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è il 3,4-metilendioossibenzilestere

dell'acido 7- [2,2-dimetil-5-osso-4-(p-idrossifenil)-1-imidazolidinil] -3-(1,2,3-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbossilico.

8) Procedimento per la preparazione di un composto di formula (I) caratterizzato dal fatto che si fa reagire un composto di formula (III) come definito sopra con p-idrossifenilglicilcloruro (IV) in presenza di trietilamina in cloruro di metilene oppure in presenza di piridina in acetato di etile.

9) Procedimento per la preparazione di un composto di formula generale (I), caratterizzato dal fatto che un composto di formula (V) definita sopra viene trattato con acetone in soluzione tampone a pH 6,5-9,5.

10) Procedimento per la preparazione di un composto di formula generale (I), caratterizzato dal fatto che un composto di formula (VI) è fatto reagire con R Al dove

R ha il significato descritto sopra ed A1 è un alogeno in sospensione di cloruro di metilene.

11) Composizioni farmaceutiche ad attività antibatterica caratterizzate dal fatto che come principio attivo contengono un composto delle rivendicazioni da 1 a 7.

12) Formulazioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 11, sotto forma di capsule, compresse, confetti, sciroppi estemporanei, bustine monodosi e simili, contenenti da 200 a 1000 mg di principio attivo.

p.i. della Ditta

MAGIS FARMACEUTICI S.r.l.

IL MANDATARIO
Ing. Carlo Raoul GHIONI

Carlo Raoul Ghioni

