ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199293
(11) (B2)

(51) Int. Cl.[3]
C 07 D 501/60 //
A 61 K 31/545

(22) Přihlášeno 03 03 77
(21) (PV 2297-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 03 03 76
(23485) Japonsko

(40) Zveřejněno 17 09 79

(45) Vydáno 15 06 83

(72)
Autor vynálezu YAMADA HIROTADA, NAKAGOME TAKENARI a KOMATSU TOSHIAKI, HYOGO (Japonsko)

(73)
Majitel patentu SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, OSAKA (Japonsko)

(54) Způsob výroby 7-(N-acylamino-α-aryl- nebo thienylacetamido)-3--(heterocyklothiomethyl)-3-cefem-4-karboxylových kyselin

1

Vynález se týká způsobu výroby nových cefalosporinů, kterých je možno užít jako účinných látek zejména proti rodu Pseudomonas, jinak mají tyto látky obvykle široké spektrum účinnosti.

Je známo, že cefalosporinové sloučeniny, například cefalotin a cefazolin jsou velmi účinné proti širokému spektru grampozitivních i gramnegativních bakterií.

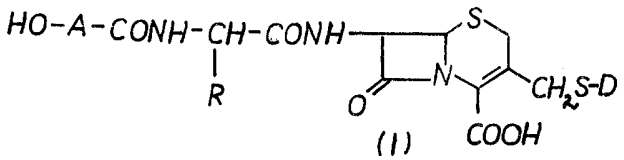
Tyto látky však nemají žádný účinek proti infekcím, způsobeným Pseudomonas aeruginosa, jichž v poslední době stále přibývá a které je často velmi obtížné léčit. Cefalosporinové látky, účinné proti Pseudomonas aeruginosa nejsou dosud dostupné.

Nyní bylo zjištěno, že určité deriváty cefalosporinů se stejně širokým spektrem jako ostatní látky tohoto typu a jejich farmaceuticky přijatelné soli mají účinek také proti Pseudomonas aeruginosa a je možno je užít k prevenci i léčbě onemocnění, způsobených uvedeným mikroorganismem.

2

Tyto deriváty mají vysokou účinnost i proti dalším mikroorganismům, proti kterým jsou běžné cefalosporiny málo účinné. Jde tedy o vysokou účinnost proti Pseudomonas aeruginosa, indolpozitivní Proteus, Serratia, Enterobacter aerogenus a na cefaloridin resistentní Escherichia coli.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nových cefalosporinů obecného vzorce I



(I)

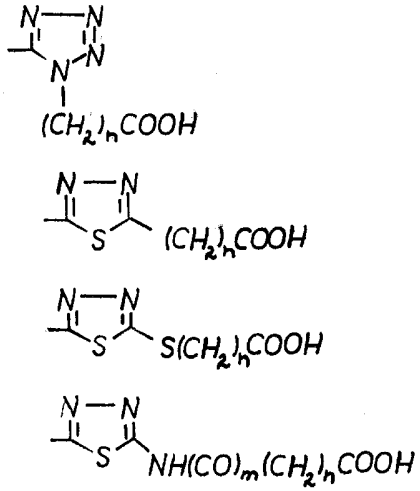
kde

A znamená polycyklický heteroaromatický kruh s obsahem alespoň jednoho atomu dusíku jako heteroatomu, vybraný ze skupiny naftyridinový, pyridopyrimidinový nebo pyrazolopyridinový kruh, přičemž každý z těchto kruhů je popřípadě substituován substituentem vybraným ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylthioskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

R znamená fenylový zbytek, popřípadě

substituovaný 1 nebo 2 substituenty ze skupiny hydroxylová skupina, aminoskupina, hydroxymethylová skupina, ureidoskupina, atom halogenu nebo thienylová skupina a

D znamená některou ze skupin vzorce



kde

m a n znamenají celá čísla 0 až 3,

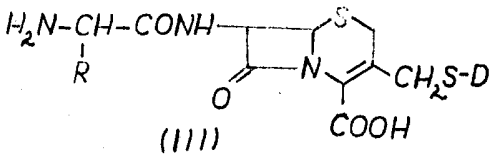
jakož i netoxických, z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II

HO—A—COOH (II),

kde

A má shora uvedený význam nebo její reaktivní derivát

se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde

R a D mají shora uvedený význam,

nebo se solí nebo funkčním derivátem této sloučeniny a vzniklá sloučenina se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Reakci je možno provádět v rozpouštědle, například v polárních rozpouštědlech, jako jsou

dichlormetan,
chloroform,
aceton,
tetrahydrofuran,
dioxan,
acetonitril,
methylisobutylketon,
ethylalkohol,
dimethylformamid,
dimethylacetamid,
dimethylsulfoxid,
nitromethan,
hexamethylfosfortriamid,
sulfolan apod.

Z nepolárních rozpouštědel jde o benzen, toluen, petrolether, n-hexan apod. Je možno užít také směsí těchto rozpouštědel mezi sebou nebo jejich směsí s vodou.

Reaktivní deriváty sloučeniny obecného vzorce II jsou deriváty karboxylové skupiny, například halogeny, anhydrid, azolid, aktivní ester, azid apod. Příkladem těchto derivátů mohou tedy být smíšené anhydridy nebo symetrické anhydridy s kyselinami například s

kyselinou dialkylfosforečnou,
fenylfosforečnou,
difenylfosforečnou,
dibenzylfosforečnou

dále jsou to

halogenované kyseliny fosforečné,
dialkylfosforité,
sírová,
methansulfonová,
toluensulfonová,
naftalensulfonová,

dále jde o alkylkarbonáty, alifatické karboxylové kyseliny, například kyseliny pivalovou, pentanovou, isopentanovou, 2-ethylbutanovou, o azolidy s imidazolem substituovaným imidazolem, dimethylpyrazolem, triazolem apod. a o aktivní estery, jako jsou

kyanomethylester,
methoxymethylester,
vinylester,
propargylester,
p-nitrofenylester,
2,4-dinitrofenylester,
trichlorfenylester,
pentachlorfenylester,
methansulfonylester,
fenylazofenylester,
fenylthiofenylester,
p-nitrofenylthioester,
p-kresolthioester,
karboxymethylthioester,
pyranylester,
pyridylester,
piperidylester,
8-chinolylthioester,

a estery

N,N'-dimethylhydroxylaminu,
1-hydroxy-2-(1H)-pyridonu,
N-hydroxysukcinimidu nebo
N-hydroxyftalimidu.

V případě, že se užijí sloučeniny obecného vzorce II ve formě volné kyseliny nebo její soli, je výhodné provádět reakci za přítomnosti činidel, která ji usnadňují. Těmito činidly jsou například

N,N'-dicyklohexylkarbodiimid,
N-cyklohexyl-N-morfolinethylkarbodiimid,
N-cyklohexyl-N-(4-diethylaminocyklohexyl)karbodiimid,
N,N'-diethylkarbodiimid,

N,N'-diisopropylkarbodiimid,
N-ethyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid,
N,N'-karbonyldi(2-methylimidazol),
pentamethylenketen-N-cyklohexylimin,
difenylketen-N-cyklohexylimin,
alkoxyacetyleny,
1-alkoxy-1-chlorethyleny,
trialkylfosfity,
polyfosforečné kyseliny ve formě ethylesteru,
isopropylester kyseliny polyfosforečné,
oxychlorid fosforečný,
oxalylchlorid,
trifenylfosfin,
diethylfosfonylazid,
difenylfosfonylazid,
2-ethyl-7-hydroxybenzisoxazoliové soli,
2-ethyl-5-(m-sulfonyl)isoxazoliové vnitřní soli s hydroxidem,
(chlormethylen)dimethylamoniumchlorid apod.

Příkladem solí sloučenin obecného vzorce III jsou soli s alkalickým kovem nebo kovem alkalických zemin, například soli sodné, draselné, vápenaté apod., soli s organickými aminy jako trimethylaminem, triethylaminem, chinolinem, kolidinem apod. a s organickými sulfonovými kyselinami jako s kyselinou toluensulfonovou, naftalensulfonovou, tetralinsulfonovou, trifluoroctovou, chlorovodíkovou apod.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými antibakteriálními látkami a je možno jich užít jako přísad do krmiv pro hospodářská zvířata, léčiva pro drůbež a hospodářská zvířata i v lidském lékařství. Tyto látky jsou zvláště vhodné k léčbě infekčních onemocnění způsobených grampozitivními bakteriemi, jako jsou

Staphylococcus aureus,
Staphylococcus epidermidis,
staphylococcus piogenes,
Diplococcus pneumoniae,
Sarcina lutea,
Bacillus subtilis,
Clostridium perfringens a
Corynebacterium diphtheriae

a gramnegativními bakteriemi, jako jsou

Escherichia coli,
Neisseria gonorrhocae,
Salmonella typhi,
Klebsiella pneumoniae,
Shigella dysenteriae,
Shigella flexneri,
Shigella sonnei,
Enterobacter aerogenes,
Proteus mirabilis,
Proteus vulgaris,
Pseudomonas aeruginosa a
Serratia marcescens.

K tomuto účelu se sloučeniny podle vynálezu užívají jednotlivě nebo ve směsi spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly nebo spolu s dalšími účinnými látkami nitrosvalově nebo nitrožilně.

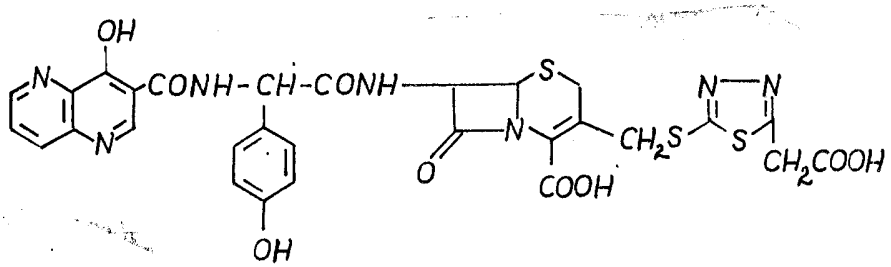
Dávka sloučenin obecného vzorce I závisí na hmotnosti, věku a podmínkách podání, na typu bakterie a na farmakologických vlastnostech zvolené látky. Obecně se při nitrosvalovém nebo nitrožilním podání sloučenin vzorce I užívá dávka 2 až 400 mg/kg tělesné hmotnosti a den, s výhodou 8 až 120 mg/kg tělesné hmotnosti a den v jednotlivé dávce nebo 1 až 5krát denně.

Pro nitrosvalové nebo nitrožilní podání se sloučeniny podle vynálezu užívají ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí s obsahem farmaceutického ředidla nebo nosiče jako je voda, fyziologický roztok, Ringerův roztok, glycerin, polyethylenglykol apod. Tyto farmaceutické přípravky mohou obsahovat ještě další pomocné látky, emulgátory, místní anestetika nebo soli pro úpravu osmotického tlaku. Sloučeniny podle vynálezu je také možno aplikovat místně ve formě mazání nebo krému na kůži nebo další orgány za účelem sterilizace nebo desinfekce.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady a srovnávacími příklady, které však nemají sloužit k omezení vynálezu. Není-li uvedeno jinak, jsou všechny dále uváděné díly, procenta a poměry hmotnostní.

Příklad 1

Výroba kyseliny 7-[D-α-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-α-p-hydroxyfenylacetamido]-3-(5-karboxymethyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové



1,23 g 7-[D-α-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-α-p-hydroxyfenylacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylátu sodíku, 0,20 g hydrogenuhličitanu sodného a 20 ml fosfátového pufru (pH 6,4) se zahřívá na 60 °C a po kapkách se přidá roztok 0,48 g kyseliny (5-merkapto-1,3,4-thiadiazol-2-yl)octové v 10 ml acetonu. Směs se nechá reagovat 15 hodin při téže teplotě, pak se zchladí a okyselí se 6 N kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se odfiltruje a promyje vodou a produkt se převede na sodnou sůl 2-ethylhexanoátem sodným.

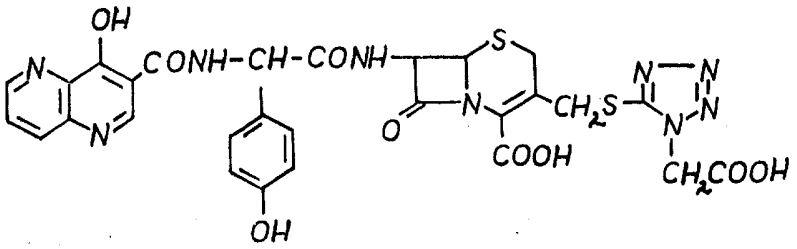
Absorpční spektrum v IČ světle: $\nu_{\text{nujol}}^{\text{cm}^{-1}}$ = 1770, 1650, 1610.

Antimikrobiální účinnost této látky:

Staphylococcus aureus 290P	0,78 μg/ml
Escherichia coli NIHJ	1,56 μg/ml
Klebsiella pneumoniae 602	1,56 μg/ml
Pseudomonas aeruginosa 104	3,13 μg/ml

Příklad 2

Výroba kyseliny 7-[D-α-(4-hydroxy-1,4-naftyridin-3-karboxamido)-α-p-hydroxyfenylacetamido]-3-(1-karboxymethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové



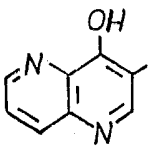
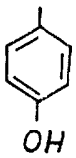
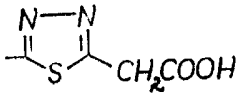
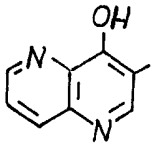
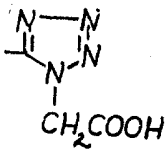
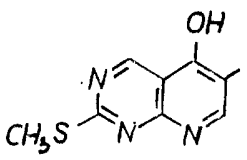
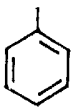
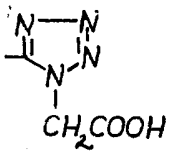
Produkt ve formě sodné soli se získá podle příkladu 1 při užití kyseliny 5-merkapto-1H-tetrazol-1-octové místo kyseliny (5-merkapto-1,3,4-thiadiazol-2-yl)octové.

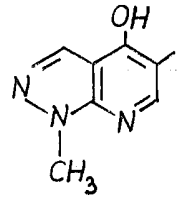
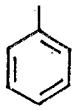
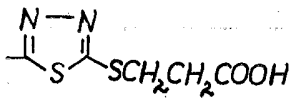
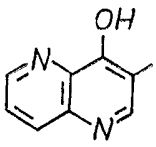
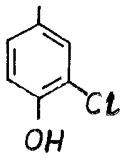
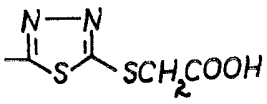
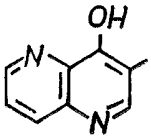
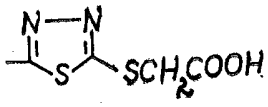
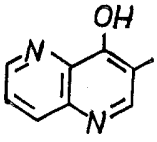
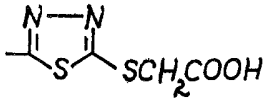
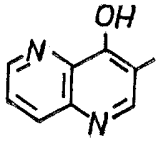
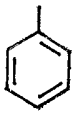
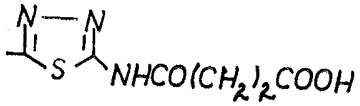
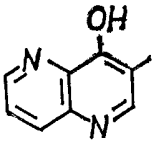
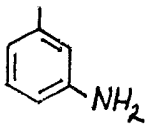
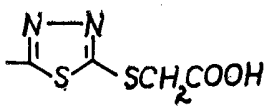
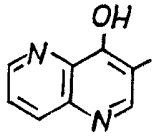
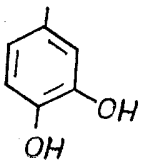
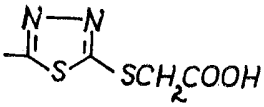
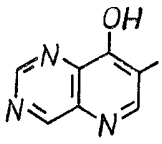
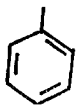
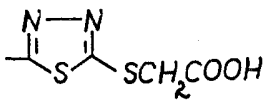
Absorpční spektrum v IČ světle: $\nu_{\text{nujol}}^{\text{cm}^{-1}}$ = 1765, 1655, 1610.

Antimikrobiální účinnost této látky:

Staphylococcus aureus 290P	0,78 μg/ml
Escherichia coli NIHJ	1,56 μg/ml
Klebsiella pneumoniae 602	1,56 μg/ml
Pseudomonas aeruginosa 104	3,13 μg/ml

Shora uvedeným způsobem je možno získat další sloučeniny, které jsou uvedeny v následující tabulce:

HO—A—	—R	—D	Teplota tání °C
			240 až 252
			237 až 246
			242 až 249

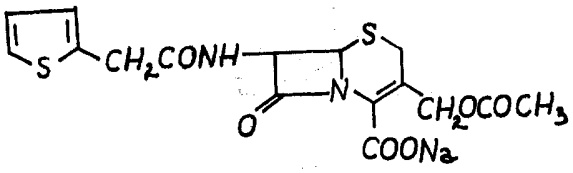
HO—A—	—R	—D	Teplota tání °C
			230 až 241
			242 až 252
			238 až 241
			245 až 253
			247—255
			239 až 248
			244 až 252
			232 až 241

Minimální inhibiční koncentrace sloučenin podle vynálezu jsou ve srovnání se známými látkami uvedeny v následující tabulce.

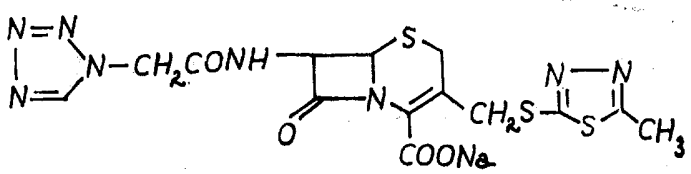
Minimální inhibiční koncentrace (μg/ml)

Mikroorganismus	Sloučenina podle vynálezu příklad 1	příklad 2	CET*	CEZ*
Staphylococcus aureus 209P	0,78	0,78	0,1	0,2
Escherichia coli NIHJ	1,56	1,56	12,5	1,56
Klebsiella pneumoniae 602	1,56	1,56	3,13	1,56
Pseudomonas aeruginosa 104	3,13	3,13	>200	>200

*CET (Cefalotin)

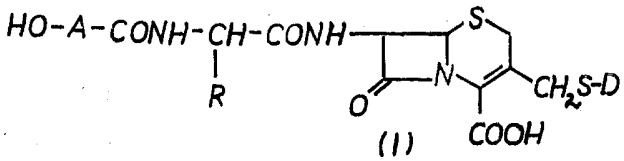


*CEZ (Cefazolin)



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 7-(N-acylamino-α-aryl- nebo thienylacetamido)-3-(heterocyklothio-methyl)-3-cefem-4-karboxylových kyselin obecného vzorce I



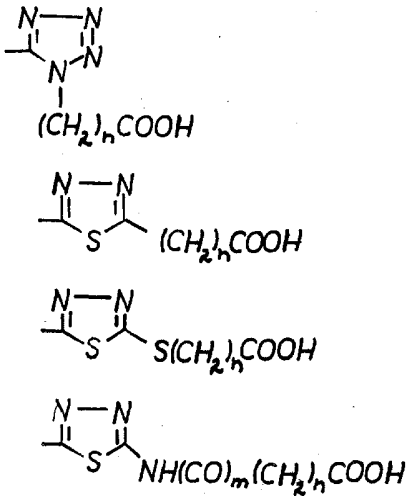
(I)

kde

A znamená polycyklický heteroaromatický kruh s obsahem alespoň jednoho atomu dusíku jako heteroatomu, vybraný ze skupiny naftyridinový, pyridopyrimidinový nebo pyrazolopyridinový kruh, přičemž každý z těchto kruhů je popřípadě substituován substituentem vybraným ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylthioskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

R znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny hydroxylová skupina, aminoskupina, hydroxymethylová skupina, ureidoskupina, atom halogenu nebo thienylová skupina a

D znamená některou ze skupin vzorce



kde

m a n znamenají celá čísla 0 až 3

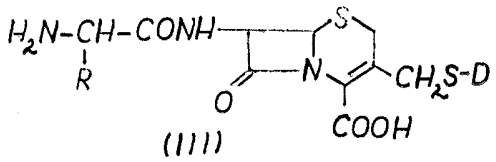
jakož i netoxických, z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II

HO—A—COOH , (II)

kde

A má shora uvedený význam

nebo její reaktivní derivát se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde

R a D mají shora uvedený význam,

nebo se solí nebo funkčním derivátem této sloučeniny a vzniklá sloučenina se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Severografia, n. p., závod 7, Most