

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205006
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 05 09 75
(21) [PV 7467-79]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 09 74
[103183] Japonsko

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 15 12 83

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

(72)
Autor vynálezu

YAMADA HIROTADA, NISHINOMIYA, OKAMURA KOUSAKU,
TAKARAZUKA, TOBIKI HISAO, KOBE, TANNO NORIHIKO, TAKARAZUKA,
SHIMAGO KOZO, TOYONAKA, NAKAGOME TAKENARI, NISHINOMIYA,
KOMATSU TOSHIAKI, TAKARAZUKA, IZAWA AKIO, KAWANISHI,
NOGUCHI HIROSHI, NISHINOMIYA, IRIE KENJI, TAKARAZUKA a EDA
YASUKO, TOYONAKA (Japonsko)

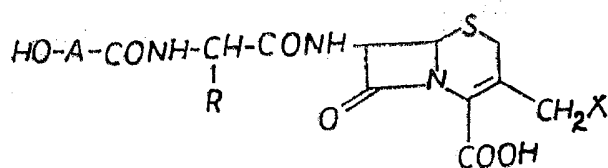
(73)
Majitel patentu

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, OSAKA (Japonsko)

(54) Způsob přípravy N-acylaminog- α -arylacetamidocefalosporinu

1

Vynález se týká způsobu přípravy nového cefalosporinu. Konkrétně se jedná o nový cefalosporin následujícího obecného vzorce I



(1)

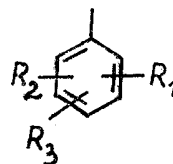
ve kterém

A znamená divalentní heteroaromatický kruh, zvolený ze skupiny zahrnující chinolin, isochinolin, cinnolin, naftyridin, chinoxalin, pyrazolopyridin, pyridopyrazin, thiazolopyrimidin, pyridopyrimidin, pyridin, pyrimidin, pyridazin, triazin a pyrazin, které mohou být substituovány jedním nebo více substituenty, zvolenými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkanoylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkoxykarbo-

2

nylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylthioskupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, merkaptoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxy-methylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, atom halogenu, kyanovou skupinu, nitroskupinu, alkylsulfonylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, fenylsulfonylovou skupinu, pyridylsulfonylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, fenoxycarbonylaminovou skupinu, acetoacetylaminovou skupinu, alkylaminovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, dialkylaminovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkenylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu a cykloalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 3 až 6,

R znamená skupinu vzorce



kde

R₁ znamená aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, hydroxymethyllovou skupinu nebo ureidoskupinu,

R₂ a R₃, které mohou být totožné nebo odlišné, znamenají atom vodíku, nitroskupinu, alkylaminovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkanoylaminovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkanoyloxyskupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu, trifluormethyllovou skupinu, hydroxymethyllovou skupinu a sulfamoylovou skupinu, a

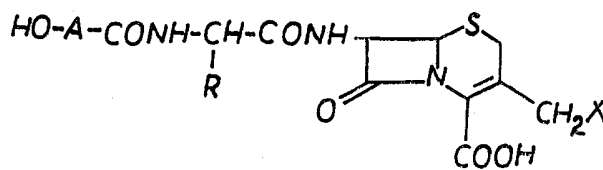
X znamená skupinu —OCOCH₃ nebo skupinu —S—Het, ve které Het znamená 1-methyltetrazol-5-yllovou skupinu, 2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yllovou skupinu, 1,2,3-triazol-5-yllovou skupinu, 1,2,4-triazol-3-yllovou skupinu, tetrazol-5-yllovou skupinu, 2-methyltetrazol-5-yllovou skupinu, 2-merkaptol-1,3,4-thiadiazol-5-yllovou skupinu, 2-hydroxymethyl-1,3-

4-oxazol-5-yllovou skupinu, 3-hydroxypyridazin-6-yllovou skupinu, 2-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yllovou skupinu, 1,3,4-thiadiazol-5-yllovou skupinu, 2-methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yllovou skupinu nebo 2-aminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yllovou skupinu, a o jeho netoxické fyziologicky neškodné soli.

Je známo, že sloučeniny cefalosporinové řady, jako například cefalothin a cefahzolin, jsou velmi účinnými a široce používanými chemoterapeutickými činidly při léčbě infekčních onemocnění, způsobených grampozitivními a gramnegativními bakteriemi.

Rovněž je však známo, že uvedené cefalosporiny jsou prakticky neúčinné při léčbě infekčních onemocnění, způsobených bakterií *Pseudomonas aeruginosa*, které se v posledních letech velmi rozšířilo a které je jen velmi obtížně léčitelné. Dosud nejsou obchodně dostupné sloučeniny cefalosporinové řady, které by byly účinné při léčbě infekčního onemocnění, způsobeného bakterií *Pseudomonas aeruginosa*. Vynález tento nedostatek řeší.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy N-acylamino- α -arylacetamidocefalosporinu obecného vzorce I



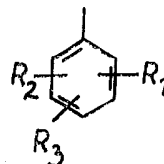
(I)

ve kterém

A znamená divalentní heteroaromatický kruh, zvolený ze skupiny zahrnující chinolin, isochinolin, cinnolin, naftyridin, chinoxalin, pyrazolopyridin, pyridopyrazin, thiazolpyrimidin, pyridopyrimidin, pyridin, pyrimidin, pyridazin, triazin a pyrazin, které mohou být substituovány alespoň jedním substituentem, zvoleným, popřípadě zvolenými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkanoylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkoxykarbonylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylthioskupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, merkaptoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxyethyllovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, atom halogenu, kyanovou skupinu, nitroskupinu, alkylsulfonylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, fenylsulfonylovou skupinu, pyridylsulfonylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, fenoxycarbonylaminovou skupinu, acetoacetylaminovou skupinu, alkylamino-

ovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, dialkylaminovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkenylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu a cykloalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 3 až 6,

R znamená skupinu



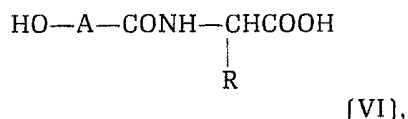
kde

R₁ znamená aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, hydroxymethyllovou skupinu nebo ureidoskupinu,

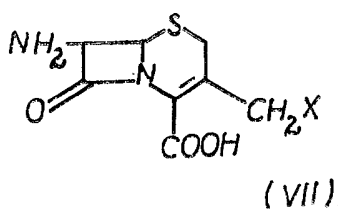
R₂ a R₃, které mohou být totožné nebo odlišné, znamenají atom vodíku, nitroskupinu, alkylaminovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkanoylaminovou

skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkanoyloxyskupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu a sulfamoylovou skupinu,

X znamená skupinu $-\text{OCOCH}_3$ nebo skupinu $-\text{S}-\text{Het}$, ve které Het znamená 1-methyltetrazol-5-ylovou skupinu, 2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, 1,2,3-triazol-5-ylovou skupinu, 1,2,4-triazol-3-ylovou skupinu, tetrazol-5-ylovou skupinu, 2-methyltetrazol-5-ylovou skupinu, 2-merkapt-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, 2-hydroxymethyl-1,3,4-oxazol-5-ylovou skupinu, 3-hydroxypyridazin-6-ylovou skupinu, 2-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, 1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, 2-methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu nebo 2-amino-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, a její netoxické fyziologicky neškodné soli, jehož podstata spočívá v tom, že se acylaminokarboxylová kyselina obecného vzorce VI



ve kterém A a R mají výše uvedený význam, nebo její reaktivní derivát, odvozený od karboxylové skupiny a zvolený ze skupiny zahrnující halogenid kyseliny, anhydrid kyseliny, azolid kyseliny, aktivní ester kyseliny a azid kyseliny, uvede v reakci s kyselinou obecného vzorce VII



ve kterém má X výše uvedený význam, nebo s jejím derivátem, zahrnujícím její sůl nebo derivát, ve kterém je karboxylová skupina chráněná ochrannou skupinou, ze skupiny zahrnující silylester a terc.butylester kyseliny, přičemž v případě silylesteru může být aminoskupina kyseliny také silylována, a v případě, že X znamená skupinu $-\text{OCOCH}_3$, může se případně rezultující reakční produkt uvést v reakci s heterocyklickým thiolem obecného vzorce V, ve kterém má Het výše uvedený význam.

Jakožto příklady netoxických farmaceuticky neškodných solí, odvozených od sloučenin obecného vzorce I, je možné uvést sodnou sůl, draselnou sůl, vápenatou sůl, hořeč-

natou sůl, triethylaminovou sůl, diethylaminovou sůl, morfolinovou sůl, prokainovou sůl, L-argininovou sůl, L-lysinovou sůl a podobně.

Vzhledem k tomu, že α -uhlíkový atom bočního řetězce (fenyglycinový zbytek), připojeného v obecném vzorci I v poloze 7, je asymetrickým uhlíkovým atomem, existují dva opticky aktivní isomery sloučeniny obecného vzorce I. Tyto dva isomery (D-diastereomer a L-diastereomer) a DL-forma spadají tedy rovněž do rozsahu vynálezu, přičemž výhodným diastereomerem je D-diastereomer.

Bylo zjištěno, že nové cefalosporiny obecného vzorce I mají silnou antimikrobiální účinnost vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím a znamenité farmakologické vlastnosti, pročež jsou vhodné jakožto chemoterapeutická činidla pro léčení infekčních onemocnění u živočichů včetně lidských bytostí, drůbeže a dobytka.

Sloučeniny obecného vzorce I mají i významnou antimikrobiální účinnost vůči bakteriím, proti kterým jsou dosud známé sloučeniny cefalosporinové řady jen málo účinné a to vůči bakteriím, jakými jsou například *Pseudomonas aeruginosa*, indol-pozitivní *Proteus*, *Serratia* a *Enterobacter aerogenes*.

Cefalosporiny obecného vzorce I, které mají fenylovou skupinu substituovanou alespoň jedním substituentem, zvoleným ze skupiny zahrnující ureidoskupinu, aminovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, popřípadě hydroxylovou skupinu (= obecný substituent R), jsou mnohem lépe distribuovatelné v séru a moči než obdobné sloučeniny bez uvedených substituentů.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být podávány intramuskulárně nebo intravenózně, například ve formě roztoků nebo suspenzí.

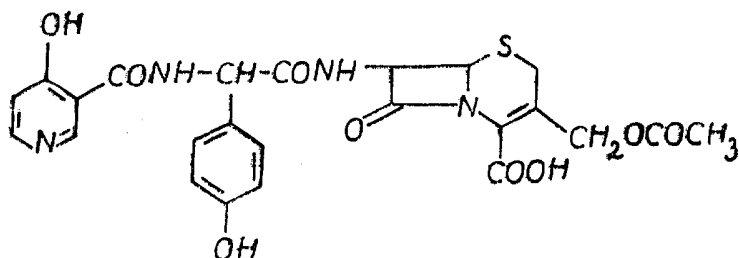
Farmaceutické přípravky, které obsahují jakožto účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I, mohou být připraveny smíšením sloučeniny obecného vzorce I s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly, například s vodou.

Obvyklá dávka sloučeniny obecného vzorce I činí 400 mg až 20 g/den, s výhodou asi 500 mg až 2 g/den; tato dávka je podávána v jediné dávce nebo v rozdělených dávkách [obvykle v rozdělených dávkách] a je počítána pro dospělého jedince (asi 60 kg tělesné hmotnosti).

V následující části popisu jsou za účelem bližšího objasnění podstaty vynálezu uvedeny příklady provedení, které však vlastní rozsah vynálezu nikterak neomezuje. Všechny zde uvedené díly, procentické obsahy a poměry jsou hmotnostními díly, obsahy uvedené ve hmotnostních procentech a hmotnostní poměry, pokud to není výslovně uvedeno jinak.

Příklad 1

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxypyridin-



Míchaný roztok 1,44 g kyseliny D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -(p-hydroxyfenyl)octové, 40 ml acetonitrilu a 1,01 g triethylaminu se ochladí na teplotu -20°C , načež k takto ochlazenému roztoku přidá 1,08 gramu chlormravenčanu ethylnatého a rezultující reakční směs se nechá reagovat za míchání po dobu 1,5 hodiny.

K rezultujícímu reakčnímu roztoku se potom najednou přidá roztok 1,35 g terc.butylesteru kyseliny 7-aminocefalosporanové [popsané v Journal of Medicinal Chemistry, 9, 444 (1966)] ve 20 ml acetonitrilu. Tento roztok byl předběžně ochlazen. Získaná reakční směs se nejdříve míchá při teplotě -10 až -5°C po dobu dvou hodin a potom přes noc při teplotě -5 až 0°C .

Rezultující reakční roztok se zahustí k suchu za sníženého tlaku a získaný zbytek se rozpustí v octanu ethylnatém. Ethylacetátová vrstva se potom promyje vodou a zahustí,

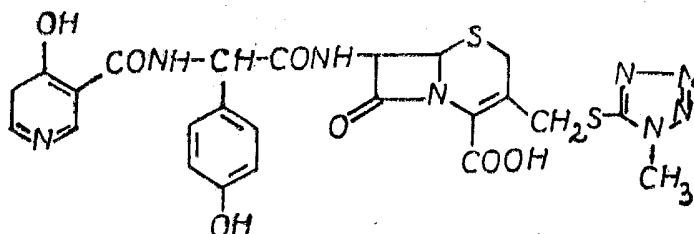
načež se vyčistí chromatografií na silikagelu. K vyčistěnému produktu se konečně přidá kyselina trifluoroctová za chlazení ledem za účelem odštěpení terc.butylesterové skupiny.

K rezultujícímu roztoku v kyselině trifluoroctové se přidá ve velkém přebytku diethylether k vyloučení požadovaného produktu v krystalické formě. Získané krystaly se potom odfiltrují.

Teplota tání získaného produktu je 190 až 201°C .

Příklad 2

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové



Míchaný roztok 1,44 g kyseliny D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -(p-hydroxyfenyl)octové, 40 ml acetonitrilu a 1,01 g triethylaminu se ochladí na teplotu -20°C a k takto ochlazenému roztoku se přidá 1,08 gramu chlormravenčanu ethylnatého. Potom se takto získaná reakční směs míchá při teplotě -20 až -10°C po dobu 1,5 hodiny.

Vedle toho se roztok 1,64 g kyseliny 7-amino-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové, 2,5 ml N,O-bis-trimethylsilylacetamidu a 20 ml acetonitrilu míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Tento roztok se potom ochladí a přidá najednou k prvně uvedenému roztoku.

Takto získaná reakční směs se nejdříve míchá při teplotě -10 až 0°C po dobu dvou

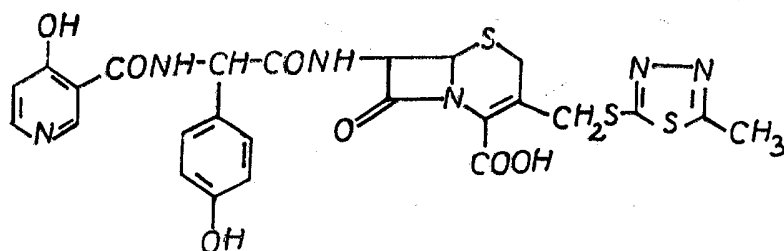
hodin a potom po dobu jedné hodiny při teplotě 0 až 5°C , načež se k reakční směsi přidá 20 ml methanolu a vytvořený nerozpustný podíl se odstraní filtrací.

Filtrát se zahustí za sníženého tlaku k získání karamelových krystalů.

Ke 2 g takto získaných karamelových krystalů se přidá 10 ml kyseliny trifluoroctové, která byla předtím ochlazená na teplotu 0°C . Po 15 minutách se k rezultující směsi přidá po kapkách 200 ml diethyletheru. Vyloučené krystaly se odělí filtrací.

Příklad 3

Stejným způsobem, jaký je uveden v příkladu 2, se připraví produkt vzorce

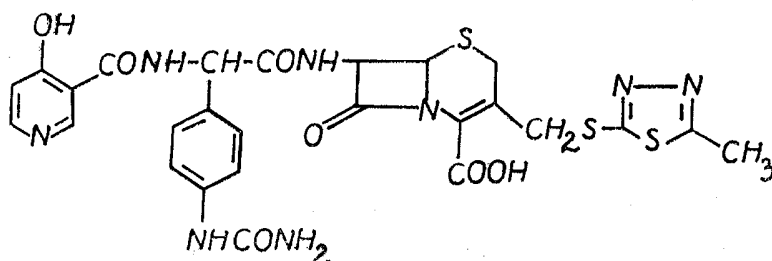


Teplota tání tohoto produktu je 225 až 235 stupňů Celsia.

Příklad 4

Příprava kyseliny 7-[D-α-(4-hydroxypyridin-

-3-karboxamido)-α-(p-ureidofenyl)acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-karboxylové



Směs 1,21 g sodné soli kyseliny 7-[D-α-(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)-α-(p-ureidofenyl)acetamido]cefalosporinové, připravené obdobně podle přík. 1, 0,20 g hydrogenuhlčitanu sodného, 0,36 g 2-methyl-5-merkapt-1,3,4-thiadiazolu a 25 ml fosfátového pufru (0,1 N KH_2PO_4 -0,1 N NaHPO_4 ; 2 : 1 objemově; pH 6,3) se míchá po dobu 6 hodin při teplotě 60 °C. Rezultující roztok se potom ochladí ledem a jeho pH se upraví na hodnotu 2 přidávkem vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (3 N).

Vyloučené krystaly se izolují filtrací, promyjí vodou a vysuší nad kyslíčkem fosfo-

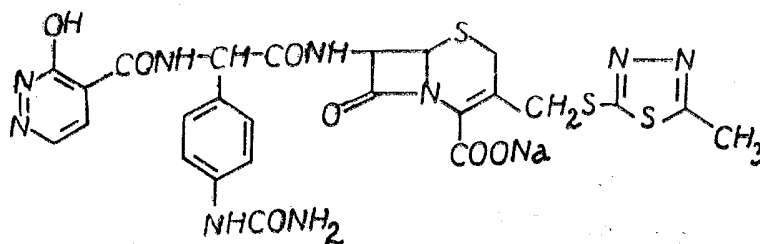
rečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 0,62 g požadovaného produktu.

Teplota tání tohoto produktu je 233 až 240 stupňů Celsia.

Tato sloučenina může být potom převedena na odpovídající sodnou sůl o sobě známým způsobem.

Příklad 5

Stejně, jako je to popsáno v příkladě 4 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt následujícího vzorce

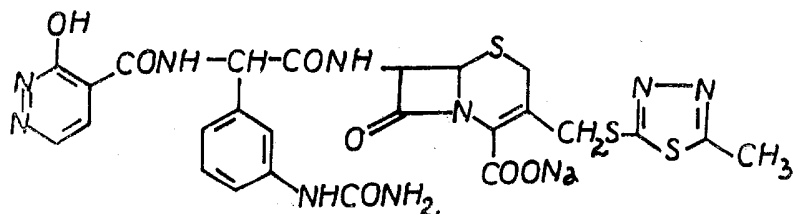


Teplota tání získaného produktu je 215 až 220 °C.

Příklad 6

Stejně, jako je to popsáno v příkladě 4

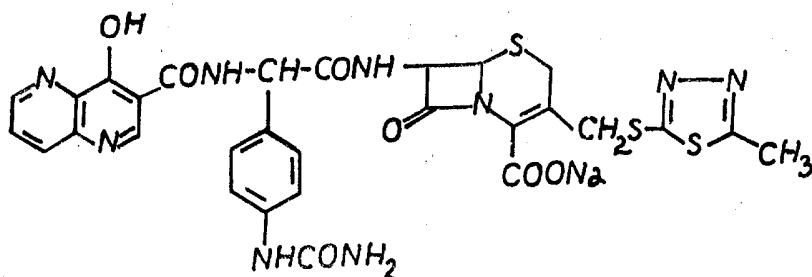
avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt následujícího vzorce



Teplota tání získaného produktu je 212 až 217 °C.

Příklad 7

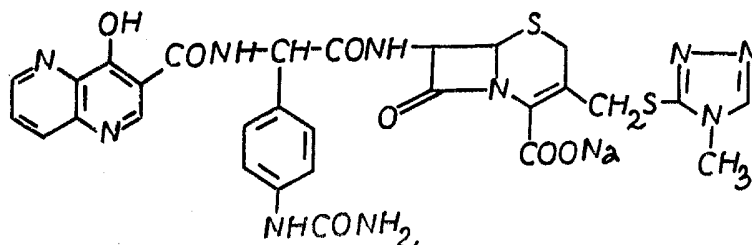
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 4 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt následujícího vzorce



Teplota tání získaného produktu je 233 až 240 °C.

Příklad 8

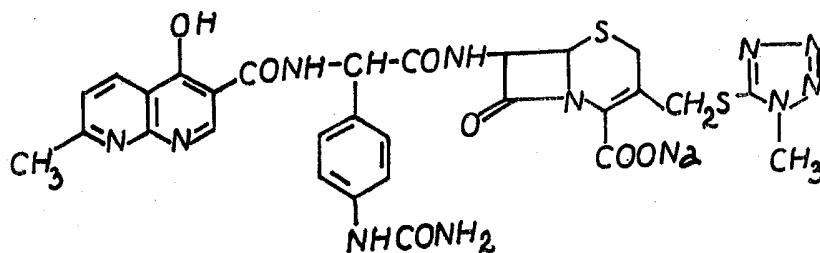
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 4 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt následujícího vzorce



Teplota tání získaného produktu je 236 až 242 °C.

Příklad 9

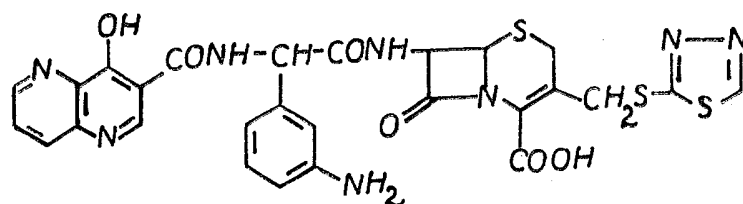
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 4 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt následujícího vzorce



Teplota tání získaného produktu je 207 až 215 °C.

Příklad 10

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-naf-tyridin-3-karboxamido)- α -m-aminofenylace-tamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové



Směs 1,18 g kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)- α -m-amino-fenylacetamido]-cefalosporanové, připravené obdobně podle příkladu 1, 0,368 g hydrogenuhličitanu sodného, 0,32 g 2-merkapt-1,3,4-thiadiazolu a 25 ml fosfátového pufru (0,1 N KH_2PO_4 -0,1 N NaHPO_4 ; 2 : 1 objemově; pH 6,3) se míchá po dobu 5,5 hodiny při teplotě 60 °C. Potom se k reakční směsi přidá 20 ml ethanolu a směs se udržuje při teplotě 0 až 5 °C přes noc.

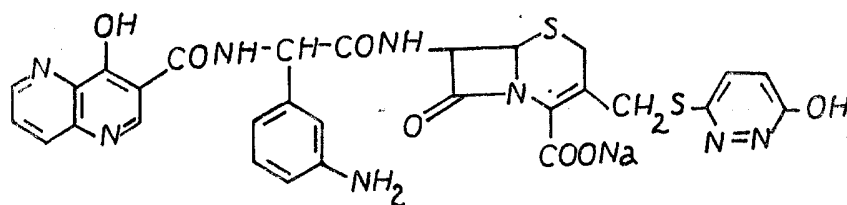
Vyloučené krystaly se izolují filtrací, pro-

myjí ethanolem a vysuší nad silikagelem za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 1,05 g sodné soli požadovaného produktu.

Teplota tání získaného produktu je 250 až 262 °C.

Příklad 11

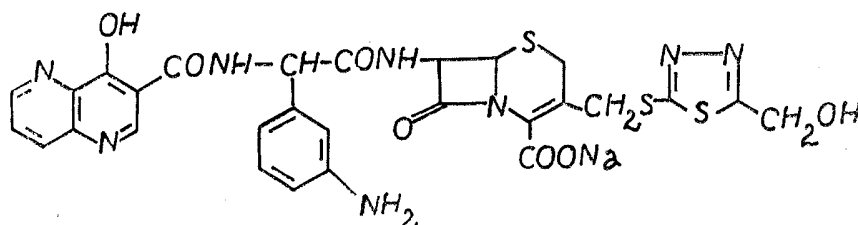
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 252 až 260 °C.

Příklad 12

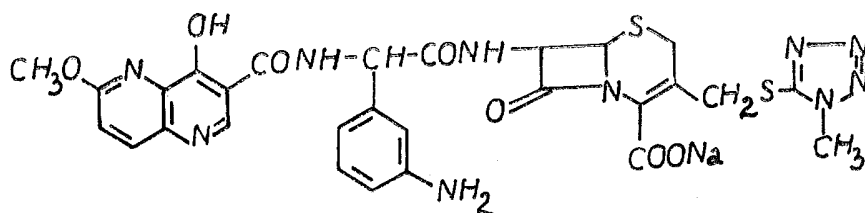
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 250 až 259 °C.

Příklad 13

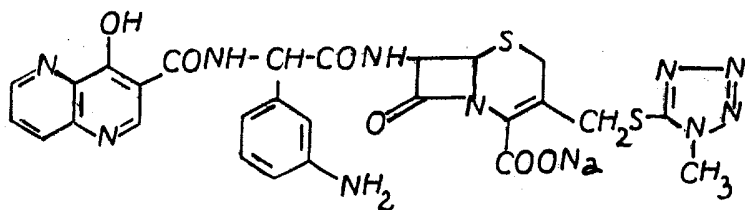
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 257 až 266 °C.

Příklad 14

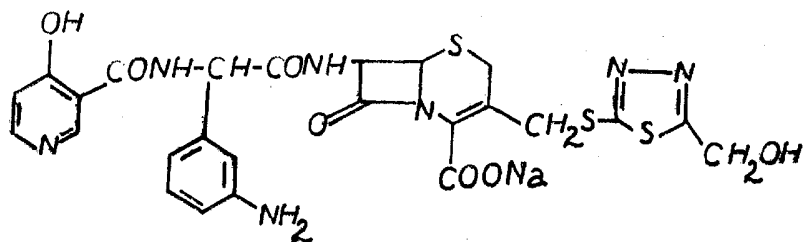
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 253 až 260 °C.

Příklad 15

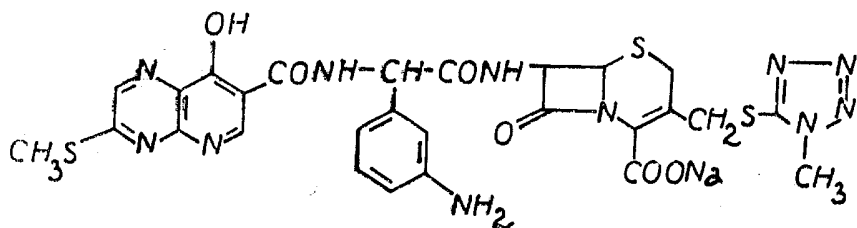
Stejně, jako je to popsáno v příkladu provedení 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 240 až 245 °C.

Příklad 16

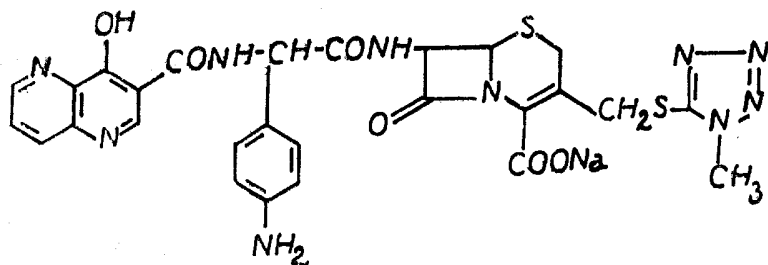
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 250 až 255 °C.

Příklad 17

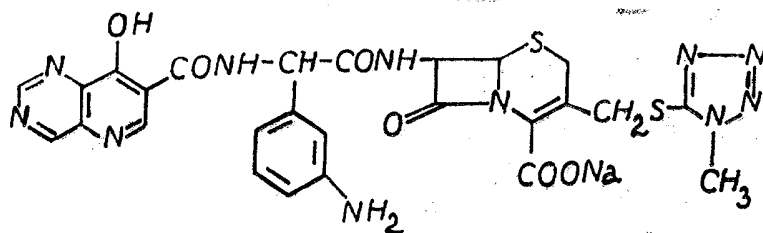
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 262 až 267 °C.

Příklad 18

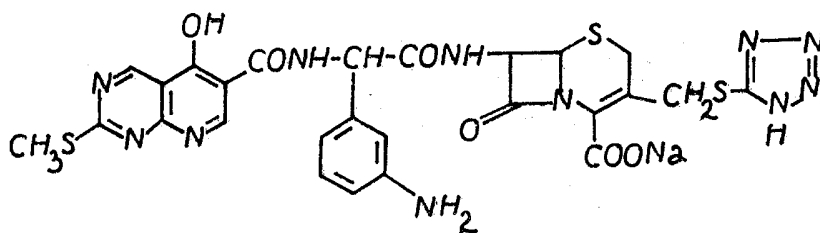
Stejně, jako je to popsáno v příkladu 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je vyšší než 280 °C.

Příklad 19

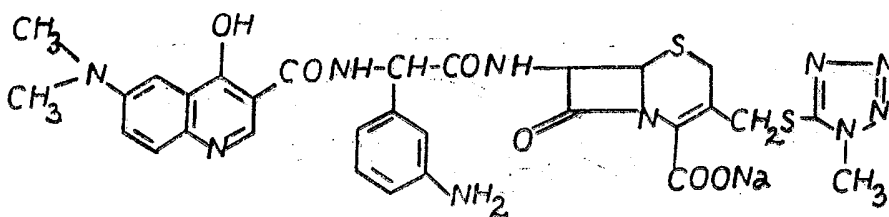
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 260 až 265 °C.

Příklad 20

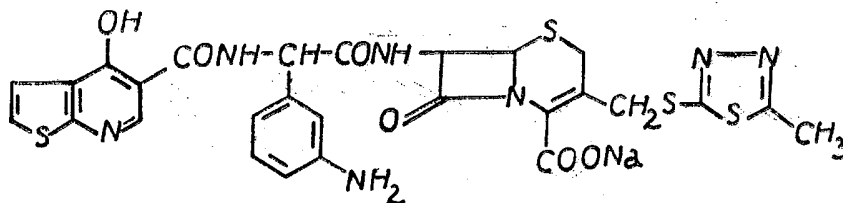
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 264 až 270 °C.

Příklad 21

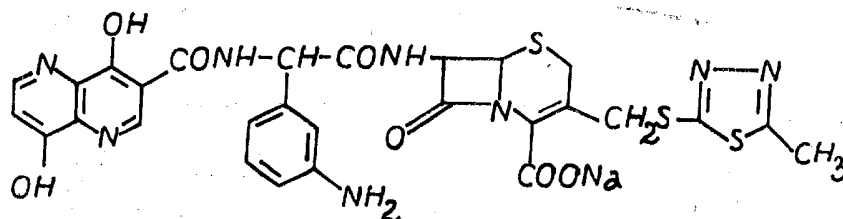
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 240 až 248 °C.

Příklad 22

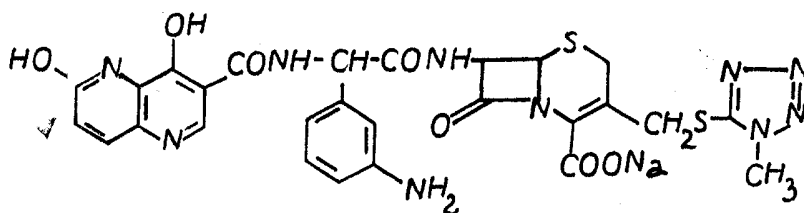
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 237 až 245 °C.

Příklad 23

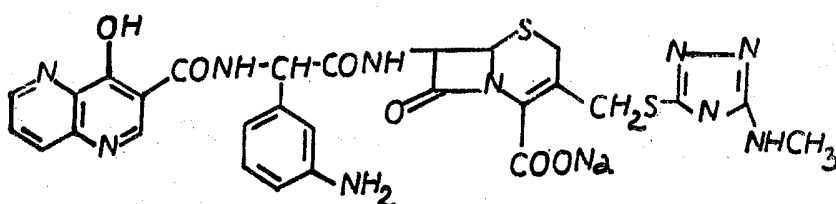
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 235 až 250 °C.

Příklad 24

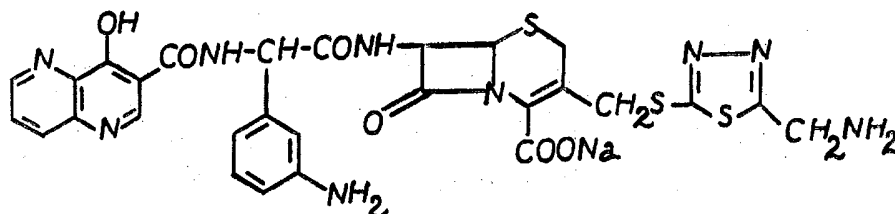
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 244 až 252 °C.

Příklad 25

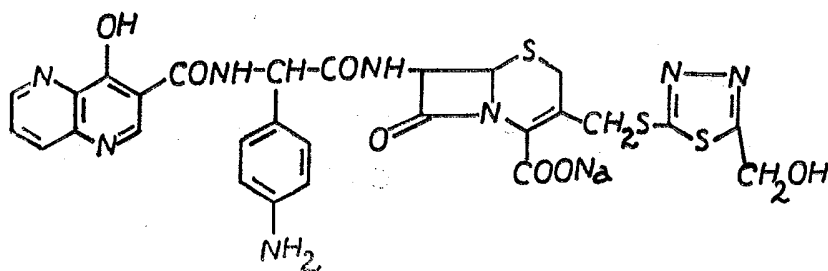
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 247 až 255 °C.

Příklad 26

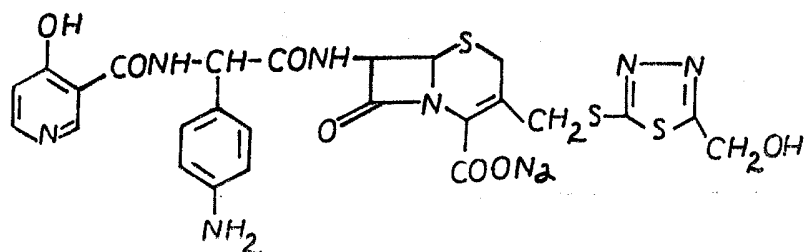
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 249 až 261 °C.

Příklad 27

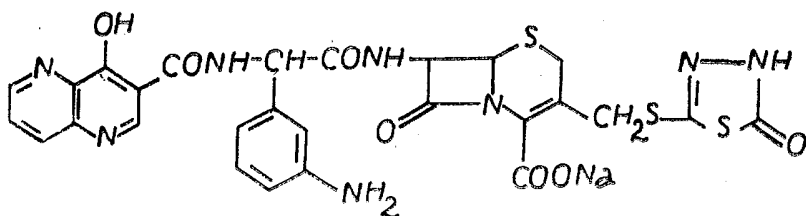
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 235 až 247 °C.

Příklad 28

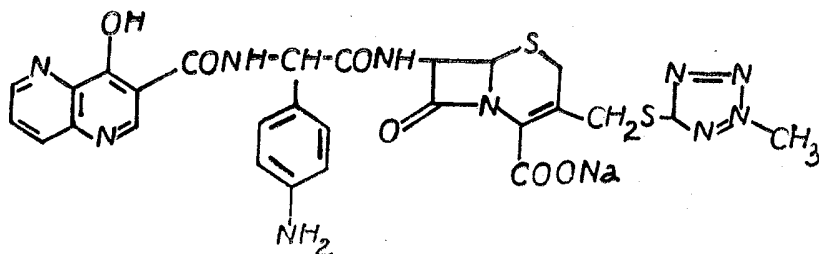
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 239 až 248 °C.

Příklad 29

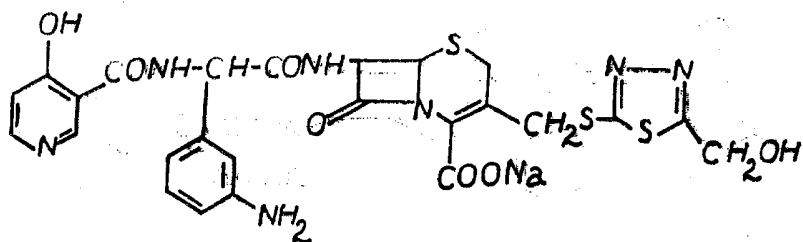
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 245 až 253 °C.

Příklad 30

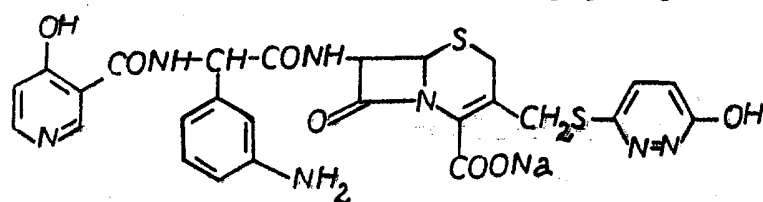
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 230 až 241 °C.

Příklad 31

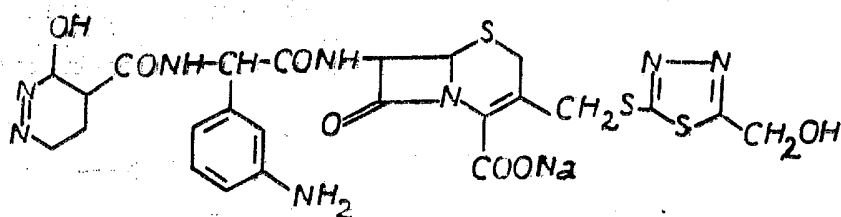
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 229 až 238 °C.

Příklad 32

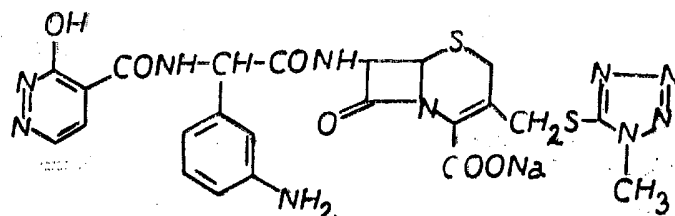
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 237 až 242 °C.

Příklad 33

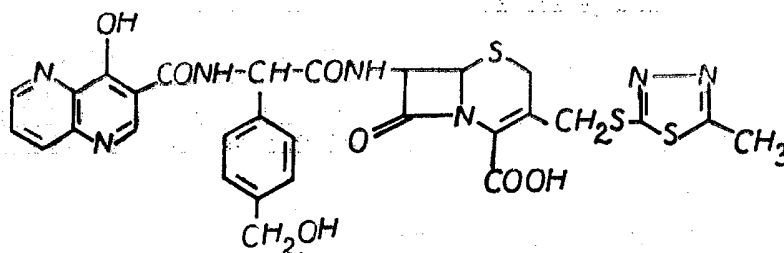
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 10 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Získaný produkt má teplotu tání 234 až 240 stupňů Celsia.

Příklad 34

Příprava kyseliny 7-[DL- α -(4-hydroxy-1,5-naf-tyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxymethyl-fenylacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové



Směs 3,03 gramu kyseliny 7-[DL- α -(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxymethylfenylacetamido]cefalosporanové, připravené obdobným způsobem jako je to popsáno v příkladě 1, 0,92 g hydrogenuhličitanu sodného, 0,90 g 2-methyl-5-merkaptotri-1,3,4-thiadiazolu a 60 ml fosfátového pufru (0,1 N KH_2PO_4 -0,1 N NaH_2PO_4 ; 2 : 1 objemově; pH 6,3) se míchá po dobu 5,5 hodiny při teplotě 50 až 60 °C. Potom se ke směsi přidá 40 ml ethanolu a reakční směs se potom udržuje při teplotě 0 až 5 °C přes noc.

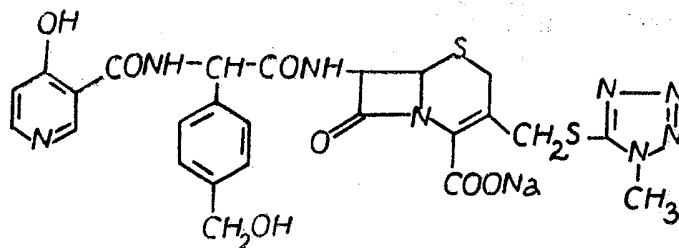
Vyloučené krystaly se potom izolují filtra-

ci, promyjí se ethanolem a vysuší nad kyslíčným fosforečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá sodná sůl požadovaného produktu v množství 2,5 g.

Teplota získaného produktu je 236 až 243 stupňů Celsia.

Příklad 35

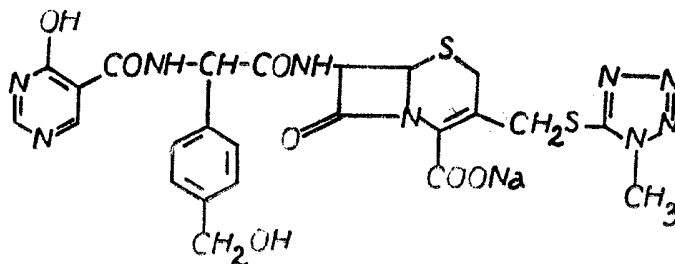
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 34 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 240 až 246 °C.

Příklad 36

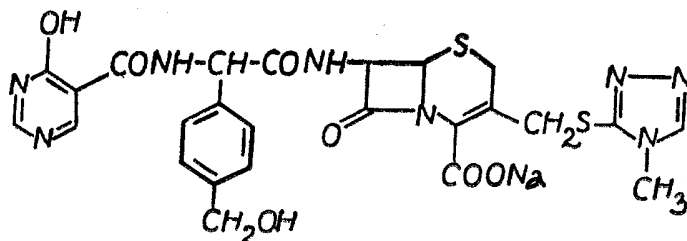
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 34 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



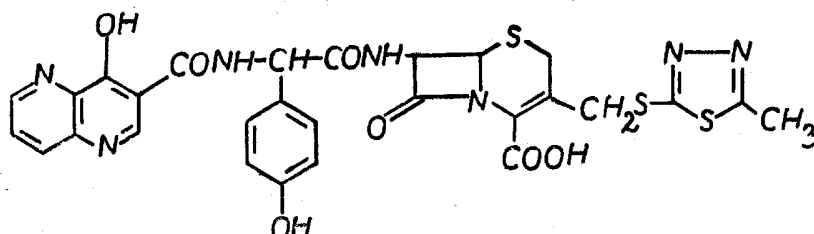
Teplota tání získaného produktu je 232 až 235 °C.

Příklad 37

Stejně, jako je to popsáno v příkladě 34 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání tohoto produktu je 232 až 235 stupňů Celsia.



Směs 1,18 g kyseliny 7-[D-α-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-α-p-hydroxy-fenylacetamido]cefalosporanové, připravené obdobným způsobem, jako je popsán v příkladu 1, 0,368 g hydrogenuhličitanu sodného, 0,36 g 2-methyl-5-merkapt-1,3,4-thiadiazolu a 23 ml fosfátového pufru (0,1 N KH_2PO_4 - 0,1 N NaHPO_4 ; 2 : 1 objemově; pH 6,3) se míchá při teplotě 50 až 60 °C po dobu 5,5 hodiny. Potom se k reakční směsi přidá 20 ml ethanolu a směs se udržuje přes noc na teplotě 0 až 5 °C.

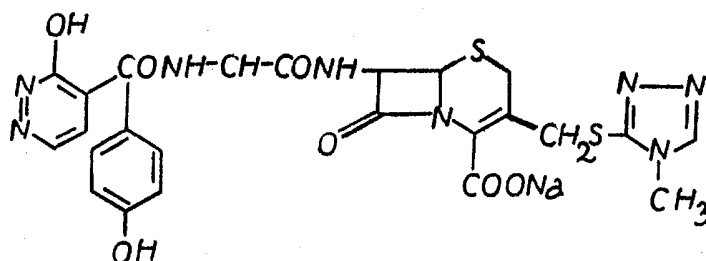
Příklad 38

Příprava kyseliny 7-[D-α-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-α-p-hydroxyfenylacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-karboxylové

Vyloučené krystaly se izolují, promyjí ethanolem a vysuší nad kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 1 g sodné soli požadovaného produktu. Teplota tání získaného produktu je 223 až 232 °C.

Příklad 39

Stejně, jako je to popsáno v příkladě 38 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 210 až 217 °C.

Tabulka

Stanovení antimikrobiální účinnosti sloučenin, vyrobených podle příkladů provedení
[μg]/ml

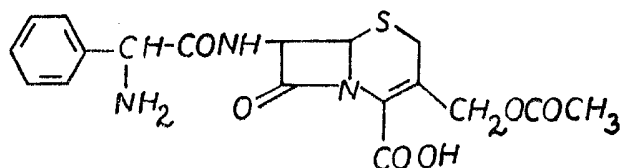
Produkt podle příkladu číslo	Staphylococcus aureus 209 P	Staphylo- coccus aureus+ FS 289	Escherichia coli NIHJ	Klebsiella pneumoniae 602	Proteus vulgaris HX 19	Pseudomonas aeruginosa 104	Serratia No. 72	Enterobacter aerogenes No. 75
1	0,39	3,13	12,5	12,5	0,2	6,25	>200	25
3	0,39	6,25	6,25	6,25	0,1	12,5	50	12,5
5	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	50	6,25
6	0,39	6,25	12,5	3,13	0,1	6,25	50	6,25
7	0,78	3,13	3,13	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13
8	0,78	6,25	1,56	1,56	0,1	3,13	12,5	3,13
9	1,56	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	6,25
10	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	6,25	12,5	3,13
11	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	3,13
12	0,78	6,25	3,13	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
13	0,78	3,13	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
14	0,78	3,13	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
15	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	50	12,5
16	1,56	6,25	3,13	6,25	0,1	6,25	12,5	6,25
17	1,56	6,25	3,13	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
18	0,78	6,25	1,56	6,25	0,2	6,25	50	12,5
19	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	6,25	25	6,25
20	0,78	6,25	6,25	3,13	0,1	3,13	12,5	6,25
21	1,56	12,5	1,56	3,13	0,39	6,25	25	12,5
22	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	3,13
23	0,78	6,25	3,13	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
24	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	6,25
25	0,78	12,5	6,25	3,13	0,2	3,13	12,5	6,25
26	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13
27	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	6,25	50	12,5
28	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	3,13	12,5	3,13
29	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	3,13	12,5	3,13

Produkt podle příkladu číslo	Staphylococcus aureus 209 P	Staphylo- coccus aureus+ FS 289	Escherichia coli NIHJ	Klebsiella pneumoniae 602	Proteus vulgaris HX 19	Pseudomonas aeruginosa 104	Serratia No. 72	Enterobacter aerogenes No. 75
30	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	50	12,5
31	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	6,25	100	25
32	0,78	6,25	12,5	6,25	0,39	12,5	50	12,5
33	0,78	6,25	12,5	6,25	0,78	12,5	50	12,5
35	0,78	6,25	12,5	12,5	0,39	12,5	50	25
36	0,78	12,5	25	12,5	0,78	25	50	25
37	1,56	6,25	1,56	1,56	0,2	6,25	25	6,25
39	0,39	6,25	6,25	6,25	0,39	6,25	50	12,5
Známé sloučeniny:								
CEG	1,56	12,5	12,5	3,13	12,5	200	200	50
CET	0,1	0,78	12,5	0,78	3,13	200	200	200
CEZ	0,2	1,56	1,56	0,78	6,25	200	200	100

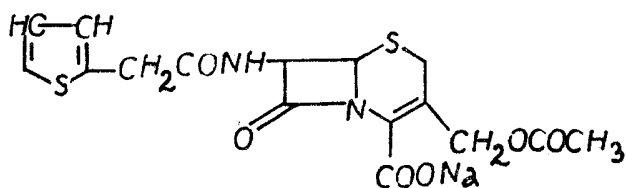
Legenda k předcházející tabulce:

+ *Staphylococcus aureus* FS 289: kmen odolný vůči penicilinu.

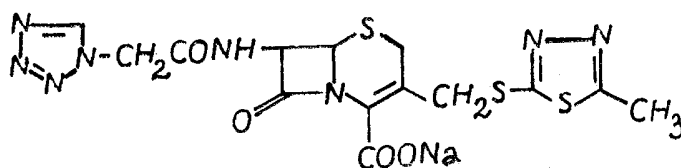
CEG = Cefaloglycin



CET = Cefalothin:

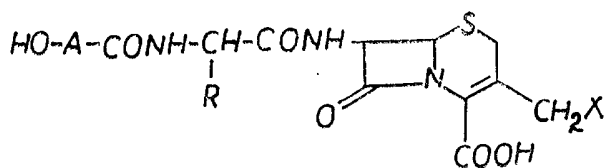


CEZ = Cefazolin:



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy N-acylamino- α -arylaceta-
midocefalosporinu obecného vzorce I



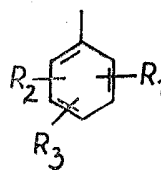
(I)

ve kterém

A znamená divalentní heteroaromatický kruh, zvolený ze skupiny zahrnující chinolin, isochinolin, cinnolin, naftyridin, chinoxalin, pyrazolopyridin, pyridopyrazin, thiazolopyrimidin, pyridopyrimidin, pyridin, pyrimidin, pyridazin, triazin a pyrazin, které mohou být substituovány alespoň jedním substituentem, zvoleným popřípadě ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkanoylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkoxykarbonylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylthioskupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, merkaptoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxy-methylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, atom halogenu, kyano-vou skupinu, nitroskupinu, alkylsulfonylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, fenylsulfonylovou skupinu, pyri-dylsulfonylovou skupinu, sulfamoylovou sku-

pinu, karbamoylovou skupinu, fenoxycarbo-nylaminovou skupinu, acetoacetylaminovou skupinu, alkylaminovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, dialkylami-novou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou sku-pinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkenylovou skupinu s celkovým poč-tem uhlíkových atomů 2 až 6, fenylovou sku-pinu, pyridylovou skupinu a cykloalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových ato-mů 3 až 6,

R znamená skupinu vzorce



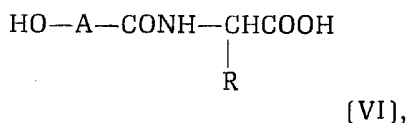
kde

R₁ znamená aminovou skupinu, hydroxylo-vou skupinu, hydroxymethylovou skupinu ne-bo ureidoskupinu,

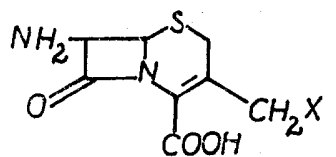
R₂ a R₃, které mohou být totožné nebo od-lišné, znamenají atom vodíku, nitroskupinu, alkylaminovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkanoylamino-vou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, aminovou skupinu, hydroxylo-vou skupinu, alkanoyloxyskupinu s celko-vým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, al-kylovou skupinu s celkovým počtem uhlíko-vých atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom

jodu, trifluormethylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu a sulfamoylovou skupinu a

X znamená skupinu $-\text{OCOCH}_3$ nebo skupinu $-\text{S}-\text{Het}$, ve které Het znamená 1-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, 1,2,3-triazol-5-ylovou skupinu, 1,2,4-triazol-3-ylovou skupinu, tetrazol-5-ylovou skupinu, 2-methyltetrazol-5-ylovou skupinu, 2-merkaptop-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, 2-hydroxymethyl-1,3,4-oxazol-5-ylovou skupinu, 3-hydroxypyridazin-6-ylovou skupinu, 2-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, 1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, 2-methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu nebo 2-aminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, a jeho fyziologicky neškodných netoxických solí, vyznačený tím, že se acylaminokarboxylová kyselina obecného vzorce VI



ve kterém A a R mají výše uvedený význam, nebo její reaktivní derivát odvozený od karboxylové skupiny a zvolený ze skupiny, zahrnující halogenid kyseliny, anhydrid kyseliny, azolid kyseliny, aktivní ester kyseliny a azid kyseliny, uveď v reakci s kyselinou obecného vzorce VII



(VII)

ve kterém má X výše uvedený význam, nebo s jejím derivátem, zahrnujícím její sůl nebo derivát, ve kterém je karboxylová skupina chráněna ochrannou skupinou, ze skupiny zahrnující silylester a terc.butylester kyseliny, přičemž v případě silylesteru může být aminoskupina kyseliny také silylována, načež v případě, že X znamená skupinu $-\text{OCOCH}_3$, může se případně rezultující reakční produkt uvést v reakci s heterocyklickým thiolem obecného vzorce V



ve kterém má Het výše uvedený význam a popřípadě se v získané sloučenině odštěpí chránicí skupina karboxylové skupiny a/nebo se převede získaná sloučenina na svoji netoxickou fyziologicky neškodnou sůl.

Oprava ve vytištěných popisech vynálezu

Ve vytištěném popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 203 006
(PV 7467-79) sloupec 31, řádek 5 byl nedotištěn.

Správně: - pinu- S-Het, ve které Het znamená 1- methyl- tetrazol -
- 5- ylovou skupinu, 2- mě-

Podat!