



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199296

(11) (B2)

{22} Přihlášeno 03 03 77

{21} (PV 2300-78)

{32} {31} {33} Právo přednosti od 03 03 76
{23483} Japonsko

{40} Zveřejněno 17 09 79

{45} Vydáno 15 06 83

{51} Int. Cl.³
C 07 D 501/80 //
A 61 K 31/545

{72}

Autor vynálezu

YAMADA HIROTADA, NAKAGOME TAKENARI
a KOMATSU TOSHIKI, HYOGO (Japonsko)

{73}

Majitel patentu

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, OSAKA (Japonsko)

{54} Způsob výroby 7-(N-acylamino- α -aryl- nebo thienylacetamido)-3-(kondenzovaný heterocyklický thiomethyl)-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 gram pozitivních i gram negativních 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.

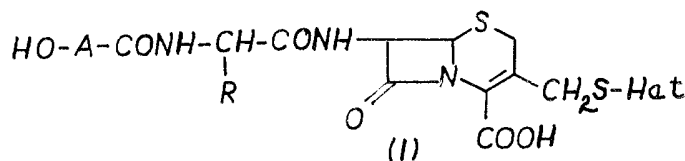
Nyní bylo zjištěno, že určité deriváty cefalosporinů se stejně širokým spektrem jako

2

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.

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

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby 7-(N-acylamino- α -aryl- nebo thienylacetamido)-3-(kondenzovaný heterocyklický thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylových kyselin obecného vzorce I



kde

A znamená monocyklický nebo polycyklický heteroaromatický zbytek s obsahem alespoň jednoho atomu dusíku jako heteroatomu vybraný ze skupiny naftiridin, pyri-

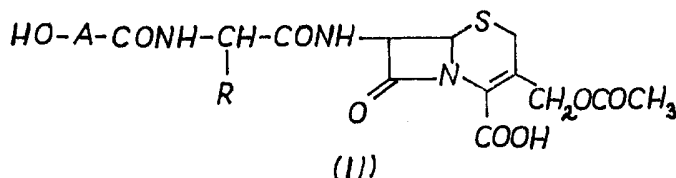
dopyrimidin, pyridin, pyrimidin, a pyridazin, přičemž tyto zbytky jsou popřípadě substituovány jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylthioskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

atom halogenu nebo alkanoyl o 2 až 4 atomech uhlíku,

R znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny hydroxylová skupina, aminoskupina nebo thienylová skupina a

Het znamená tetrazolopyridazinový zby-

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



kde

A a R mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III

HS—Het

(III),

kde

Het má shora uvedený význam.

Reakci je možno provádět například v inertním rozpouštědle jako je voda. Užití je možno také organická rozpouštědla jako aceton, acetonitril, methanol, ethanol, dimethylformamid apod., a to ve směsi s vodou nebo s vhodným pufrem. V případě, že se sloučeniny obecného vzorce II užijí ve formě volné karboxylové kyseliny, provádí se reakce s výhodou za přítomnosti zásady, například hydrogenuhličitanu sodného nebo triethylaminu. Reakce se obvykle provádí při teplotě 50 až 60 °C.

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 pyogenes*, *Diplococcus pneumoniae*, *Sarcina lutea*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium perfringens* a *Corynebacterium diphtheriae* a gramnegativními bakteriemi, jako jsou *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *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.

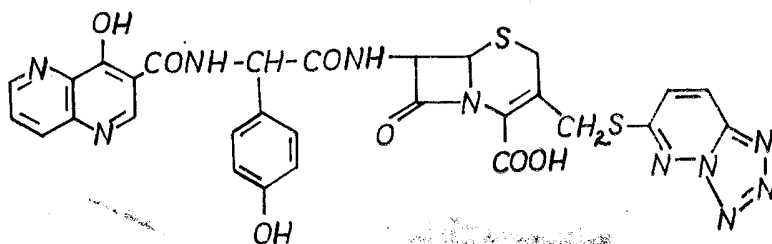
Dávka sloučenin obecného vzorce I závisí na věku, věku a podmínkách podání, na typu bakterie a na farmakologických vlastnostech zvolené látky. Obecně se při nitrosvalovém nebo nitrožilním podání sloučenin vzorce I užívá dávka 2 až 400 mg/kg tělesné hmotnosti a den, s výhodou 8 až 120 mg/kg tělesné hmotnosti 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-naftiridin-D-karboxamido)-α-p-hydroxyfenylacetamido]-3-(tetrazolo[4,5-b]pyridazin-6-yl-thiomethyl)-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 sodného, 0,20 g hydrogenuhlčitanu sodného a 20 ml fosfátového pufru (pH 6,4) se zahřívá na teplotu 60 °C a po kapkách se přidává roztok 0,416 g 6-merkaptotetrazolo[4,5-b]pyridazinu v 10 ml acetonu. Po skončeném přidávání se směs nechá reago-

vat 12 hodin a 20 minut při této teplotě. Takto získaný homogenní roztok se chladí ledem, čímž se vytvoří krystaly, které se odfiltrují, promyjí 95% ethanolem a suší kyslíčným fosforečným za sníženého tlaku, čímž se získá 0,38 g produktu ve formě sodné soli.

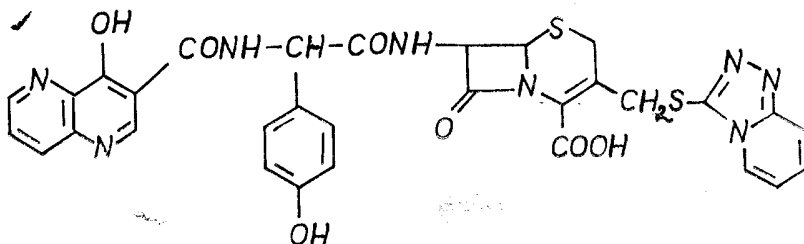
Teplota tání je 267 až 274 °C za rozkladu.

Absorpční spektrum v IČ světle: ν cm^{-1} nujol = 1770, 1650, 1610.

Příklad 2

Výroba kyseliny 7-[D- α (4-hydroxy-1,5-na-

ftyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxyfenylacetamido]-3-(pyrido[2,1-c]-s-triazol-3-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, 0,45 g hydrogenuhlčitanu sodného, 20 ml fosfátového pufru (pH 6,4), 0,906 g 3-merkaptopyrido[2,1-c]-s-triazolu a 20 ml acetonu se vloží do reaktoru a směs se nechá reagovat 23 hodiny při teplotě 60 °C za stá-

lého míchání. Pak se reakční směs zchladí a upraví na pH 3,2 až 3,6 pomocí 6 N kyseliny chlorovodíkové. Pak se směs míchá za chlazení ledem, krystalická sraženina se odfiltruje, promyje vodou a suší kyslíčným fosforečným za sníženého tlaku, čímž se získá 0,88 g výsledné látky.

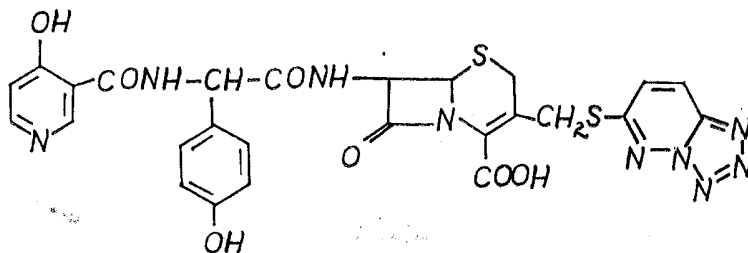
Teplota tání je 221 až 224 °C za rozkladu.

Absorpční spektrum v IČ světle: ν cm^{-1} nujol = 1760, 1655, 1610.

Příklad 3

Obdobným způsobem jako v příkladu 1 a 2 lze při použití příslušných výchozích lá-

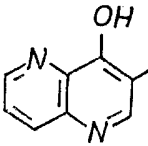
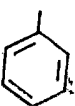
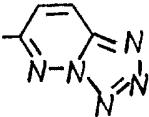
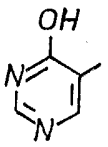
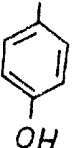
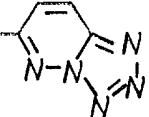
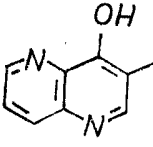
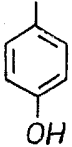
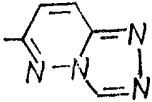
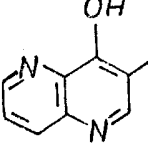
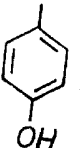
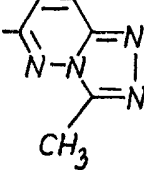
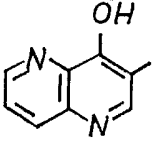
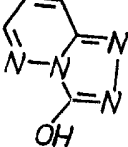
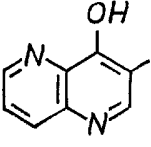
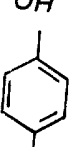
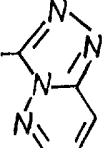
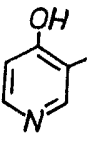
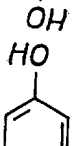
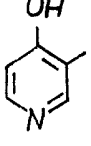
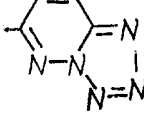
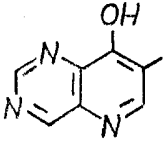
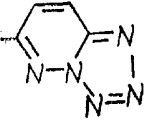
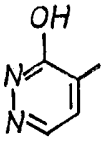
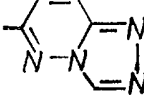
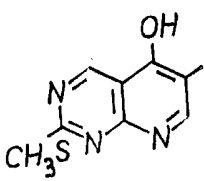
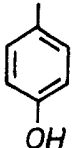
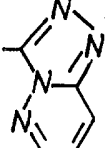
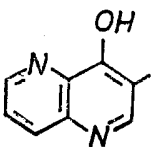
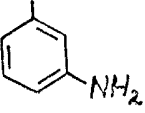
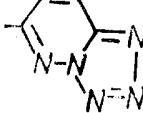
tek získat kyselinu 7-[D- α (4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxyfenylacetamido]-3-(tetrazolo[4,5-b]pyridazin-6-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylovou



o teplotě tání 253 až 257 °C.

Shora uvedeným způsobem je možno zís-

kat další sloučeniny, které jsou uvedeny v následující tabulce.

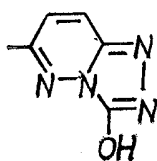
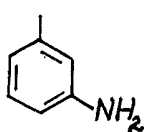
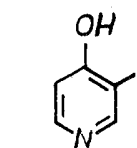
HO — A	— R	— Het	Teplota tání (°C)
			254 až 262
			242 až 251
			261 až 270
			263 až 272
			253 až 261
			251 až 261
			248 až 255
			245 až 253
			252 až 259
			242 až 250
			250 až 257
			> 270 se rozkládá

HO — A

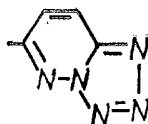
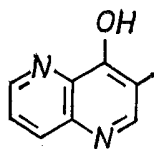
— R

— Het

Teplota tání (°C)



248 až 256



253 až 260

Srovnávací příklad 1

Způsob výroby kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxyfenylacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové

0,965 g kyseliny trifluoroctové ve formě soli s kyselinou 7-[D- α -amino- α -p-hydroxyfenylacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylovou se rozpustí v 8 ml dimethylsulfoxidu a přidá se 0,545 g triethylaminu. Postupně se pak přidá ještě 0,516 g N-hydroxysukcinimidesteru kyseliny 4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxylové a směs se míchá hodinu a 15 minut při teplotě místnosti. K výslednému roztoku se přidá 0,598 g 2-ethylhexanoátu sodíku a směs se míchá ještě 10 minut, načež se nerozpustný podíl odfiltruje. K filtrátu se přidá 100 ml acetonu a vzniklá krystalická sraženina se oddělí filtrací a suší kyslíčným fosforečným za sníženého tlaku, čímž se získá 0,93 g výsledné látky ve formě sodné soli o teplotě tání 261 až 265 °C za rozkladu.

Srovnávací příklad 2

Způsob výroby kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxyfenylacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové

Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{g/ml}$)

Mikroorganismus

Sloučenina z příkladu

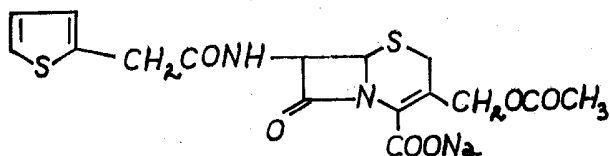
	1	2	3	CET*	CEZ*
Staphylococcus aureus 209P	0,2	1,56	0,05	0,1	0,2
Escherichia coli NIHJ	0,78	0,78	3,13	12,5	1,56
Klebsiella pneumoniae 602	0,78	3,13	6,25	3,13	1,56
Pseudomonas aeruginosa 104	0,78	3,13	3,13	> 200	> 200

K roztoku 6 ml dimethylsulfoxidu, se přidá 0,566 g triethylaminu a 0,411 g N-hydroxysukcinimidesteru kyseliny 4-hydroxypyridin-3-karboxylové, 1 g kyseliny trifluoroctové ve formě soli s kyselinou 7-[D- α -amino- α -p-hydroxyfenylacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylovou a směs se nechá reagovat při teplotě místnosti za stálého míchání 14 minut. Pak se reakční směs po kapkách přidá k 250 ml acetonu a po skončeném přidávání acetonu se přidá ještě 100 mililitrů diethyletheru. Vzniklá krystalická sraženina se oddělí filtrací a suší kyslíčným fosforečným za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 82,5 % získá 0,99 g výsledné látky ve formě soli s triethylaminem o teplotě tání 135 °C s rozkladem při teplotě 142 až 147 °C.

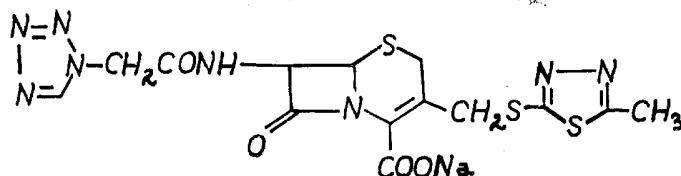
Uvedená sůl se přidá k roztoku 0,31 g 2-ethylhexanoátu sodného v 8 ml dimethylsulfoxidu a směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se k výsledné směsi přidá 180 ml acetonu a 50 ml diethyletheru. Vzniklá krystalická sraženina se oddělí filtrací a suší kyslíčným fosforečným za sníženého tlaku, čímž se získá výsledná látka ve formě sodné soli o teplotě tání 150 až 165 °C za rozkladu.

Minimální inhibiční koncentrace sloučenin podle vynálezu má výsledky uvedené v následující tabulce.

*CET (cefalotin)



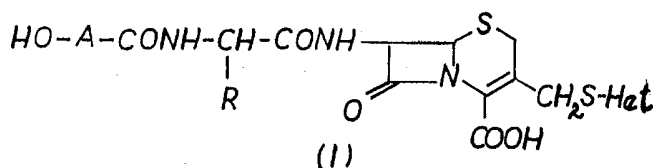
** CEZ (cefazolin)



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 7-[N-acylamino- α -aryl- nebo thienylacetamido]-3-(kondenzovaný hete-

rocyclický thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylových kyselin obecného vzorce I



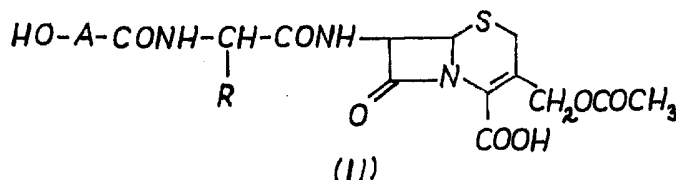
kde

A znamená monocyclický nebo polycyclický heteroaromatický zbytek s obsahem alespoň jednoho atomu dusíku jako heteroatomu vybraný ze skupiny naftyridin, pyridopyrimidin, pyridin, pyrimidin, a pyridazin, přičemž tyto zbytky jsou popřípadě substituovány jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylthioskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

R znamená fenylový zbytek, popřípadě

substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny hydroxylová skupina, aminoskupina nebo thienylová skupina a

Het znamená tetrazolopyridazinový zbytek, triazolpyridazinový zbytek nebo triazolpyridinový zbytek, jakož i netoxických, z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



kde

A a R mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III

HS—Het

(III),

kde

Het má shora uvedený význam, a připravená sloučenina se popřípadě převede na netoxickou, z farmaceutického hlediska přijatelnou sůl.