(19) *HU*

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) **195 512**

A bejelentés napja: (22) 84. 10. 16. (21) (3865/84)

A bejelentés elsőbbsége: (33) US (32) 83. 10. 17. (31) (542 619)

A közzététel napja: (41) (42) 85. 07. 29.

Megjelent: (45) 89. 01. 30.

Nemzetközi osztályjelzet:
(51) $NSZO_4$
C 07 D 501/56;
A 61 K 31/545

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)
KATNER Allen Samuel, Indianapolis, Indiana, US

Szabadalmas: (71)
Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, US

(54) ELJÁRÁS A 3-HELYEN KÉTGYŰRŰS PIRIDINIUM-METIL-CSOPORTTAL HELYETTESÍTETT CEF-3-EM-4-KARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képlet szerinti félszintetikus antibiotikumok előállítására. Az (I) általános képletben

R egy olyan *a* képlet szerinti acilcsoport, amelyben

R′ amino-tiazolil-csoport, és

R″ karboxi-(1–4 szénatomos)-alkil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

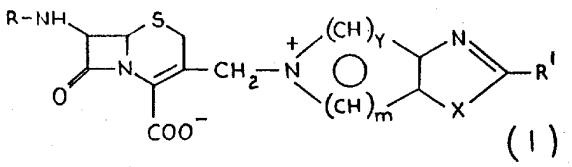
y és m egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, feltéve, hogy y + m = 3,

R^1 hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, tienilcsoport vagy aminocsoport,

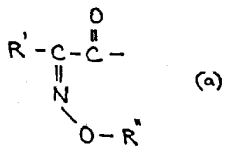
X 0, S vagy N–R^2, ahol

X^2 hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

feltéve, hogy amennyiben R′ 2-amino-tiazol-4-il-csoport és R″ 1–4 szénatomos alkilcsoport, akkor R^1 csak fenilcsoport vagy tienilcsoport lehet.



(I)



(a)

A találmány tárgya javított eljárás a 3-as helyen kétgyűrűs piridinium-metil-csoporttal helyettesített cef-3-em-4-karbonsav-származékok előállítására.

A találmány szerinti eljárás új cefalosporin antibiotikumok előállítására szolgál, amelyek szerkezetileg egy 7-[2-(amino-helyettesített-5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű)-2-oxi-imino-acetil-amino] oldalláncot és a cefalosporin mag 3-as helyén egy kétgyűrűs piridinium-metil-csoportot tartalmaznak.

A találmányt megelőzően számos olyan cefalosporin antibiotikum volt ismeretes, amelyekben a 3-as helyen kvaterner ammónium-metil-csoport és a 7-es helyen különféle acil-amino-csoport volt a helyettesítő. Az ilyen vegyületek ikerion szerkezetűek, amennyiben a kvaterner ammónium-csoport pozitív töltésű nitrogénatomja a cefalosporin C_4 karboxilcsoportjának anionos alakjával (karboxilát anion) sót képez. A jól ismert cefaloridin antibiotikum a 7-(α-tienil-acet-amido)-3-(piridinium-1-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát, amelyet a (II) képlet szemléltet, ugyancsak ikerion szerkezetű.

Az első ilyen típusú cefalosporint Hale, Newton és Abraham állították elő, Biochem. J. 79, 403 (1961), a cefalosporin C és piridin reagáltatásával (cefalosporin C_A). A cefalosporin C_A és a cefaloridin feltalálása óta számos olyan hasonló típusú cefalosporint írtak le, amelyekben különböző 7-acil-amino oldalláncok voltak.

Újabban Heymes és munkatársai a 4 152 432 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalomban olyan cefalosporin antibiotikumokat írtak le, amelyekben a 7-acil-amino oldallánc 7-[2-(2-amino-4-il)-2-alkoxi-imino-acetil-amino]-csoport volt és a 3-as helyzetű szubsztituens egy acetoxi-metil-csoport. Mások ezen antibiotikum ikerionos szerkezetű származékait állították elő, mint azt például Takeda a 4 098 888 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalomban és O'Callagan és munkatársai a 4 258 041 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalomban leírták.

Tekintettel arra, hogy a cefalosporin antibiotikumok erőteljes baktériumellenes hatással rendelkeznek, a széles spektrumú javított cefalosporin antibiotikumok előállítására irányuló intenzív kutatások folytatódnak. Tulajdonképpen ezek az erőfeszítések olyan javított cefalosporin antibiotikumok előállítását célozzák, amelyek az ismert széles hatásspektrumhoz kapcsolódóan baktériumellenes és a folyó használatban szokásos antibiotikumokra rezisztens baktérium-törzsek elleni hatással rendelkeznek. A találmány szerinti eljárással a cefalosporin antibiotikumoknak olyan új csoportja állítható elő, amely kiváló széles spektrumú hatékonyságú.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű félszintetikus cefalosporin antibiotikum állítható elő, amely általános képletben

R egy olyan *a* képlet szerinti acilcsoport, amelyben
R′ amino-tiazolilcsoport és
R″ karboxi-(1–4 szénatomos)-alkil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
y és m egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, feltéve, hogy y + m = 3,
R^1 hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, tienilcsoport, vagy aminocsoport,
X O, S vagy N–R^2, ahol
R^2 hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

feltéve, hogy amennyiben R′ 2-amino-tiazol-4-il-csoport és R″ 1–4 szénatomos alkilcsoport, akkor R^1 csak fenilcsoport vagy tienilcsoport lehet.

Ugyancsak előnyösek az olyan vegyületek, amelyekben y = 1 és m = 2.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy egy (III) általános képletű vegyületet, amelyben

L egy lehasítható csoport,
R_3 hidrogénatom vagy karboxi-védőcsoport, és
R jelentése az előbbiekben meghatározott,

(IV) általános képletű kétgyűrűs piridin-vegyülettel kondenzálunk, amely vegyületben y, m, X és R^1 jelentése a fentebbi, bármely esetben jelenlévő védőcsoportot eltávolítunk.

Amikor az „1–4 szénatomos alkilcsoport" kifejezést használjuk, ez metilcsoportot, etilcsoportot, n-propil-csoportot, izobutilcsoportot, n-butil-csoportot, terc-butil-csoport, szek-butil-csoportot és hasonló csoportokat jelent.

Azokra a karboxi-helyettesített alkilcsoportokra, amelyeket R″-vel jelöltünk, a következő jelentéseket adhatjuk meg: karboxi-metil-csoport, 2-karboxi-etil-csoport, 3-karboxi-propil-csoport, 4-karboxi-butil-csoport, 2-karboxi-prop-2-il-csoport, 2-karboxi-prop-1-il-csoport, 2-metil-4-karboxi-but-2-il-csoport, 3-karboxi-3-metil-prop-2-il-csoport.

A találmány szerinti eljárással előállított termékeket részben a cefalosporin mag 3-metil-csoportjához kötődő kétgyűrűs piridiniumcsoport jellemzi. A következőkben megadjuk azokat a jellegzetes kétgyűrűs piridineket, amelyek a találmány szerinti piridinium-metil-származékok szintézisében felhasználhatók. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek számozásában alkalmazott rendszert a képletrajzok tartalmazzák.

A kétgyűrűs piridinek felsorolása és megnevezése a következő:

1. képlet szerinti: 1H-imidazolo[4,5-b]-piridin,
2. képlet szerinti: 3H-imidazolo[4,5-c]-piridin,
3. képlet szerinti: 3H-imidazolo[4,5-c]-piridin,
4. képlet szerinti: 3H-imidazolo[4,5-b]-piridin,
5. képlet szerinti: tiazolo[4,5-b]-piridin,
6. képlet szerinti: tiazolo[4,5-c]-piridin,
7. képlet szerinti: tiazolo[5,4-c]-piridin,
8. képlet szerinti: tiazolo[5,4-b]-piridin,
9. képlet szerinti: oxazolo[4,5-b]-piridin,
10. képlet szerinti: oxazolo[4,5-c]-piridin,
11. képlet szerinti: oxazolo[5,4-c]-piridin,
12. képlet szerinti: oxazolo[5,4-b]-piridin.

Az imidazolo-piridinek, az oxazolo-piridinek és a tiazolo-piridinek, a szükséges kiindulóanyagok, ismert vegyületek, amelyek a szakember számára ismeretes eljárások alkalmazásával szintetizálhatók.

A fenti képlettel jellemzett vegyületek karboxi-védett származékai abban az esetben, hogyha R″ karboxilhelyettesített alkilcsoport, a karboxicsoport olyan észterei, amelyek a szakember számára mint karboxi-védőcsoportok vagy karboxi-blokkoló csoportok jól ismertek. Az ilyen észtercsoportokra (–COOR°) példaként szolgálnak azok, amelyekben R° alkilcsoport, alkenilcsoport és helyettesített alkil-észter-csoportok, mint terc-butil-csoport, 2-metil-butén-2-il-csoport, 2,2,2-triklór-etil-csoport, 2,2,2-tribróm-etil-csoport és 2-jód-etil-csoport; benzil-észterek és helyettesített benzil-észterek, mint p-metoxi-benzil-észter és p-nitro-benzil-

észter; difenil-metil-észter és helyettesített difenil-metil-észterek, mint 4-metoxi-difenil-metil-észter és 4,4'-dimetoxi-difenil-metil-észter; és trialkil-szilil-észterek, mint a trimetil-szilil-észter és más hasonló észtercsoportok. A karboxi-védőcsoportokat a karboxicsoport időleges megvédésére használjuk, például az (I) képlet szerinti vegyületek előállítása során. E csoportok a szakember számára ismert hidrolízises és hidrogenolízises körülmények között könnyedén eltávolíthatók.

Az (I) általános képletnél meghatározott észterek, abban az esetben, hogy ha R'' karboxi-helyettesített alkilcsoport, nevezetesen az indanil-észter, ftalidil-észter és aciloxi-metil-észter biológiailag hasítható észterek. Példák az ilyen észterekre: 5-indanil-észter, ftalidil-észter, acetoxi-metil-észter, propionoxi-metil-észter, pivaloiloxi-metil-észter és benzoiloxi-metil-észter. A biológiailag hasítható észtereket úgy nyerjük, hogy só formájú karbonsav-funkciót, például nátrium- vagy káliumsót, bróm-ftalimiddel vagy aciloxi-metil-halogenidel, mint például acetoxi-metil-bromid vagy pivaloiloxi-metil-bromiddal, reagáltatunk. Az indanil-észtert 5-indanolból és a cefalosporán savból kondenzálószerrel, mint DCC vagy EEDQ állítjuk elő.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek leírása során használt „oximino" kifejezés a *g* képlet szerinti oxim- és helyettesített oxim-funkciót jelenti.

A találmány szerinti termékek széles spektrumú antibiotikumok, amelyek emberre és állatra patogén mikroorganizmusok növekedését gátolják. Így például e vegyületek hatásosak a stafilokokkuszok, sztreptokokkuszok és penicillinre rezisztens sztafilokokkusz törzsek növekedésének szabályozásában. Ugyancsak gátolják Gram-negatív baktériumok növekedését, mint például Proteus, Pseudomonas, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Shigella, Serratia és Salmonella.

A találmány szerinti vegyületeket egy kétgyűrűs piridinnek (imidazol-piridin, oxazol-piridin vagy tiazol-piridin) (IVa) általános képlet szerinti 7-acil-aminocefalosporinnal való reagáltatásával állítjuk elő, amely (IVa) általános képletben R' és R'' jelentése fentebb megadott, R^3 hidrogénatom vagy valamely karboxi-védőcsoport, és R^4 egy eltávolítható csoport, célszerűen klóratom, brómatom, jódatom vagy acetoxicsoport. Egy előnyös módszerrel az a vegyület, amelyben R^4 jódatom, úgy állítható elő, hogy először Bonjoukliannak a 4 266 049 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalomban leírt eljárásával egy olyan vegyületet, amelyben R^4 acetoxicsoport és R^3 észtercsoport, trimetil-szilil-jodiddal (trimetil-jodoszilán, TMSI) reagáltatunk. A kapott 3-jód-metil-cefalosporint kétgyűrűs piridinnel reagáltatva a találmány szerinti vegyületek egyikét kapjuk.

Az eljárás kivitelezéséhez egy olyan (IVa) általános képlet szerinti vegyületet szililezünk, amelyben R^4 acetoxicsoport és megkapjuk a C-4 karboxicsoportjának szilil-észterét és a szililcsoporttal reakcióképes más csoportok szilil-származékait. A szililezést szobahőfokon vitelezzük ki, aprotikus szerves oldószerben, valamely szililező reagenssel, mint mono- vagy bisz-trimetil-szilil-acet-amid, mono-trimetil-szilil-trifluor-acet-amid, vagy N-metil-N-trimetil-szilil-trifluor-acet-amid. Ezt követően a szililezett származékot szobahőfokon trimetil-szilil-jodiddal reagáltatjuk és megkapjuk a szililezett 3-jód-metil cefalosporint. A szililezett 3-jód-metil-cefalosporint a kétgyűrűs piridinnel reagáltatva a találmány szerinti vegyületek egyikének szililezett származékát kapjuk. A szililcsoportok hidrolízissel való eltávolítása adja az (I) általános képlet szerinti kívánt végterméket.

Az eljárás menetét az 1. képletsor szemlélteti, ahol trimetil-szililező reagenst és 1H-imidazolo[4,5-c]-piridint használunk. Az első lépésben először szililezünk, majd trimetil-szilil-jodiddal reagáltatunk. A második lépésben először 1H-imidazolo[4,5-c]-piridinnel reagáltatunk, majd a szililcsoportokat hidrolízissel eltávolítjuk. Az 1. képletsorban az R' és R'' jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Egy másik változat szerint a találmány tárgyát képező eljárás antibiotikus termékei 3-acetoxi-metil cefalosporin vegyületből (pl. R_4-acetoxi-csoport, R_3 hidrogénatom) közvetlenül is előállíthatók, az acetoxicsoport kétgyűrűs piridinvegyülettel való kicserélésével. Az előállítás ismert módon történik, például vizes közegben vagy olyan vízzel elegyedő szerves oldószerben, amely vizet is tartalmaz. A reakció sebességét kis mennyiségű alkálifém-jodid, mint pl. kálium-jodid, hozzáadása meggyorsítja. A reakciót 35 °C és 70 °C közötti hőfoktartományban vitelezzük ki. Hasznos oldószerek az olyan vízzel elegyedő oldószerek, mint aceton, acetonitril, tetrahidrofurán és dimetil-acet-amid.

Az (I) általános képletű vegyületek erős savakkal képzett sói és biológiailag labilis észtereik sói is előállíthatók. Ilyen sókat szemléltet az (V) általános képlet, amelyben R', R'' és R^1 jelentése az előbbiekben megadott és R_5 hidrogénatom, indanilcsoport, ftalidil-csoport vagy valamely aciloxi-metil-csoport, amelyben a karbonil-csoporthoz kapcsolódó csoport a korábban megadott; és A^- anion, mint pl. klorid-, bromid-, jodid-, szulfát- vagy foszfát-anion.

Példák az R_5 aciloxi-metil-észter-csoportra: acetoxi-metil-csoport, propionoxi-metil-csoport, pivaloiloxi-metil-csoport és benzoiloxi-metil-csoport.

Valamely (I) képlet szerinti vegyület erős savas sójává úgy alakítható, ha egy sav molekuláris egyenértéknyi vagy azt meghaladó mennyiségével reagáltatjuk, mint például sósavval, bróm-hidrogén-savval, kénsavval, vagy foszforsavval.

A biológiailag labilis észtereket úgy állítjuk elő, hogy valamely (I) képlet szerinti vegyületet aciloxi-metil-halogeniddel, indanil-halogeniddel reagáltatunk, mint 5-bróm-indán vagy ftalidil-bromid. Észterezés útján kapjuk az észternek a sóját. Például acetoxi-metil-bromiddal az acetoxi-metil-észter bromidját kapjuk (V képlet, R_5 acetoxi-metil-csoport, $A^- = Br^-$).

A szakember megfelelően értékelni tudja, hogy amennyiben valamely (I) képletű vegyületben R'' karboxihelyettesített alkilcsoport, a biológiailag labilis kettős észterek is előállíthatók. Hasonlóképpen savaddíciós sók képződnek a molekulában jelenlévő minden bázikus aminocsoporttal (pl. (I) képlet, amelyben egy amino-helyettesített heterociklusos csoport van), amikor az (V) képlet szerinti erős savas sókat készítjük.

A biológiailag labilis észterek sói és az erős savak (V) képlettel kifejezett sói az (I) képlet szerinti vegyületek alternatív formái és egyaránt feldolgozhatók gyógyszertechnológiailag terápiás alkalmazásra.

A (III) általános képlet szerinti olyan vegyületek, amelyekben L acetoxicsoport, ismert módszerekkel állíthatók elő. Így például azok a vegyületek, amelyekben R' 2-amino-tiazol-4-il-csoport, Heymes és munkatársai által a 4 152 432 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalomban kerültek leírásra; azok a vegyületek,

amelyekben R' 2-amino-piridin-6-il, 2-amino-pirimidin-5-il, vagy 4-amino-pirimidin-2-il, a 4 167 176 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalomban; azok a vegyületek, amelyekben R' 5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il, a 0 007 470 sz. EPO közzétételi iratban kerültek leírásra; a vegyületek, amelyekben R' 2-amino-oxazol-4-il, 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il vagy 5-amino-izoxazol-3-il, a 4 406 898 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalomban találhatók; a vegyületek, amelyekben R'' N-helyettesített karbamoil-csoport, a 4 200 575 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalomban leírtak szerint állíthatók elő; és azok a vegyületek, amelyekben R' 3-amino-pirazol-5-il vagy pirazol-5-il, a 2 046 734 A sz. nagy-britanniai szabadalomban kerültek leírásra.

Általában a (III) általános képlet szerinti olyan vegyületek, amelyekben L acetoxicsoport, a 7-amino-cefalosporánsav 7-amino-csoportjának vagy e vegyület valamely észtere aminocsoportjának N-acilezésével állíthatók elő, amely acilezés a szakember számára ismert módszerekkel 2-(heterociklusos)-2-oximino-ecetsavval történik. Így például a heterociklusos oximino-helyettesített ecetsavat aktív észterévé alakítják, mint pl. a hidroxi-benztriazollal vagy hidroxi-szukcinimiddel képzett észter és az aktív észtert használják acilezőszerként. Az acilezéshez a karboxilsav egyéb aktív származékait, mint például a savkloridot vagy savazidot is lehet használni.

A találmány szerinti termékek sztereokémiája azonos az ismert cefalosporin antibiotikumokéval. A 7-helyzetű oldallánc konfigurációja a természetes (6R, 7R), míg az oldalláncban lévő oximinocsoport szin vagy anti formában vagy e kettő keverékeként létezhet. A találmány szerinti terméket mindkét formában előállíthatjuk, ha a 2-(heterociklusos)-2-oximino-ecetsav acilező szert szin és anti formában alkalmazzuk. Ezzel szemben az (I) képlet szerinti vegyületek szin és anti formájának keverékeit kromatográfiás módszerekkel, mint pl. a nagynyomású folyadékkromatográfia, választhatjuk szét. Magasabb hatékonyságuk folytán a szin formájú vegyületek az előnyösebbek.

Az olyan (I) képlet szerinti kétgyűrűs piridinium vegyületekre, amelyekben R acilcsoport, a következő vegyületek szolgálhatnak példaként:

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroxi-imino-acet-amido]-3-(1H-imidazolo[4,5-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-amino-tiazol-4-il)-2-etoxi-karbonil-metoxi-imino-acet-amido]3-(3H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(3H-imidazolo[4,5-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(tiazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(tiazolo[4,5-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(tiazolo[5,4-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(tiazolo[5,4-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(2-fenil-oxazolo[5,4-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(2-izopropil-tiazolo[5,4-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(2-etil-1-propil-1H-imidazolo[4,5-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-etoxi-imino-acet-amido]-3-(1,2-dimetil-3H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(2-fenil-oxazolo[4,5-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(2-feniloxazolo[5,4-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(2-amino-oxazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(2-amino-tiazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2-karboxi-prop-2-il)-oxi-imino-acet-amido]-3-(2-izobutil-tiazolo[5,4-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(2-acet-amido-tiazolo[5,4-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2-karboxi-prop-2-il)-oxi-imino-acet-amido]-3-(2-izobutil-oxazolo[4,5-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroxi-imino-acet-amido]-3-(tiazolo[5,4-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2-karboxi-prop-2-il)-oxi-imino-acet-amido]-3-(2-/2-tienil/-3H-imidazolo[4,5-b]-piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát.

Az (I) általános képlet szerinti vegyületek közül előnyös az a csoport, amelyben X = N–R^2 vagy S. Ugyancsak előnyösek azok a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R (a) általános képletű csoport, ahol R' 2-amino-tiazol-4-il-, R'' 1–4 szénatomos alkilcsoport, célszerűen metilcsoport vagy karboxi-helyettesített alkilcsoport, célszerűen 2-karboxi-prop-2-il, 2-karboxi-metil vagy 2-karboxi-etil-csoport.

A találmány szerinti eljárás kivitelezését a következő – nem korlátozó jellegű – példák szemléltetik.

A példákban TMSI = trimetil-szilil-jodid; THF = tetrahidrofurán; MNyFK = magas nyomású folyadékkromatográfia; NMR = mágneses magrezonanacia spektrum; DMSO-d_6 = deuterizált dimetil-szulfoxid és az NMR jeleket jellemző betűk jelentése: s = szinglet, d = dublet, q = kvartet, m = multiplet, t = triplet, v = nagyon és b = széles. Az NMR spektrumokat JEOL FX-90 típusú készülékken vettük fel.

A kiindulási anyagok előállítása

1.

3H-imidazolo[4,5-c]piridint Stanovik és Tisler módszere szerint [Synthesis, *2*, 120 (1974)] állítottunk elő. 2,2 g (0,02 mól) 3,4-diamino-piridin és 5 ml dietoxi-metil-acetát elegyét visszafolyó hűtővel két órán át forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük és etil-acetát hozzáadásával hígítjuk. A kivált szilárd csapadékot szűréssel különítjük el és 170 °C hőmérsékleten 50 torr nyomáson szublimálva 0,84 g 165–168 °C olvadáspontú 3H-imidazolo[4,5-c]piridint kapunk.

Elemanalízis a $C_6H_5N_3$ képlet alapján:

számított: C 60,50%, H 4,23%, N 35,27%;
talált: C 60,15%, H 4,32%, N 34,94%.

2–4.

Az 1. készítménynél leírt általános eljárást követve a következő imidazol-piridineket állítottuk elő:

1H-imidazolo[4,5-c]piridin, op.: 164–166 °C,
3-metil-3H-imidazolo[4,5-c]piridin, op.: 82–88 °C,
1-metil-1H-imidazolo[4,5-c]piridin, op.: 80 °C.

5.

15,0 g 3,4-diamino-piridin és 100 ml ecetsav-anhidrid elegyét hetven órán át 120 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük és 5 n nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával lúgossá tesszük 11 pH értékig. A lúgos oldatot kloroformmal kivonatoljuk, a kivonatokat egyesítjük, szárítjuk és szárazra párolva 5,8 g 164–166 °C olvadáspontú 1H-2-metil-imidazolo[4,5-c]piridint nyerünk.

6–7.

Az 5. készítménynél leírtakhoz hasonlóan eljárva előállítottuk a következő vegyületeket:

1,2-dimetil-1H-imidazolo[4,5-c]piridin,
op.: 171–173 °C,
2,3-dimetil-3H-imidazolo[4,5-c]piridin,
M^+ elméleti = 147; talált = 147.

8–9.

1,1 g (10 mmól) 3,4-diamino-piridin, 1,3 g (10 mmól) tiofén-2-karbonsav és 50 g polifoszforsav elegyét 160 °C-on négy órán át hevítjük. A reakcióelegyet ezt követően 100 g jéghez adjuk és tizenöt percig kevertetjük. A kicsapódott szilárd anyagot kiszűrjük és szárítás után 500 mg 265–268 °C olvadáspontú 2-(2-tienil)-1H-imidazolo[4,5-c]piridint kapunk.

Hasonlóképpen állítottunk elő 730 mg 2-fenil-1H-imidazolo[4,5-c]piridint, amely vékonyrétegkromatográfiával kovasavgélen 90 : 1 (tf/tf) arányú kloroform-metanol eleggyel futtatva egy foltot ad.

10.

20 g (0,18 mól) 2-amino-3-hidroxi-piridin, 80 ml víz és 20 g (0,19 mól) cianogén-bromid elegyét visszafolyó hűtővel tizenöt percig forraljuk. A reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet lehűtjük, nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával semlegesítjük. A képződött csapadékot kiszűrjük, szárítjuk és azt vizes etanolból átkristályosítva 8,66 g 220–222 °C olvadáspontú 2-amino-oxazolo[4,5-b]piridint nyerünk.

11.

3-amino-4-hidroxi-piridint ecetsav-anhidriddel reagáltatva 4,7 g (56–58 °C olvadáspontú) 2-metil-oxazolo-[4,5-c]piridint nyerünk.

12.

Takahaski eljárását követve [Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) *2*, (1954)] 963 mg 3-nitro-piridin-4-tiolt 28,89 g hangyasavval és 6,42 g vasreszelékkel reagáltatva, szilikagéles oszlopon való tisztítás után 869 mg 101–104 °C olvadáspontú tiazolo[4,5-c]piridint nyerünk.

13.

1,3 g 3-nitro-piridin-4-tiolt 4 ml ecetsavban, továbbá 1,5 g cinkport tartalmazó ecetsav-anhidridet visszafolyó hűtővel négy órán át forralunk. A reakcióelegyet lehűtjük és olajsűrűségűre töményítjük. Az olajat 5 n nátrium-hidroxid oldatban oldjuk és a lúgos oldatot dietil-éterrel kivonatoljuk. A kivonatokat egyesítjük, szárítjuk és azokat szárazra párolva 557 mg 2-metil-tiazolo[5,4-c]-piridint nyerünk. M^+ elméleti = 150; talált = 150.

14.

3-nitro-piridin-4-tiolt propionsavval, propionsav-anhidriddel és cinkkel reagáltatva 35 °C olvadáspontú 2-etil-tiazolo[4,5-c]piridint kapunk.

15.

Egy J. Het. Chem. 14 (1), 129 (1977)-ben leírt módszer szerint 2-klór-3-amino-piridint kálium-tiocianáttal és sósavval reagáltatunk etanolban és 45,3 g 2-amino-tiazolo[5,4-b]piridint kapunk. M^+ elméleti érték = 151; talált érték = 151.

A célvegyületek előállítása

1. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2-karboxi-prop-2-il)-oximino-acet-amido]-3-(1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát

15 ml diklór-metánban szuszpendált 1,34 g (2,5 mmól) szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(terc-butoxi-karbonil-prop-2-il)-oximino-acet-amido]-3-acetoxi-metil-3-cefem-4-karbonsavhoz egy adagban 1,42 ml (8 mmól) N-metil-N-trimetil-szilil-trifluor-acet-amidot adunk hozzá.

A reakcióelegyet 25 °C-on nitrogénatmoszférában öt percig kevertetjük. A kevertetés alatt álló oldathoz pipettával 0,88 ml (6,2 mmól) TMSI-t adunk hozzá és 25 °C-on harminc percig tovább kevertetünk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva olaj marad vissza. Az olajat 6 ml acetonitrilben és 0,84 ml THF-ben (10,3 mmól) oldjuk és az oldatot öt percen át kevertetjük. Ezután egy adagban hozzáadjuk 325 mg (2,7 mmól) 1H-imidazol[4,5-c]piridin (a 2. készítmény) 1 ml N-metil-N-trimetil-szilil-trifluor-acet-amidot tartalmazó 2 ml acetonitriles oldatát. A reakcióelegyet három órán át kevertetjük 25 °C-on, majd 60 ml dietil-éter, 35 ml aceton és 5 ml metanol elegyéhez adjuk hozzá. A kivált szilárd anyagot szűréssel kinyerve 630 mg (23 % kitermelés) terméket kapunk. A szilárd anyagot fordított fázisú C_{18} szilikagéles NNyFK-val tisztítjuk, eluálószerként acetonitril-ecetsav-víz (10 : 2 : 88 tf.%-os) elegyét használva. A megfelelő frakciókból az oldószereket eltávolítva 120 mg szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(karboxi-prop-2-il)-oximino-acet-amido]-3-(1H-imidazolo[4,5-c]-piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilátot kapunk.

IR (KBr): 1776 cm^{-1} β-laktám;
UV (EtOH): lambda$_{max}$ 220 epszilon 37,000;
M^+ elméleti érték: 586; talált érték: 586;
NMR (DMSO-d_6): delta 9,75 (s, 1H), 9,5 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,7 (d, 1H), 7,1 (bs, 2H), 6,7 (s, 1H), 5,7 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 1,4 (s, 6H).

2. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát

910 mg (2 mmól) szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-acetoxi-metil-3-cefem-4-karbonsavat 1,24 ml (7 mmól) N-metil-N-trimetil-szilil-trifluor-acet-amidot tartalmazó 5 ml diklór-metánban 40 °C-ra melegítjük és öt percen át ultrahanggal kezeljük. A reakcióelegyet 25 °C-ra hűtjük és kevertetés közben 0,77 ml (5,4 mmól) TMSI-t adunk hozzá, miközben a kevertetést 25 °C-on további harminc percig folytatjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradék olajat 3 ml acetonitrilben és 0,77 ml (9 mmól) THF-ben oldjuk. E reakcióelegyhez 297 mg (2,5 mmól) 1H-imidazolo[4,5-c]piridin 12 ml acetonitriles oldatát adjuk, amely 1,5 ml N-metil-N-trimetil-szilil-trifluor-acet-amidot tartalmaz. A reakcióelegyet 25 °C-on három órán át kevertetjük, majd 50 ml 95 %-os (tf/tf) aceton-metanol elegyhez adjuk. A kicsapódott szilárd anyagot kiszűrjük (1,09 g) és fordított fázisú C_{18} szilikagél NNyFK-val tisztítjuk acetonitril-ecetsav-víz (4 : 2 : 96 tf.%-os arányban) elegyét használva. 390 mg szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(1H-imidazolo[4,5-c]-piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilátot kapunk.

IR (KBr): 1772 cm^{-1} β-laktám;
UV (EtOH): lambda$_{max}$ 212 epszilon 34,000;
M^+ elméleti érték: 515; talált érték: 515;
NMR (DMSO-d_6): delta 9,85 (s, 1H), 9,55 (d, 1H), 8,9 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,2 (bs, 2H), 6,7 (s, 1H), 5,7 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 3,8 (s, 3H).

3. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(3-metil-3H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilátot a 2. példában leírtak szerint állítunk elő 910 mg (2 mmól) szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-acetoxi-metil-4-karbonsav 1,24 ml (7,0 mmól) N-metil-N-trimetil-szilil-fluor-acet-amiddal és 0,77 ml (5,4 mmól) TMSI-vel való reagáltatásával. A megfelelő 3-jód-metil-cefalosporint in situ 3-metil-3H-imidazolo[4,5-c]piridinnel reagáltatjuk. Termékként 920 mg fehér szilárd anyagot kapunk. Ennek C_{18} fordított fázisú NNyFK-val való tisztítása a cím szerinti vegyület 340 mg-ját eredményezte.

IR (KBr): 1772 cm^{-1};
UV (EtOH): lambda$_{max}$ 210 epszilon 36,500;
M^+ elméleti érték: 529; kapott érték: 529;
NMR (DMSO-d_6): delta 9,5 (d, 1H), 9,4 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,2 (bs, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

4–16. példák

Az 1–3. példákban leírt módszerekkel a következő 3-kétgyűrűs piridinium-metil-cefalosporinokat állítottuk elő, kétgyűrűs piridint a megfelelő 3-acetoxi-metil-cefalosporinból kapott 3-jód-metil-cefalosporinnal reagáltatva:

4. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(1-metil-1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-karboxilát.

Kitermelés: 86 %.
IR (KBr): 1773 cm^{-1} β-laktám;
M^+ elméleti érték: 529; talált érték: 529;
NMR (DMSO-d_6): delta 10,1 (s, 1H), 9,45 (d, 1H), 9,1 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,15 (bs, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

5. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(2-metil-1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát.

Kitermelés: 96 %.
NMR (DMSO-d_6): delta 9,9 (s, 1H), 9,5 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,1 (bs, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,7 (m, 1H), 5,1 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,7 (s, 3H).

6. példa

Szin-7-[(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acet-amido]-3-(1,2-dimetil-1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát.

Kitermelés: 80%.
IR (KBr): 1774 cm^{-1} β-laktám;
UV (EtOH): $lambda_{max}$ 218 epszilon 48,500;
NMR (DMSO-d_6): delta 9,8 (s, 1H), 9,5 (d, 1H), 9,1 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,15 (bs, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,6 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,7 (s, 3H).

7. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2,3-dimetil-3H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát.
Kitermelés: 53%.
IR (KBr): 1775 cm^{-1} β-laktám;
UV (EtOH): $lambda_{max}$ 206 epszilon 38,000;
M^+ elméleti érték: 543; talált érték: 543;
NMD (DMSO-d_6): delta 9,9 (s, 1H), 9,5 (d, 1H), 9,3 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,15 (bs, 2H), 6,7 (s, 1H), 5,7 (m, 1H), 5,1 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 2,8 (s, 3H).

8. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-[2-(2-tienil)-1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil]-3-cefem-4-karboxilát.
Kitermelés: 18,7%.
IR (KBr): 1774 cm^{-1} β-laktám;
UV (EtOH): $lambda_{max}$ 247 epszilon 25,500;
M^+ elméleti érték. 596; talált érték: 597;
NMR (DMSO-d_6): delta 9,5 (d, 1H), 9,3 (s, 1H), 8,5 (d, 3H), 7,8 (m, 2H), 7,2 (bs, 2H), 6,7 (s, 1H), 5,7 (m, 1H), 5,1 (d, 1H), 3,8 (s, 3H).

9. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-fenil-1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát.
Kitermelés: 620 mg.
IR (KBr). 1772 cm^{-1} β-laktám;
UV (EtOH): $lambda_{max}$ 242 epszilon 39,500;
M^+ elméleti érték: 591; talált érték: 591;
NMR (DMSO-d_6): delta 9,5–7,5 (m, 8H), 7,1 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 5,7 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 3,8 (s, 3H).

10. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-amino-oxazolo[4,5-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát.
Kitermelés: 100%.
IR (KBr): 1772 cm^{-1} β-laktám; 1695, 1656;
UV (EtOH): $lambda_{max}$ 205, 235, 315 epszilon 22,346;
NMR (DMSO-d_6): delta 9,5 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,1 (bs, 2H), 6,7 (s, 1H), 5,6 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 3,8 (s, 3H).

11. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-metil-oxazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát.
Kitermelés: 74%.
IR (KBr): 1776 cm^{-1} β-laktám;
UV (EtOH): $lambda_{max}$ 203 epszilon 41,500;
M^+ elméleti érték: 530; talált érték: 530;
NMR (DMSO-d_6): delta 10,2 (s, 1H), 9,5 (m, 2H), 8,5 (d, 1H), 5,6 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,8 (s, 3H).

12. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(tiazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát.
Kitermelés: 95%.
IR (KBr): 1773 cm^{-1} β-laktám;
NMR (DMSO-d_6): delta 10,4 és 9,9 (d, 4H), 7,7 (s, 1H), 6,1 (d, 1H), 3,8 (s, 3H).

13. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-metil-tiazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát.
Kitermelés: 48%.
IR (KBr): 1777 cm^{-1} β-laktám; 1674, 1623:
UV (EtOH): $lambda_{max}$ 227, 260 epszilon 21,975;
NMR (DMSO-d_6): delta 10,15 (s, 1H), 9,5 (d, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 5,6 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

14. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-etil-tiazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát.
IR (KBr): 1772 cm^{-1} β-laktám;
UV (EtOH): $lambda_{max}$ 230 epszilon 46,500;
M^+ elméleti érték: 559; talált érték: 560;
NMR (DMSO-d_6): delta 10,15 (s, 1H), 9,35 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 5,6 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,3 (q, 2H), 1,4 (t, 3H).

7

15. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-amino-tiazolo[5,4-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát.

Kitermelés: 100%.

Elemanalízis a $C_{20}H_{18}N_8O_5S_3$ képlet alapján:
számított: C 43,85%, H 3,32%, N 20,50%, S 17,60%;
talált: C 42,07%, H 3,80%, N 17,84%, S 15,71%.

NMR (DMSO-d_6): delta 9,5 (d, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,1 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 5,6 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 3,8 (s, 3H);

Titrálás (66%-os dimetil-formamid vízben, tf/tf): $pK_a = 4,0, 7,4, 10,7$.

16. példa

Szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-metil-tiazolo[5,4-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát

UV (EtOH): $lambda_{max}$ 258 epszilon 20,563;
IR (KBr): 1774 cm^{-1} béta-laktám;
M^+ elméleti érték: 546; talált érték: 546.

A találmány szerinti eljárással előállított 3-kétgyűrűs-piridinium-metil-cefalosporinok antibiotikus anyagként használhatók. A vegyületek kiváló baktériumellenes hatást mutattak a Gram-pozitív és a Gram-negatív kórokozók széles választéka ellen. A vegyületek különösen a Streptococcusok, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Salmonella és Serratia által okozott betegségeknél hatékonyak.

A találmány szerinti eljárással előállított néhány reprezentatív vegyület baktériumellenes hatását standerd in vitro agar-hígításos teszttel vizsgáltuk. A következő táblázatok a példaként választott vegyületek minimális gátlási koncentrációját (MIC) mutatják be μg/ml egységben bizonyos Gram-pozitív és Gram-negatív kórokozók ellen. Ugyancsak megadjuk összehasonlításképpen az ismert vegyület, a ceftazidim hatékonyságát.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket kiváló baktériumellenes hatásuk nagyon vonzóvá teszi nagyszámú bakteriális eredetű betegség kezelésére való alkalmazásra. A bakteriális betegségektől szenvedő állatok kezelése, vagy olyan állatoké, amelyeknél gyanítható a bakteriális eredetű betegségek kifejlődése, ugyancsak a találmány egyik eredménye. Az antibakteriális kezelési módszer abban áll, hogy a kezelésre rászorult állatnak valamely 3-kétgyűrűs-piridinium-metil-cefalosporin-vegyület antibakteriális hatás kifejtésére alkalmas mennyiségét adjuk. A módszert gyógyítási és megelőzési célra egyaránt alkalmazni lehet. Az adagolandó aktív antibiotikum mennyisége függ a kiválasztott adott terméktől, a kezelendő vagy megelőzendő betegség súlyosságától és mindazoktól a tényezőktől, amelyeket ilyen

I. Táblázat

MIC agar-hígítással (μg/ml)

Mikro-organizmus	Törzs	Ceftazidim	A vegyület előállítása a példák szerint						
			1	2	3	4	5	6	7
Staphylococcus	X1.1	8	8	1	1	1	2	2	2
aureus	V41	32	32	8	4	8	8	16	16
	X400	128	128	64	64	64	32	32	128
	S13E	32	32	8	4	8	8	8	16
Staphylococcus	EPI1	16	32	4	2	2	4	2	4
epi	222	16	16	1	1	1	1	1	2
Streptococcus A	C203	0,125	0,06	<0,008	<0,008	0,15	<0,008	<0,008	0,015
Streptococcus PN	PARK	0,125	0,06	<0,008	<0,008	0,15	<0,008	<0,008	–
Streptococcus D	X66	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	9960	16	16	2	4	2	8	4	4
Haemophilus	C.L.	0,125	0,03	0,015	0,06	0,06	0,015	0,06	0,06
influenzae	76	0,125	0,06	0,015	0,06	0,06	0,015	–	0,03
Escherichia coli	N10	0,25	0,5	0,015	0,06	0,03	0,03	0,03	0,03
	EC14	0,125	0,125	<0,008	<0,008	<0,008	<0,008	<0,008	0,015
	TEM	0,125	0,125	<0,008	<0,008	0,015	<0,008	<0,008	0,015
Klebsiella	X26	0,06	0,125	<0,008	<0,008	0,015	<0,008	<0,008	0,015
	KAE	0,5	1,0	4	4	4	2	2	2
	X68	0,125	0,125	<0,008	0,03	0,015	0,015	0,03	0,03
Enterobacter aerogenes	C32	0,25	1,0	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03	–
Enterobacter cloacae	EB5	0,125	0,25	0,06	0,06	0,03	0,06	0,03	–
Salmonella	X514	0,125	0,5	<0,008	<0,008	0,05	<0,008	0,03	–
Pseudomonas	X528	2	8	1,0	1	1	2	4	–
	X239	2	2	2	2	2	2	4	–
Serratia	X99	0,25	0,5	0,015	0,06	0,06	0,03	0,03	–

I Táblázat (folytatás)

MIC agar-hígítással (μg/ml)

Mikro-organizmus	Törzs	A vegyület előállítása a példák szerint							
		8	9	10	11	12	13	14	15
Staphylococcus aureus	X1.1	2	2	–	0,5	1	1	1	–
	V41	8	8	4	8	2	8	4	2
	X400	32	32	32	32	2	32	32	32
	S13E	8	8	4	8	8	8	4	4
Staphylococcus epi	EPI1	4	4	2	4	2	2	2	2
	222	2	2	1	1	–	1	1	16
Streptococcus A	C203	<0,008	<0,008	0,015	0,015	0,015	0,015	<0,008	0,015
Streptococcus PN	PARK	<0,008	<0,008	0,015	0,015	0,015	<0,008	<0,008	–
Streptococcus D	X66	>128	>128	>128	>128	128	>128	>128	128
	9960	4	4	16	8	4	8	4	8
Haermophilus influenzae	C.L.	0,25	0,5	0,06	0,125	0,06	0,03	0,06	0,06
	76	–	–	0,125	0,06	0,06	0,03	0,015	0,06
Escherichia coli	N10	1	1	0,125	0,06	0,03	0,03	0,03	0,03
	EC14	0,25	0,125	0,06	0,03	0,015	0,015	0,015	0,06
	TEM	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03	0,015	0,015	0,03
Klebsiella	X26	0,015	0,015	0,03	0,015	0,015	0,015	<0,008	0,03
	KAE	4	2	4	4	4	2	2	–
	X68	0,5	0,5	0,06	0,06	0,03	0,03	0,03	4
Enterobacter aerogenes	C32	0,5	0,5	0,125	0,06	0,03	0,03	0,06	0,03
Enterobacter cloacae	EB5	0,5	0,5	0,25	0,125	0,06	0,06	0,06	0,06
Salmonella	X514	0,5	0,5	0,06	0,03	0,03	0,06	0,06	0,03
Pseudomonas	X528	64	64	4	4	1	2	4	1
	X239	64	64	2	2	2	8	4	2
Serratia	X99	0,5	1,0	0,125	0,125	0,06	0,06	0,06	0,06

kezelésesknél figyelembe szokásos venni. Minden esetre normális esetekben a vegyületeket az állati testsúly kg-jára számítva 0,5–50 mg/kg adagban alkalmazzuk, előnyösebben 1–10 mg/kg adagban. Ilyen adagokat naponta egyszer, vagy ha szükséges, többször kell alkalmazni az adott betegség vagy személy kezelésére. Átlagos felnőtt számára a közepes adag napi 200–500 mg.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek különösen hatékonyak parenterális alkalmazás esetén, de bármely alkalmazási formában elkészíthetők. Az ilyen gyógyszerformák kialakítása további eredménye találmányunknak. A találmány szerinti vegyületeket (olyan (I) képletű vegyületek, amelyekben R acilcsoport) tartalmazó gyógyszerkészítmények 0,1–95 súlyrészt tartalmaznak a találmány szerinti aktív cefalosporin antibiotikumból, gyógyszerészetileg elfogadható vivő-, hígító- vagy kötőanyaggal keverve. Jellegzetes formák 10 és 60 súly% közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmazhatnak, és még előnyösebben 20–50 súly% közöttit.

Alkalmas perorális adagolásra a vegyületek számos olyan hígító-, vivő- és kötőanyaggal keverhetők, amelyeket általában perorális gyógyszerformákhoz használnak és tablettákká, labdacsokká, pasztillákká alakíthatók, vagy zselatin kapszulákba tölthetők. Általában használt jellegzetes vivő-, hígító-, és kötőanyagok közé tartoznak a burgonyakeményítő, kukoricakeményítő, cukor, dextróz, mikrokristályos cellulóz, dikalcium-foszfát, alginsavak, gumiarábikum; csúsztatók, mint magnéziumsztearát; kötőanyagok, mint tragakanta vagy zselatin; és ízanyagok, mint borsosmenta olaj, cseresznye vagy eper aroma, vagy gaulteria olaj. A vegyületek szirup formába vagy elixír formába is hozhatók, közönséges hígítóanyagokat, mint valamely zsíros olajat, metil- vagy propil-parabent, alkalmas színezékeket és ízanyagokat használva. A vegyületeket lehet szublingvális tabletta, cukorka vagy bármely más olyan alakba is hozni, amelyből a hatóanyag elhúzódva szabadul fel.

A találmány szerinti antibiotikumokat előnyösen parenterális adagolásra alkalmas formába hozzuk, például intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután úton való alkalmazásra, valamint transzdermális úton való adagolásra. Az ilyen készítmények általában a hatóanyagot 0,1–20,0 súly% közötti mennyiségben tartalmazzák. Jellegzetes vivő-, hígító- és kötőanyagok a parenterális készítményekben többek között: fiziológiás konyhasóoldat, híg vizes dextróz oldat (pl. 5%-os), polihidrikus alifás alkoholok vagy ezek elegyei, például glicerin, propilén-glikol vagy polietilén-glikol. A parenterális oldatok tartalmazhatnak még konzerváló szereket, mint fenil-etilalkohol, metil- és propil-parabének, és timerosal. Amennyiben szükséges, 0,05–0,20 súly% antioxidáns is hozzáadható, mint nátrium-meta-biszulfit vagy nátrium-biszulfit. Intravénás alkalmazása az előnyös készítmény 0,05–0,25 mg/ml hatóanyagot tartalmaz, intravénás injekció előnyösen 0,25–0,50 mg/ml hatóanyag-koncentrációjú.

9

A gyógyszerkészítmények előállítását a következő példák szemléltetik.

17. példa

Intravénás készítmény

Alkotóelem	*Mennyiség*
2. példa szerinti vegyület	1,0 g
0,9 %-os konyhasó oldat	100 ml

Az intravénás oldat például úgy készíthető el, hogy az antibiotikum egységnyi adagját műanyag zsákba, vagy hasonló tartályba tesszük és a hígítószert az infundálás előtt adjuk hozzá.

18. példa

Perorális szuszpenziós készítmény

Alkotórész	*Mennyiség*
8. példa szerinti vegyület	500 mg
Szorbit oldat (70 %-os)	40 ml
Nátrium-benzoát	150 mg
Szaharin	10 mg
Cseresznye aroma	50 mg
Desztillált víz q.s. ad	100 ml

A szorbit oldatot 40 ml desztillált vízhez adjuk és benne a cefalosporint szuszpendáljuk. A szaharint, nátrium-benzoátot és aromát hozzáadjuk, feloldjuk. A térfogatot desztillált vízzel 100 ml-re állítjuk be. A szuszpenzió minden ml-re 5 mg cefalosporin antibiotikumot tartalmaz. Ez a perorális készítmény ideálisan alkalmas gyermekgyógyászati felhasználásra.

19. példa

250 mg-os kapszula előállítása

Alkotórész	*Mennyiség*
10. példa szerinti vegyület	250 mg
Laktóz	150 mg
Kukorica keményítő	100 mg
	500 mg

Az alkotórészeket teljesen homogénné keverjük és zselatin kapszulákba töltjük. Az ilyen kapszulákat perorálisan adagolhatjuk naponta egy darabonként a felső légutak bakteriális megbetegedései esetén, beleértve a garatgyulladást és a mandulagyulladást.

20. példa

Parenterális oldat előállítása

700 ml propilén-glikol és 200 ml injekciós célra készült desztillált víz elegyében az 1. példa szerint készült vegyület hidroklorid sóját oldjuk fel. Az oldat pH-ját sósavval 5,5-re állítjuk és térfogatát desztillált vízzel 1000 ml-re töltjük fel. Sterilezünk, az oldatot 5,0 ml-es ampullákba töltjük, amelyek 2,0 ml oldatot tartalmaznak (ez 40 mg hatóanyagot képvisel) és nitrogén alatt forrasztunk.

A találmány szerinti eljárással előállított termékek rektálisan is alkalmazhatók, például megfelelő összetételű végbélkúpban. Gyógyszerészetileg elfogadható végbélkúp-készítmények állíthatók elő ezen antibiotikus termékekből kakaóvajjal, hidrogénezett zsiradékkal, gliceridekkel vagy polietilénglikolokkal.

A találmány szerinti eljárással előállított termékekből egységadagot tartalmazó gyógyszerkészítmények ugyancsak előállíthatók. Az ilyen gyógyszerformák 200 mg és 10 g közötti mennyiségben tartalmazzák az antibiotikumokat, vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját por alakban, steril ampullákban, üvegben vagy valamilyen műanyag tartályban, mint például műanyag zsákban, amely i. v. alkalmazásra van kialakítva. Az antibiotikum egyaránt lehet amorf vagy kristályos szerkezetű. Az ilyen készítmények egy puffer-anyagot is tartalmazhatnak, de tartalmazhatnak stabilizáló szert, vagy kötőanyagot is. A találmány szerint ilyen készítményre példa az, amely a találmány szerinti valamely vegyület száraz porának vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának 500 mg-ját tartalmazza 10 ml-es gumizárású ampullában. Egy másik készítmény az antibiotikum száraz porának 4 g-ját tartalmazza 100 ml-es steril ampullában. Egy további készítmény az antibiotikum 10 g-ját tartalmazza száraz porként, lehegesztett, steril műanyag zacskóban.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képlet szerinti félszintetikus antibiotikumok előállítására, amely általános képletben

R egy olyan *a* képlet szerinti acilcsoport, amelyben

R′ amino-tiazolilcsoport, és

R″ karboxi-(1–4 szénatomos)-alkil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

y és m egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, feltéve, hogy y + m = 3,

R^1 hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, tienilcsoport, vagy aminocsoport,

X 0, S vagy N–R^2, ahol

X^2 hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

feltéve, hogy amennyiben R′ 2-amino-tiazol-4-ilcsoport és R″ 1–4 szénatomos alkilcsoport, akkor R^1 csak fenilcsoport, vagy tienilcsoport lehet,

azzal jellemezve, hogy

valamely (III) általános képletű vegyületet, amelyben L lehasítható csoport, R_3 hidrogénatom vagy karboxi-védőcsoport és R jelentése azonos a jelen igénypontban megadottal, a (IV) általános képlet szerinti kétgyűrűs piridinnel reagáltatjuk, ahol R^1 jelentése a fenti, és az esetleg jelenlévő összes védőcsoportot eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R′ 2-amino-tiazol-4-il-csoport, és R″, X, R^1, m és y az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol y = 1 és m = 2, és R′, R″, X és R^1 az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol $X = N-R^2$ vagy 0 és R', R", R^1, R^2, y és m az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

5. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol X = S és R', R", R^1, y és m az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-metil-tiazolo-[5,4-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2-karboxi-prop-2-il)-oximino-acet-amido]-3-(1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(3-metil-3H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-metil-1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(1,2-dimetil-1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2,3-dimetil-3H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-2-(2-tienil)-1H-imidazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-fenil-1H-imidazolo[4,5-b]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-amino-oxazolo[4,5-b]piridinium-4-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-metil-oxazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát vagy

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-amino-tiazolo[5,4-b]piridinium-4-metil)-3-cefem-4-karboxilát előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(tiazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát,

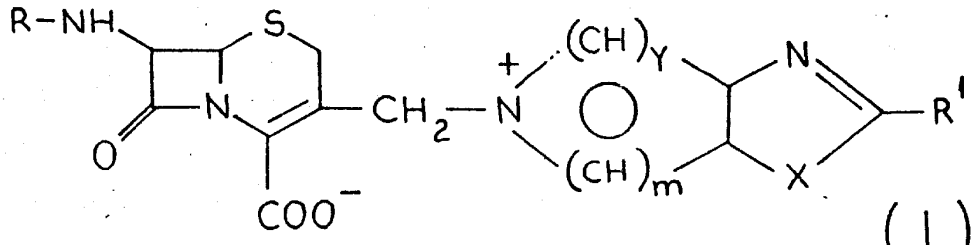
szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-metil-tiazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát vagy

szin-7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-etil-tiazolo[4,5-c]piridinium-5-il-metil)-3-cefem-4-karboxilát előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

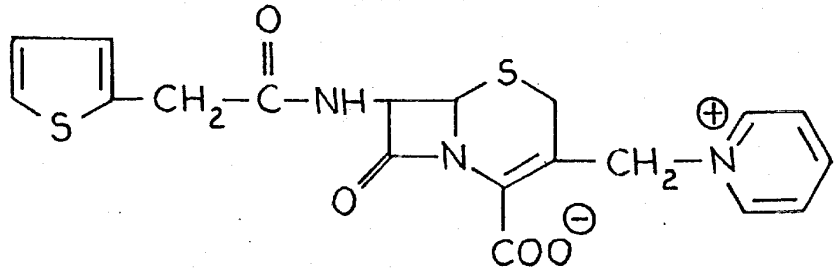
4 db rajz

11

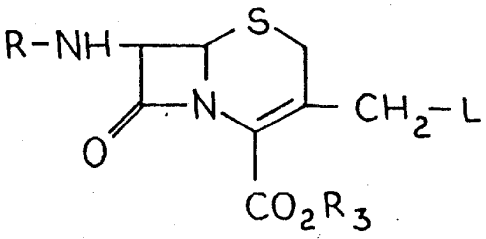
NSZO$_4$ C 07 D 501/56;
A 61 K 31/545



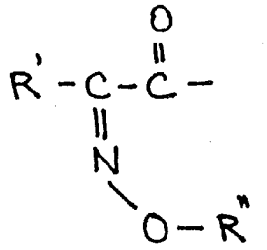
(I)



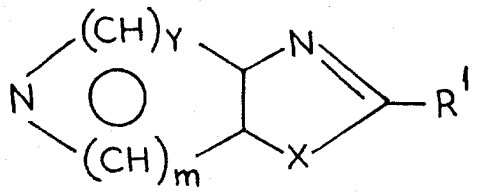
(II)



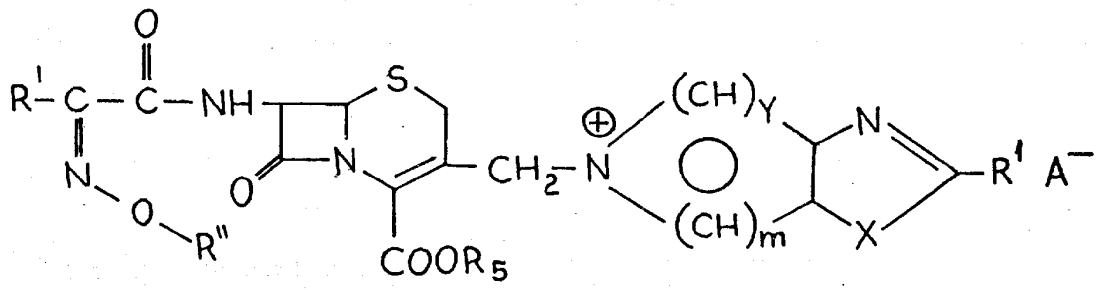
(III)



(a)



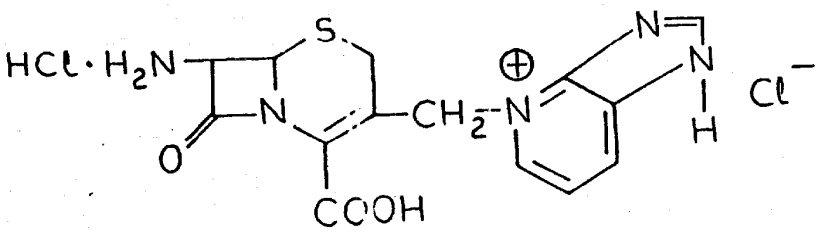
(IV)



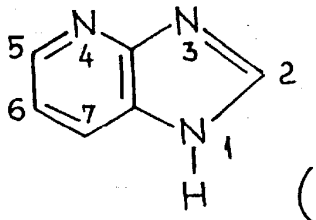
(V)

12

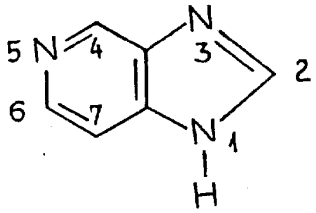
NSZ. D4: C 07 D 501/56;
A 61 K 31/545



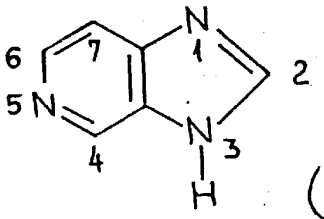
(VI)



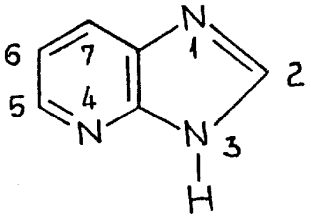
(1)



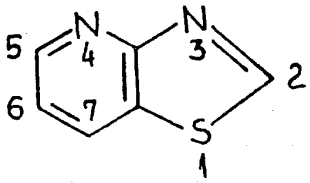
(2)



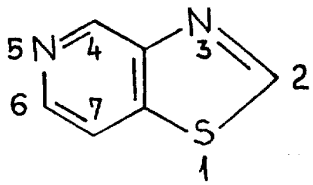
(3)



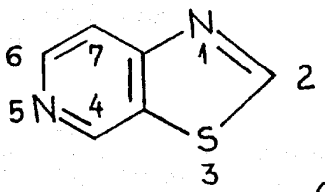
(4)



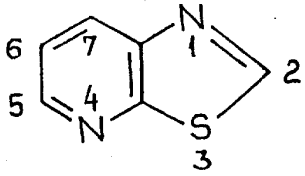
(5)



(6)

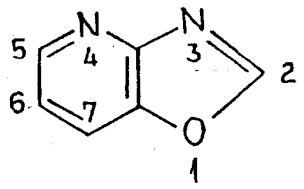


(7)

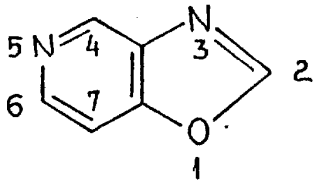


(8)

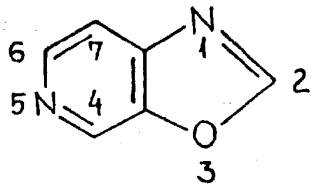
NSZO$_4$: C 07 D 501/56;
A 61 K 31/545



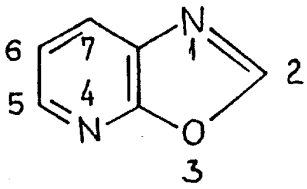
(9)



(10)



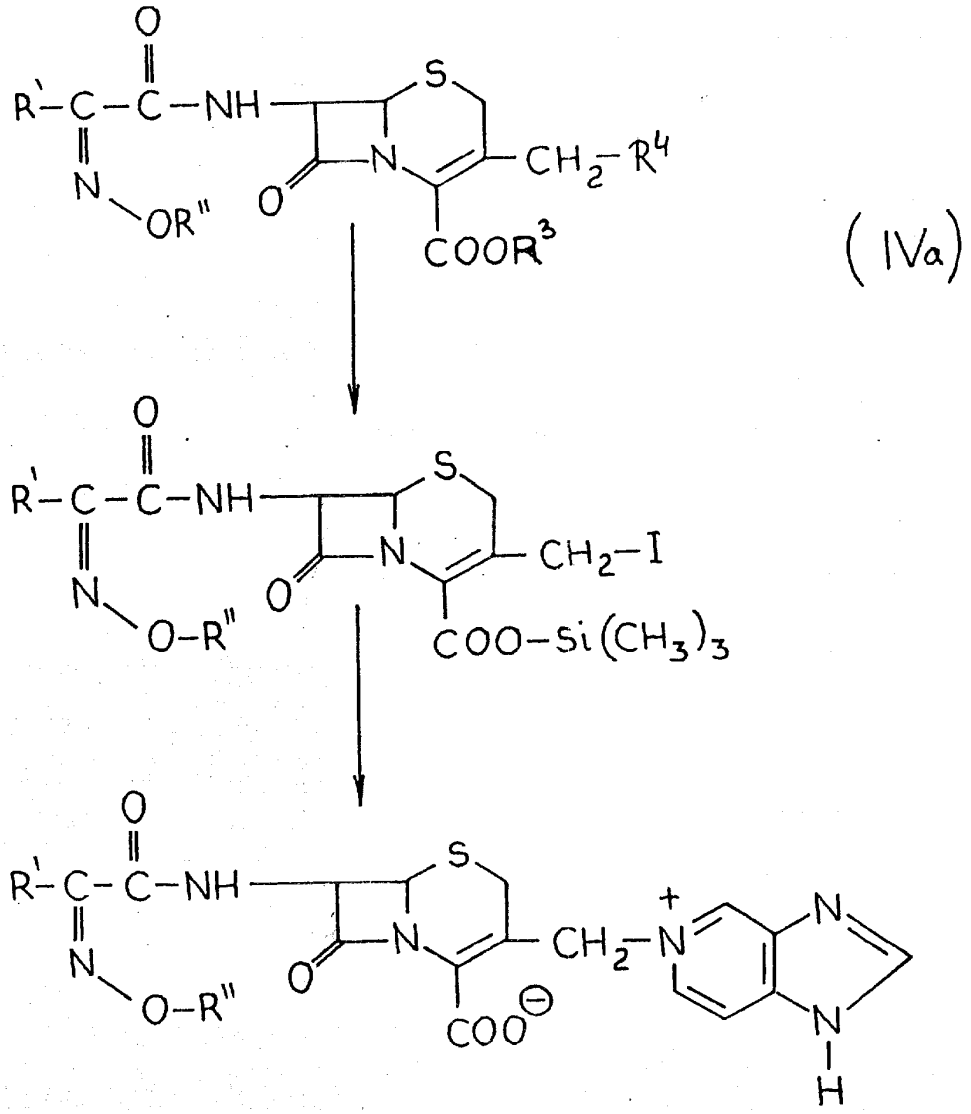
(11)



(12)

NSZO$_4$: C 07 D 501/56;
A 61 K 31/545

1. képletsor



(IVa)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Hime: Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kisszövetkezet