

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

Bejelentés napja: (22) 1982. 11. 30. (21) 3839/82)

Elsőbbsége: (32) 1981. 12. 01. (31) (81/22.506),
(33) Franciaország

Közzététel napja: (41) (42) 1983. 12. 28.

Megjelent: (45)

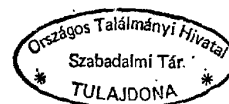
(11)

186999

Nemzetközi
osztályjelzet:

(51) NSzO₄

C 07 D 501/46



(72) Feltalálók:

LABEEUW Bernard, vegyészmérnök, Montpellier,
SALHI Ali, mikrobiológus, Saint-Gely-du-Fesc,
Franciaország

(73) Szabadalmas:

SANOFI, Párizs, Franciaország

(54) ELJÁRÁS A 3-HELYZETBEN HETEROCIKLUSOS CSOPORTOT TARTALMAZÓ CEFEM-KARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) *Kivonat*

A találmány tárgya eljárás (II) általános képletű cefem-karbonsav-származékok előállítására, ahol képletben

R₁ és R₂ jelentése egyaránt metilcsoport, vagy

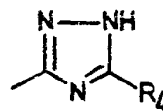
R₁ és R₂ együttes jelentése 1,3-propilencsoport,

R₃ jelentése a), b) vagy c) képletű heterociklusos csoport, amelyben

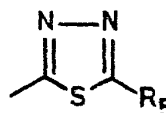
R₄ jelentése hidrogénatom vagy aminoscsoport,

R₅ jelentése aminos- vagy merkaptocsoport,

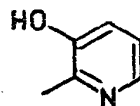
A találmány szerinti vegyületek — a korábban ismert cefalosporinokkal ellentétben — jelentős hatással rendelkeznek a rezisztens Enterobacteria és Pseudomonas törzsekbe tartozó mikrobákkal szemben, de jó hatásúak a Proteus, Serratia és Escherichia coli ellen is.



(a)



(b)



(c)

A találmány tárgya eljárás új (II) általános képletű cefem—karbonsav-származékok előállítására. A képletben

- R_1 és R_2 jelentése egyaránt metilcsoport, vagy
 R_1 és R_2 együttes jelentése 1,3-propilénecsoport;
 R_3 jelentése *a*), *b*) vagy *c*) képletű heterociklusos csoport, amelyben
 R_4 jelentése hidrogénatom vagy aminocsoport,
 R_5 jelentése amino- vagy merkaptocsoport;

A találmány szerinti cefalosporinok egy 3-helyzetű Het—S—CH₂-szubsztituenssel rendelkeznek; a képletben Het jelentése egy 5-tagú heterogyűrű, amely legalább két nitrogénatomot és adott esetben egy kénatomot tartalmaz; vagy egy 6-tagú heterogyűrű, amely egy nitrogénatomot tartalmaz.

A 866 038 számú belga szabadalmi leírás (I) általános képletű cefalosporin-szulfoxid-származékokat ismeret, a képletben

- X jelentése hidrogénatom vagy karboxilcsoport;
 Het jelentése 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, így célszerűen adott esetben szubsztituált 1,2,3-triazolil-, 1,3,4-triazolil-, tetrazolil- vagy 2-piridilcsoport.

Ismeretes, hogy az (I) általános képletű cefalosporinok a Gram-pozitív és a Gram-negatív baktériumokkal szemben erőteljes antibakteriális hatást mutatnak, továbbá hatásosak a penicillinázt termelő sztafilokokkuszokkal szemben.

A találmány szerinti eljárással előállított cefalosporinok ezzel szemben egészen más antibakteriális hatás-karakterummal rendelkeznek, mint az említett, a technológiához tartozó vegyületek. A találmány szerinti vegyületek igen hatásosak az enterobacilusokkal szemben, beleértve a β -laktamáztermelő bacilusokat is, ugyanakkor a sztafilokokkuszokkal szembeni hatásuk igen csekély.

A (II) általános képletű vegyületek találmány szerinti előállításának egyes lépéseit az I. reakcióvázlaton mutatjuk be. Az első reakciólépésben a (III) képletű

7-amino-3-brom-metil-cef-3-em-S-oxid-4-karbonsav-terc-butyl-észtert egy (IV) általános képletű savval acilezzük. Az acilezés előtt célszerű a (IV) képletű sav aminocsoportját egy később könnyen eltávolítható védőcsoporttal védeni. Ilyen csoportok lehetnek a szerves szintéziseknél általában használt amino-védőcsoportok; különösképpen alkalmas a tritilcsoport.

Az acilezési reakció kivitelezéséhez szükség van a (IV) képletű vegyület karboxilcsoportjának aktiválására. Ezt célszerűen — például egy karbodiimiddel, így diciklohexil-karbodiimiddel történő — anhidridképzés útján biztosíthatjuk.

Az aktiválási reakciót alkalmas szerves oldószerben, így például tetrahydro-furanban végezzük 0° és 50 °C közötti hőmérsékleten, célszerűen szobahőmérsékleten. Az aktiválási reakció katalizálásának egy lehetséges módja valamely hidroxilszármazék, így például 1-hidroxibenzotriazol hozzáadása a reakcióelegyhez.

Az acilező reagens így készült oldatát, amelyből a képződött diciklohexil-karbamidot szűréssel eltávolítottuk, a (III) képletű vegyületek — például dimetil-formamiddal készített — oldatához adjuk. A reagens elegyítését fordított sorrendben is végezhetjük.

A (III) és a (IV) képletű vegyület reakciójával előállított (V) képletű vegyület valamely R₆—SH általános képletű, R₆ helyében célszerűen heterociklusos csoportot tartalmazó tiolvegyülettel reagáltatva a (VII) általános képletű vegyülethez jutunk. A reakciót úgy végezzük, hogy a két reagenst valamely alkalmas oldószerben, így dimetil-formamidban vagy N,N-dimetil-acetamidban, közvetlenül reagáltatjuk egymással. A reakciót 0° és 50 °C között, célszerűen szobahőmérsékleten játszhatjuk le valamilyen bázis, így például trietil-amin vagy kálium-hidrogén-karbonát jelenlétében

A (VII) képletű reakcióterméket úgy különítjük el, hogy a reakcióelegyet vízzel felhígítjuk. A kivált anyagot ezután a szokásos módon — elsősorban szilikagéllel töltött oszlopon végzett kromatografálással — tisztítjuk.

A fenti reakcióban szereplő tiolvegyületet nátrium-sójjával is helyettesíthetjük. Ez esetben ugyanazokat az oldószereket használjuk, de a bázist elhagyjuk.

Végül a (II) képletű végtermékhez jutva, utoljára egyidejűleg eltávolítjuk az amino- és a karboxilcsoportok védőcsoportjait. Ezt önmagában ismert módon végezhetjük, például úgy, hogy savas közegben, valamely ásványi vagy szerves savval hidrolízist hajtunk végre. Alkalmas savakra példaként megemlíthetjük a sósav/hangyasav elegyet és a trifluor-ecetsavat.

Ami a találmány szerinti eljárás kiinduló anyagait illeti, mind a (III) mind a (IV) képletű vegyületek, úgyszintén azok a származékaik, amelyeknek aminocsoportját védőcsoport köti le, ismertek.

A találmány szerinti vegyületek szín- és anti-izomerjeit a reagens alkalmas megválasztásával kaphatjuk meg.

A találmány szerinti megoldást az alább következő példák szemléltetik.

A találmány szerinti vegyületek — amint ez a vegyületesádban általános jelenség — nem rendelkeznek határozott olvadásponttal, hanem csupán bomlási hőmérsékletük van, ami nem alkalmas a jellemzésükre.

Ezért a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket a 60 MHz frekvencián felvett magmágneses rezonancia spektrumuk segítségével jellemezzük.

Az alkalmazott belső standard: hexametil-diszil oxán.

A következő rövidítéseket használjuk:

- S : szingulett állapot
 — D : dublett állapot
 — T : triplett állapot
 — Q : kvadruplett állapot
 — D of D : dublettek dublettje
 — S. e. : megnagyobbodott szingulett
 — M : multiplétt állapot
 — AB : AB-rendszer
 — J : kapcsolási állandó

Ezen túlmenően elemvizéseket végeztünk mikrométerben valamennyi előállított vegyületre nézve, és az eredményeket a vonatkozó tapasztalati képletekkel összhangban levőnek találtuk.

1. példa

7-[-2-(2-Amino-4-tiazolil)-2-(-2-karboxi-2-propiloximino)-acetamido]-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il-tio-

metil)-cef-3-em-4-karbonsav-S-oxid, szín-izomer (CM 40 765 kódszámú vegyület) előállítása (II): $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$; $A = \text{H}$; $R_3 = 3-(1\text{H}-1,2,4\text{-triazolil})$

a) lépés: 7-[2-(2-Tritil-amino-4-tiazolil)-2-(2-terc-butoxi-karbonil-2-propil-oximino)-acetamido]-3-brom-metil-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butil-észter-S-oxid, szín-izomer (köztitermek) előállítása

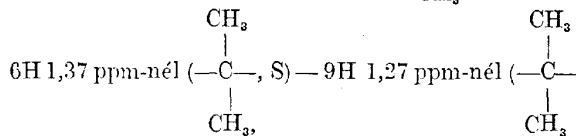
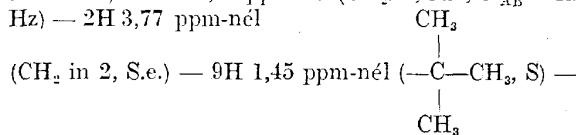
(V): $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$

5 g 7-amino-3-brom-metil-cef-3-em-4-karbonsav-S-oxid-terc-butil-észter-hidroklorid 90 ml diklór-metánal készült oldatához 1,72 ml tritil-amint, 7,57 g 2-(2-tritil-amino-4-tiazolil)-2-(2-terc-butoxi-karbonil-2-propil-oximino)-ecetsavat, 2,84 g diciklohexil-karbodiimidet és 0,1 g 1-hidroxi-benzotriazol adunk.

Az elegyet 15 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd a képződött diciklohexil-karbamidot leszűrjük.

Az oldószer elpárologtatása után kapott maradékot 250 g szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk. Hexán/etil-acetát 50/50 térfogatú elegyével végezve az eluciót 4,3 g cím szerinti vegyületet (1/a) kapunk.

MMR-spektrum (DMSO- d_6 -os oldat): 1H 8,70 ppm-nél (NH-Trit, S) — 1H 8,07 ppm-nél (NH-CO, D, $J = 9$ Hz) — 15H 7,25 ppm-nél (H trit, S) — 1H 6,72 ppm-nél (H tiazol, S) — 1H 5,88 ppm-nél (H₇, D of D, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 4$ Hz) — 1H 4,96 ppm-nél (H₆, D, $J = 4$ Hz) — 2H 4,50 ppm-nél (CH₂Br, AB, $J_{AB} = 12$ Hz) — 2H 3,77 ppm-nél



(CH₃, S).

b) lépés: 7-(2-Tritil-amino-4-tiazolil)-2-(2-terc-butoxi-karbonil-2-propil-oximino)-acetamido]-3-(1H-, 1,2,4-triazol-3-il-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butil-észter-S-oxid, szín-izomer előállítása

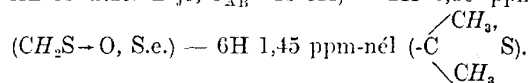
(VII): $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = 3-(1\text{H}-1,2,4\text{-triazolil})$

A fenti eljárással előállított brómszármazékból 2,8 g-ot 20 ml N,N-dimetil-acetamidban feloldunk. Ehhez az oldathoz 0,308 g 3-merkaptó-1H-1,2,4-triazol adunk majd 0,4 ml tritil-aminnal elegyítjük. 3 órás szobahőmérsékleten végrehajtott keverés után az oldószeret vákuum segítségével elpárologtatjuk; a maradékot 80 ml diklór-metánban oldjuk fel. Az oldatot 120 g szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetátot alkalmazva; 2,3 g címszerinti vegyületet (1b) kapunk.

c) lépés: A CM 40 765 kódszámú vegyület előállítása 1,06 g 1/b példa szerint előállított terméket 10 ml trifluor-ecetsavban feloldunk és az oldatot szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Az oldatot vákuumban 5–6 ml térfogatra besűrítjük, majd 200 ml vízmentes éter hozzáadásával csapadékot választunk le. A csapadékot leszivatjuk éterrel öblítjük és megszáritjuk. Ezt a műveletet megégyyszer megismételjük. Ily módon 0,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

MMR-spektrum: 5H 9 és 10,5 ppm között (NH

triazol, NH₂, 2 COOH, S.e.) — 2 H 8,40 ppm-nél (NHCO, H triazol, M) — 1H 6,87 ppm-nél (H tiazol, S) — 1H 5,97 ppm-nél (H₇, M) — 1H 4,92 ppm-nél (H₆, D, $J = 4$ Hz) — 1H 4,5 ppm-nél (CH₂S, AB rendszer A-ja, $J_{AB} = 13$ Hz) — 1H 4,30 ppm-nél (CH₂S, AB rendszer B-je, $J_{AB} = 13$ Hz) — 2H 3,80 ppm-nél



2. példa

7-[2-(2-Amino-4-tiazolil)-2-(2-karboxi-2-propil-oximino)-acetamido]-3-(2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-S-oxid, szín-izomer (CM 40 803) előállítása

(II): $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$; $A = \text{H}$; $R_3 = 3-(5\text{-amino-1,3,4-tiadiazol-5-il})$

a) lépés: 7-[2-(2-Tritil-amino-4-tiazolil)-2-(2-terc-butoxi-karbonil-oximino)-acetamido]-3-(2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butyl-észter, szín-izomer előállítása

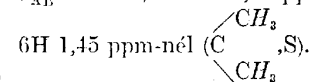
(VII): $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = 5-(2\text{-amino-1,3,4-tiadiazol-5-il})$

1 g az 1/a példa szerint előállított brómszármazék 0,18 g 2-amino-5-merkaptó-1,3,4-tiadiazol és 0,12 g kálium-hidrogén-karbonát keveréket 10 ml dimetilformamidban 16 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószeret vákuum segítségével elpárologtatjuk, a maradékot diklór-metánban oldjuk. Az oldatot előbb vízzel, azután telített nátriumklorid-oldattal kirázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldatot 5 ml térfogatra pároljuk be. Az így kapott betöményített oldatot 25 g szilikagélt tartalmazó kromatográfias oszlopra visszük. Etil-acetát/hexán 90/10 térfogatú elegyével eluálva az oszlopot 1 g cím szerinti terméket kapunk.

b) lépés: A CM 40 803 kódszámú vegyület előállítása

A 2/a példában leírt eljárással kapott termékből 0,55 g-ot 6 ml trifluor-ecetsavban feloldunk és az oldatot 20 °C-on 45 percig keverjük. Ezután az oldatot mintegy 3 ml térfogatra sűrítjük be vákuum alkalmazásával, majd éter hozzáadásával a cím szerinti vegyületet kicsapjuk az oldatból. A csapadékot leszivatjuk, foszfor-pentoxid fölött szárítjuk. 0,39 g cím szerinti vegyületet kapunk.

MMR-spektrum: 1H 8,5 ppm-nél (NHCO, D, $J = 9$ Hz) — 6H 6,5 és 8,5 ppm között (2 NH₂, 2 COOH, M) — 1H 6,90 ppm-nél (H tiazol, S) — 1H 5,97 ppm-nél (H₇, M) — 1H 4,96 ppm-nél (H₆, D, $J = 4$ Hz) — 1H 4,45 ppm-nél (CH₂S, AB-rendszer A-ja, $J_{AB} = 13$ Hz) — 1H 3,90 ppm-nél (CH₂S, az AB-rendszer B-je, $J_{AB} = 13$ Hz) — 2H 3,85 ppm-nél (CH₂S → O, S.e.) —



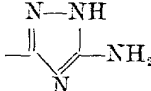
3–5. példa

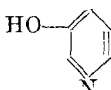
Az 1/a példa címében szereplő brómszármazékból kiindulva, a 2/a példa eljárását követve, az alkalmazott reagens tiolvegyületet változtatva és a védőcsoportok eltávolítását a 2/b példa szerint végezve az 1. táblázatban feltüntetett különböző, (II) általános képletű vegyületeket nyerjük.

1. táblázat

Az előállított (II) általános képletű vegyületek fizikai jellemzői

Példa-szám	A vegyület kódszáma	R ₃	MMR-spektrum
3	40.804	N-N	1 H 8,40 ppm-nél (NHCO, D, J=9 Hz) — 4 H 8,5 és 10 ppm között (NH ₂ , 2 COOH) — 1 H 6,83 ppm-nél (H tiazol, S) — 1 H 5,96 ppm-nél (H ₇ , D of D, J ₁ =9 Hz, J ₂ =4 Hz) — 1 H 4,93 ppm-nél (H ₆ , D, J=4 Hz) — 1 H 4,60 ppm-nél (CH ₂ S, AB A-ja, J _{AB} =13 Hz) — 1 H 4,05 ppm-nél (CH ₂ S, AB B-je, J _{AB} =13 Hz) — 2 H 3,81 ppm-nél (CH ₂ S → O, S. e.) — 6 H 1,42 ppm-nél $\begin{pmatrix} CH_3 \\ \\ (-C \\ \\ CH_3 \end{pmatrix}$, S).

4	40.805		7 H 8 és 10 ppm között (NH triazol, 2 NH ₂ , 2 COOH, S. e.) — 1 H 8,45 ppm-nél (NHCO, D, J=9 Hz) — 1 H 6,85 ppm-nél (H tiazol, S) — 1 H 5,97 ppm-nél (H ₇ , D of D, J ₁ =9 Hz, J ₂ =4 Hz) — 1 H 4,95 ppm-nél (H ₆ , D, J=4 Hz) — 1 H 4,30 ppm-nél (CH ₂ S, AB A-ja, J _{AB} =13 Hz) — 1 H 3,90 ppm-nél (CH ₂ S, AB B-je, J _{AB} =13 Hz) — 2 H 3,85 ppm-nél (CH ₂ S → O, S. e.) — 6 H 1,45 ppm-nél $\begin{pmatrix} CH_3 \\ \\ (-C \\ \\ CH_3 \end{pmatrix}$, S).
---	--------	--	--

5	40.953		5 H 9,0 ppm-nél (2 COOH, NH ₂ , OH, M) — 1 H 8,43 ppm-nél (NHCO, D, J=9 Hz) — 1 H 7,87 ppm-nél (H ₆ piridin, M) — 3 H 6,95 ppm-nél (H ₄ és H ₅ piridin, H tiazol, M) — 1 H 5,95 ppm-nél (H ₇ , D of D, J ₁ =9 Hz, J ₂ =5 Hz) — 1 H 4,95 ppm-nél (H ₆ , D, J=5 Hz) — 1 H 4,60 ppm-nél (CH ₂ S, AB A-ja, J _{AB} =13 Hz) — 3 H 3,80 ppm-nél (CH ₂ S →
---	--------	---	---

Példa-szám	A vegyület kódszáma	R ₃	MMR-spektrum
5			O és CH ₂ S, AB B-je, M) — 6 H 1,45 ppm-nél $\begin{pmatrix} CH_3 \\ \\ (-C \\ \\ CH_3 \end{pmatrix}$, S).

6. példa

- 7-[2-(2-Amino-4-tiazolil)-2-(1-karboxi-ciklobutil-oximino)-acetamido]-3-(3-hidroxi-2-piridil-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-S-oxid, szín-izomer (CM 41 546) előállítása
R₁+R₂=(CH₂)₃; R₃=3-hidroxi-2-piridil; A=H
- a) lépés: 7-[2-(2-Tritil-amino-4-tiazolil)-2-(1-terc-butoxi-karbonil-1-ciklobutil-oximino)-acetamido]-3-bróm-metil-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butyl-észter-S-oxid, szín-izomer előállítása
(V) R₁+R₂=(CH₂)₃-
- 4,4 g 7-amino-3-bróm-metil-cef-3-em-S-oxid-4-karbonsav-terc-butyl-észter-hidroklorid 70 ml vízmentes diklór-metánnal készített oldatához nitrogénatmoszférában 0,5 ml trietil-amint, 5,1 g 2-(2-tritil-amino-4-tiazolil)-2-(1-terc-butoxi-karbonil-1-ciklobutil-oximino)-ecetsavat (szín-izomert), 2,4 g diciklohexil-karbodiimidet és 0,1 g 1-hidroxi-benzotriazol adunk. Az elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük majd a képződött diciklohexil-karbamidot leszűrjük és az oldatot vákuumban 20 ml térfogatra besűrítjük.
- Az így kapott oldatot 150 g szilikagélt tartalmazó oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként hexán/etil-acetát 40/60 térfogatarányú elegyét használva 4,8 g címszerinti vegyülethez jutunk az oldószer elpárologtatása után.
- MMR-spektrum: 1 H 7,90 ppm-nél (NHCO, D, J=9 Hz) — 15 H 7,26 ppm-nél (aromás H, S) — 1 H 6,97 ppm-nél (NH-tritil, S. e.) — 1 H 6,65 ppm-nél (H tiazol, S) — 1 H 6,18 ppm-nél (H₇, D D-je, J₁=9 Hz, J₂=4,5 Hz) — 2 H 3,4 ppm-nél (CH₂S → O, S. e.) — 6 H 1,5 és 2,6 ppm-között (ciklobutil, M) — 9 H 1,46 ppm-nél

45	$\begin{pmatrix} CH_3 \\ \\ (=CH_2 \\ \\ COOH \\ \\ CH_3 \end{pmatrix}$, S) 9 H 1,36 ppm-nél $\begin{pmatrix} CH_3 \\ \\ COOH \\ \\ CH_3 \end{pmatrix}$ (□ COOH — CH ₂ , S).
----	--

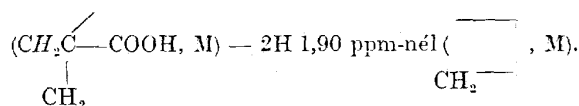
- 50 b) lépés: 7[2-(2-Tritil-amino-4-tiazolil)-2-(1-terc-butoxi-karbonil-1-ciklobutil-oximino)-acetamido]-3-(3-hidroxi-2-piridinil-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-terc-butyl-észter-S-oxid, szín-izomer előállítása
- 55 0,164 g 3-hidroxi-2-merkaptó-piridint 6 ml dimetil-formamidban feloldunk, és az oldathoz 0,128 g kálium-hidrogén-karbonátot majd 1 g fenti eljárással nyert brómszármazékot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, azután 50 ml jeges vízre öntjük. A kivált csapadékot leszivatjuk és vízzel mossuk. A szűrőn maradt szilárd anyagot újra oldjuk diklór-metánban, az oldatot magnézium-szulfáttal vizeletenítjük majd 5 ml térfogatra bepároljuk. Az így kapott oldatot 20 g szilikagéllal töltött oszlopon kromatog-

rafáljuk. Hexán/etil-acetát 40/60 tf arányú elegyével eluálva az oszlopot 0,85 g cím szerinti vegyületet kapunk.

c) lépés: A CM 41 646 kódszámú vegyület előállítás

A b) lépésben kapott termékből 0,8 g-ot 8 ml trifluor-ecetsavban oldunk fel és az oldatot 45 percig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután vákuum segítségével szárazra bepároljuk és a bepárlási maradékot éterrel vesszük fel. A kiváló szilárd anyagról a folyadékot leszívjuk és vákuumban foszfor-pentoxid jelenlétében megszáritjuk. 0,5 g kívánt terméket kapunk.

M.M.R.-színkép: 1H 10,40 ppm-nél (OH, S, e.) — 1H 8,70 ppm-nél (NHCO, D, J=8 Hz) — 1H 7,80 ppm-nél (H₆, piridin, D, J=5 Hz) — 2H 7,10 ppm-nél (NH₂, S, e.) — 2 H 6,95 ppm-nél (H₄, és H₅, pridin, M) — 1H 6,80 ppm-nél (H tiazol, S) — 1H 5,90 ppm-nél (H₂, D D-je, J₁=8 Hz, J₂=5 Hz) — 1H 4,95 ppm-nél (H₂, D, J=5 Hz) — 1H 4,65 ppm-nél (CH₂S, D, J=14 Hz) — 3H 3,80 ppm-nél (CH₂S - O és CH₂S, M) — 4H 2,40 ppm-nél



Az előállított (II) általános képletű vegyületek farmakológiai tulajdonságait — különösképpen bakteriosztatikus hatásukat — vizsgálat tárgyává tettük.

Az in vitro bakteriosztatikus hatást szilárd közegben, a hígítási módszerrel mértük. Az eredményeket ábrázolva meghatároztuk a gátló, minimális hatóanyagkoncentrációk értékeit (MIC; mikrogramm/milliliter) a különböző Enterobacteria és Pseudomonas törzsekre vonatkoztatva.

Összehasonlítás kedvéért közöljük azokat az eredményeket is, amelyeket a találmány szerinti vegyületekhez hasonló, a technika állásához tartozó (lásd a 866 038 számú belga szabadalmi leírást) két vegyülettel kaptunk. Ezek a következők voltak:

A-vegyület

7- [2-(2-amino-4-tiazolil-2-karboxi-metoxi-imino-acetamido)-3-(2-piridil-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-S-oxid, szín-izomer;

B-vegyület

7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetamido]-3-(1,2,4-triazol-3-il-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-S-oxid, szín-izomer.

Az eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be. Az eredmények tanúsága szerint a találmány szerinti vegyületek érdekes hatással vannak azokra a mikroba-törzsekre, amelyek rendszerint alig érzékenyek a cefalosporinok családjába tartozó antibiotikumokra, nevezetesen az Enterobacteria és a Pseudomonas törzsbeli mikrobákra. A referenciavegyületként használt A- és B-vegyülethez képest a (II) képletű vegyületek meglepő aktivitással rendelkeznek a Pseudomonas-okkal szemben, jó hatásúak az Enterobacter-okkal szemben, ugyanakkor aktivitásuk legalábbis egyenlő a referenciavegyületekével a Proteus, Serratia és Escherichia coli törzsekkel szemben.

Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületek az állatkísérletek során semmiféle toxicitást nem mutattak.

A találmány szerinti vegyületek ennélfogva antibiotikumokként felhasználhatók humán- vagy állatgyógyászati célokra. A vegyületek különféle bakteriális fertőzések esetén alkalmazhatók.

5 A találmány szerinti gyógyszerkészítmények a (II) képletű vegyületeket sav formában vagy — ha oldhatóságuk nem kielégítő — só formájában is tartalmazhatják.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények lehetnek szilárd vagy folyékony halmazállapotúak, így például tabletták, kapszulák, granulátumok, kenőcsök, krémek, gélek vagy injekciós készítmények. A dozírálás a fertőzés típusától, súlyosságától és az alkalmazás módjától függően jelentősen különbözhet. A napi dózis felnőtteknek többnyire 0,250 g és 4 g között van — ha a gyógyszerbevitel injekciós formájában történik.

Példa kedvéért közöljük egy találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény (injekciós-ampulla) összetételét:

20 CM 40 953 1 g
Aqua dest. ad inj. 5 ml
Nátrium-karbonát qs pH=6,5.

2. táblázat

Különböző találmány szerinti vegyületek bakteriosztatikus hatása az egyes mikrobafajtákkal szemben (gátlást kiváltó minimális koncentrációk; μgml^{-1})

30 A vizsgált vegyület jele	40765	40803	40804	40805	40853	41046	A	B
35 Törzs								
Pseudomonas								
40 RL 112	4	4	8	4	8	16	256	512
Pseudomonas								
8203	8	4	8	4	16	16	256	256
Pseudomonas								
526	8	4	8	4	16	16	>256	512
45 Pseudomonas								
A 22 IP	8	8	8	8	16	32	>256	512
Pseudomonas								
103 IFE	8	4	8	8	16	16	>256	256
Proteus								
50 1510	0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	—	0,25	0,25
Serratia								
RL 72	4	1	4	4	8	8	32	8
Enterobacter								
55 P 99	8	2	4	2	8	—	16	32

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (II) általános képletű cefem-karbonsavszármazékok előállítására, ahol a képletben R₁ és R₂ jelentése egyaránt metilesoport, vagy R₁ és R₂ együttes jelentése 1,3-propilénsoport; R₃ jelentése a), b) vagy c) képletű heterociklusos csoport, amelyben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy aminos csoport,
 R_2 jelentése amino- vagy merkaptos csoport;
 A jelentése hidrogénatom

azzal jellemezve, hogy a (III) képletű 7-amino-3-bróm-metil-cef-3-em-S-oxid-4-karbonsav-tere-butil-észtert egy (IV) általános képletű savval vagy e vegyület reakcióképes származékával, célszerűen anhidridjével — a képletben R_1 és R_2 jelentése a tárgyi kör szerinti és Tr jelentése védőcsoport, célszerűen tritilesoprot — oldószeres közegben — célszerűen dimetil-formamidban — acilezzük, majd a kapott terméket valamely R_3SH képletű tiollal egy oldószerben — célszerűen dimetil-formamidban — 0° és $50^\circ C$ közötti hőmérsékleten, előnyösen valamilyen lúgos kémhatást biztosító vegyület jelenlétében reagáltatjuk, majd ezt követően az amino- és a karboxilcsoportokon levő védőcsoportokat ismert módszerrel, célszerűen hidrolízissel eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás egy (II) általános

képletű cefem-karbonsav előállítására, amelynek képletében

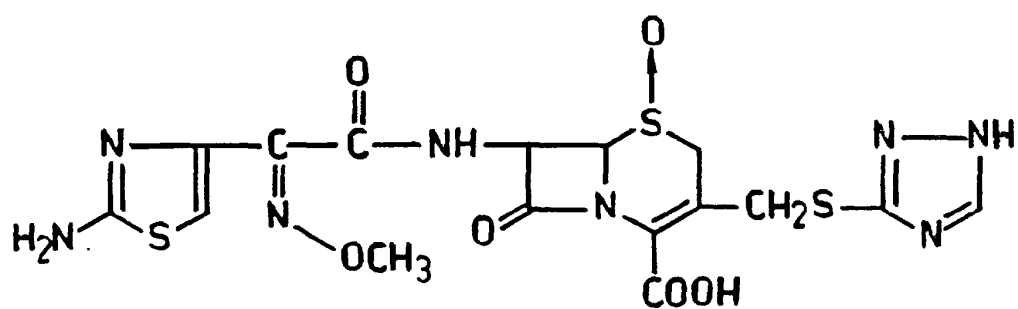
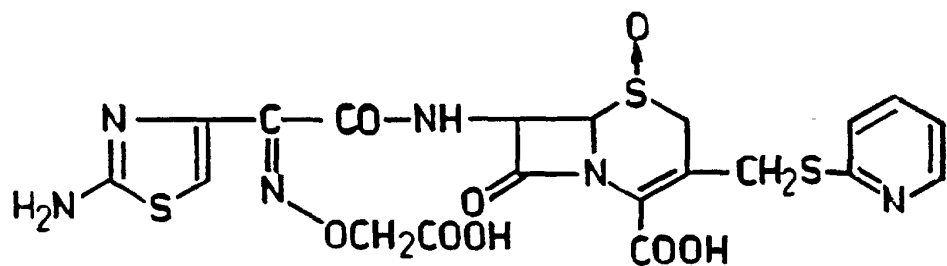
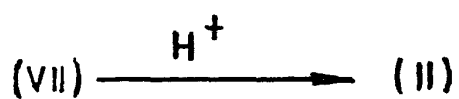
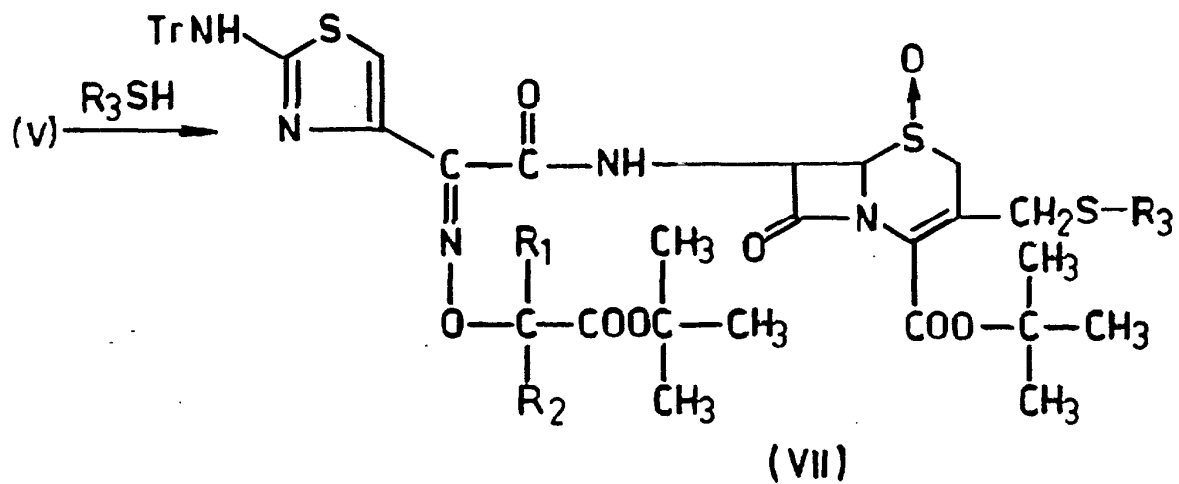
R_1 és R_2 jelentése egyaránt metilcsoport,
 A jelentése hidrogénatom és
 5 R_3 jelentése az 1. igénypontban megadott heterociklusos csoport,

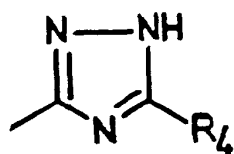
azzal jellemezve, hogy kiindulási savként olyan (IV) általános képletű savat, amelynek képletében R_1 és R_2 jelentése a tárgyi körben megadott és Tr jelentése az 1. igénypontban megadott és tiolként olyan R_3SH általános képletű tiolt, melynek képletében R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, alkalmazunk.

3. Eljárás antibakteriális hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy 15 valamely az 1. igénypont szerint előállított cefem-karbonsav-származékot gyógyászatilag megfelelő segéd- és/vagy hordozóanyagokkal keverünk össze és önmagában ismert eljárással gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

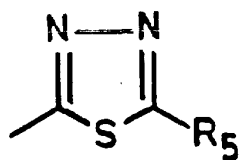
3 db rajz 11 képlettel

2. reakcióvázlat

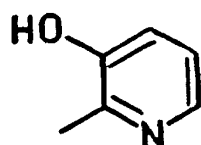




(a)



(b)



(c)