



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 259693

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 26 02 82
(21) PV 1298-87.N

(11) B₁

(51) Int. Cl.⁴

G 07 D 501/22,
G 07 D 499/50,
A 61 K 31/43,
A 61 K 31/545

(40) Zveřejněno 15 02 88
(45) Vydáno 20.04.89

(75)
Autor vynálezu

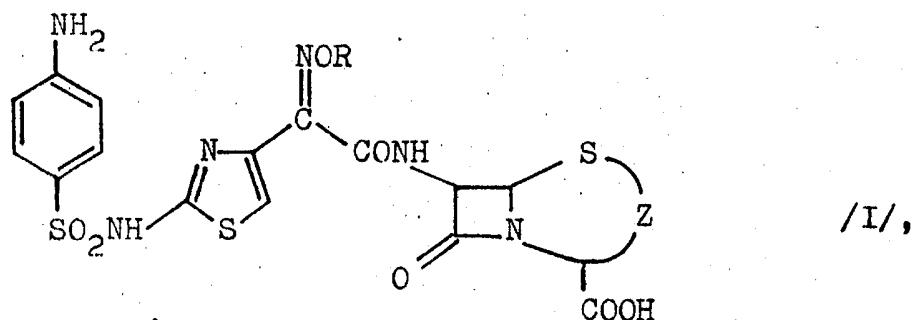
MANDEL MARTIN ing.,
NOVÁK LUDVÍK RNDr. PhMr. CSc.,
RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc.,
HOLÁ VLADISLAVA MUDr., PRAHA

(54)

Beta-laktamová antibiotika se /Z/-2-alkoxyimino-2-/2-/4-aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl/-acetylskupinou

Řešení se týká beta-laktamových antibiotik se /Z/-2-alkoxyimino-2-/2-/4-aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl/-acetylskupinou, nové skupiny účinných beta-laktamových antibiotik. Tyto nové látky jsou přístupné reakcí N,O-bis(trimethylsilyl)derivátů 6-aminopenicilanové a 7-aminodesaceoxycefalosporanové kyseliny s hydrochloridy /Z/-2-alkoxyamino-2-/2-/4-aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl/-acetylchloridů za přítomnosti báze.

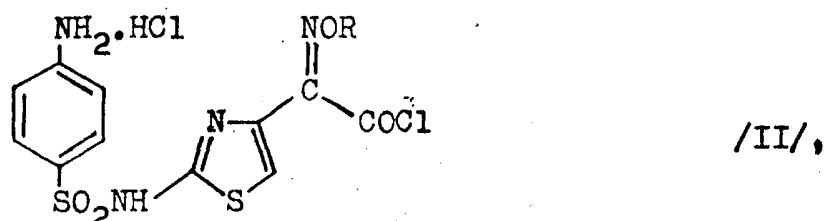
Vynález se týká beta-laktamových antibiotik se /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl/acetylskupinou v pobočném řetězci obecného vzorce I



kde Z = nebo a R značí alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku. Jak je známo, cefalosporiny se /Z/-2-alkoxyimino-2-/2-amino-4-thiazolyl/acetylskupinou v pobočném řetězci v poloze 7 cefemového jádra představují špičková antibiotika s vynikající účinností proti grampozitivním i gramnegativním mikroorganismům včetně pseudomonád /britský pat. spis č. 2 025 933/. Zároveň jsou tato antibiotika účinná i proti většině bakterií produkujících beta-laktamázy, enzymy, kterými se bakterie brání proti působení beta-laktamových antibiotik.

Kombinací struktury těchto antibiotik se 4-aminobenzensulfonamidorskupinou se podařilo připravit novou skupinu beta-laktamových antibiotik obecného vzorce I, účinných proti grampozitivním i gramnegativním mikroorganismům /minimální inhibiční koncentrace růstu bakteriálních kmenů Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Escherichia coli a Proteus vulgaris se pohybují v rozmezí 1 až 8 mg/l, inhibice růstu kmenů Pseudomonas aeruginosa nastává při koncentracích okolo 32 mg/l/.

Nová beta-laktamová antibiotika obecného vzorce I lze výhodně připravovat například acylací N,O-bis(trimethylsilyl)derivátů 6-aminopenicilanové a 7-aminodesacetoxycefalosporanové kyseliny hydrochloridy /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/-4-aminobenzen-sulfonamido/-4-thiazolyl]acetylchloridů obecného vzorce II



kde R značí 1 až 2 atomy uhlíku. Jako reakční prostředí se účelně používají chlorované uhlovodíky s 1 až 2 atomy uhlíku a 1 až 4 atomy chloru, s výhodou methylenchlorid. Postupuje se zpravidla tak, že se k roztoku N,O-bis(trimethylsilyl)derivátu 6-aminopenicilanové nebo 7-aminodesacetoxycefalosporanové kyseliny ve zmíněném rozpouštědle přidá organická báze, například triethylamin, pyridin nebo dimethylanilin a při teplotě -60 až 45 °C, s výhodou při teplotě -30 až 0 °C, se přidá hydrochlorid /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/-4-aminobenzen-sulfonamido/-4-thiazolyl]acetylchloridu. Produkt je možné izolovat s výhodou vymícháním s roztokem alkálie s hodnotou pH 7 až 9, například nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem a okyselením na pH 2 až 4, například kyselinou chlorovodíkovou zředěnou 1:1 vodou.

Bližší podrobnosti naznačeného způsobu přípravy vyplývají z následujících příkladů provedení. Je samozřejmé, že kromě uvedených způsobů jsou možné i další alternativy provedení vedoucí k žádaným látkám obecného vzorce I, jež jsou odborníkovi běžné, a nemusí zde proto být výslovně jmenovány.

Příklad 1

6-[2-[2-/-4-Aminobenzen-sulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-methoxyiminoacetamido]penicilanová kyselina

K suspenzi 2 g /0,009 mol/l/ 6-aminopenicilanové kyseliny v 15 ml methylenchloridu se přidá kapka koncentrované kyseliny

sírové a 1,6 g /0,01 mol/ hexamethyldisilazanu. Směs se zahřívá k varu 8 h pod zpětným chladičem opatřeným chlorkalciovým uzávěrem. Po odfiltrování nerozpuštěného zákalu a ochlazení na -25 °C se za míchání přidá 1,1 g /0,009 mol/ dimethylanilinu a 2,5 g hydrochloridu 2-[2-/4-aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-methoxyiminoacetylchloridu a reakční směs se míchá 1 h bez chlazení. Získaný roztok se za míchání přidá ke 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a po 0,5 h míchání se roztok vytřepe 50 ml methylenchloridu, zfiltruje s aktivním uhlím a okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /1:1/ na pH 3. Vyloučený produkt se odsaje a promyje vodou a diethyletherem. Získá se 1,8 g titulní kyseliny s teplotou tání 195 až 210 °C /rozklad/. Struktura látky byla potvrzena NMR a IČ spektry.

Příklad 2

6-[2-[2-/4-Aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-ethoxyiminoacetamido]penicilanová kyselina

Postupem popsaným v příkladu 1, s použitím ekvivalentního množství hydrochloridu 2-[2-/4-aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-ethoxyiminoacetylchloridu se s výtěžkem 32 % získá titulní sloučenina jako nažloutlý produkt, který se při zahřívání nad 195 °C rozkládá. Její struktura byla potvrzena NMR a IČ spektry.

Příklad 3

7-[2-[2-/4-Aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-methoxyiminoacetamido]desacetoxycefalosporanová kyselina

K suspenzi 2 g /0,009 molu/ 7-aminodesacetoxycefalosporanové kyseliny ve 20 ml methylenchloridu se přidá 1,6 g /0,01 mol/ hexamethyldisilazanu a kapka konc. kyseliny sírové. Směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem opatřeným chlorkalciovým uzávěrem po 6 h. Po ochlazení na -30 °C se za míchání přidá 1,1 g /0,009 mol/ dimethylanilinu a 3,3 g /0,008 mol/ hydrochloridu 2-[2-/4-aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-methoxyiminoacetylchloridu a směs se míchá 40 min. bez chlazení. Přidáním

reakční směsi k roztoku 4 g hydrogenuhličitanu sodného v 70 ml vody, oddělením vodné vrstvy, promytím methylenchloridem a filtrací s aktivním uhlím se získá bezbarvý roztok, z něhož se po okyselení zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /1:1/ na hodnotu pH 2,2 vyloučí žádaný produkt. Po promytí odsátého produktu vodou a po vysušení při laboratorní teplotě se získá 2,8 g /44 %/ titulní kyseliny, která se při zahřívání nad 210 °C rozkládá. Její struktura byla prokázána NMR a IČ spektry.

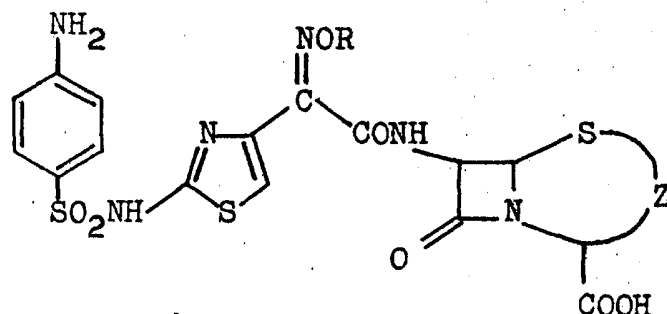
Příklad 4

7-{2-[2-/4-Aminobenzensulfonamido/-4-thiazolyl]-/Z/-2-ethoxyiminoacetamido}desacetoxycefalosporanová kyselina

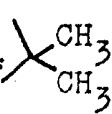
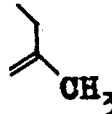
Postupem uvedeným v příkladu 3 s použitím ekvivalentního množství příslušného ethoxyderivátu se s výtěžkem 32 % získá titulní sloučenina jako nažloutlý produkt, který při zahřívání nad 180 °C podléhá rozkladu. Struktura látky byla prokázána NMR a IČ spektry.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Beta-laktamová antibiotika se /Z/-2-alkoxyimino-2-[2-/4-amino-benzensulfonamido/-4-thiazolyl]acetylskupinou v pobočném řetězci obecného vzorce I



/I/,

kde Z =  nebo  a R značí alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku.