

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205007
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 05 09 75
(21) (PV 7468-79)

(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 TOSHIKI, TAKARAZUKA, IZAWA AKIO, KAWANISHI,
NOGUCHI HIROSHI, NISHINOMIYA, IRIE KENJI, TAKARAZUKA a EDA
YASUKO, TOYONAKA (Japonsko)

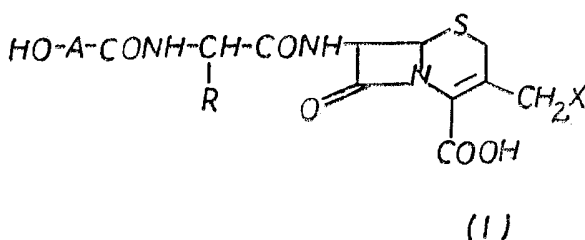
(73)
Majitel patentu

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, OSAKA (Japonsko)

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

1

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



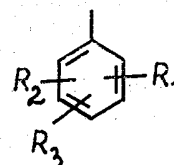
ve kterém

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 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 cel-

2

kovým 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 ato-mů 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, dialkyla-minovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových ato-mů 1 až 4, alkenylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu a cykloalky-lovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 3 až 6,

R znamená skupinu obecného vzorce



kde

R₁ znamená aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, trihydroxymethylovou skupinu nebo ureidoskupinu, a

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, a

X znamená skupinu —S—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-aminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, a o jeho netoxické fyziologicky neškodné soli.

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

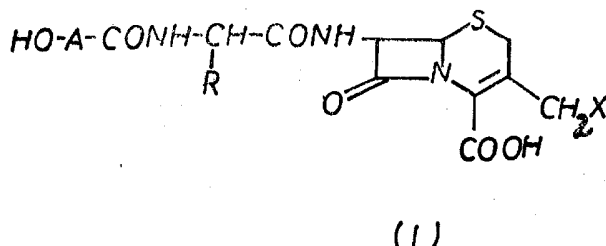
Rovněž je však známo, že uvedené cefalosporiny jsou prakticky neúčinné při léčení infekčních onemocnění, způsobených bakterií *Pseudomonas aeruginosa*, která se v posledních letech velmi rozšířila a která jsou jen velmi obtížně léčitelná. Dosud nejsou obchodně dostupné sloučeniny cefalosporinové řady,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

Jakožto příklady netoxických farmaceuticky neškodných solí, odvozených od sloučenin obecného vzorce I, možné uvést: sodnou sůl, draselnou sůl, vápenatou sůl, hořečnatou sůl, triethylaminovou sůl, diethanolaminovou sůl, morfolinovou sůl, prokainovou sůl, L-argininovou sůl, L-lysinovou sůl a podobně.

Vzhledem k tomu, že α -uhlíkový atom bočního řetězce (fenylglycinový zbytek), připojeného v obecném vzorci I v poloze 7, je asymetrickým uhlíkem, 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.

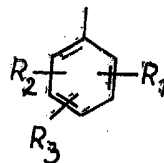
Předmětem vynálezu je způsob přípravy N-acyl- α -arylacetamidocefalosporinu obecného vzorce I



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 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, 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 obecného vzorce



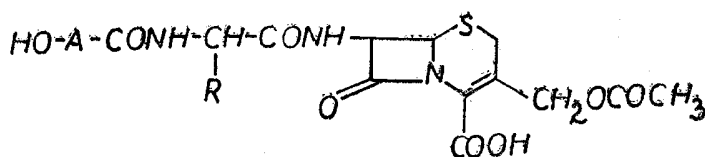
kde

R₁ znamená aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu nebo ureidoskupinu a

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 jodu, trifluormethylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu a sulfamoylovou skupinu, a

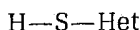
X znamená skupinu —S—Het, ve které Het

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-aminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, a jeho netoxických fyziologicky neškodných solí, jehož podstata spočívá v tom, že se N-acylamino- α -arylacetamidocefalosporin obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém A a R mají výše uvedený význam, s thiolem obecného vzorce V



(V),

ve kterém Het má výše uvedený význam.

Výše uvedená reakce může být prováděna při teplotě 40 až 80 °C.

Bylo zjištěno, že nové cefalosporiny obecného vzorce I mají silnou antimikrobiální účinnost vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím a znamenité farmakokinetické vlastnosti, protože 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, suspenzí a podobně.

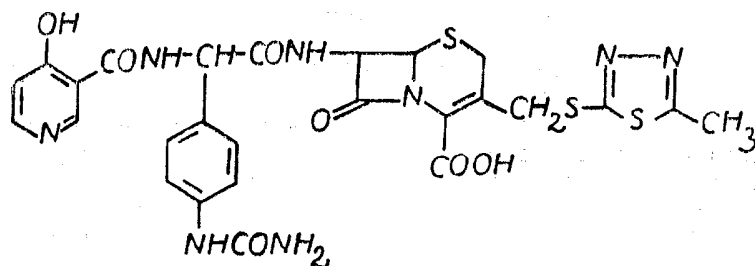
Farmaceutické přípravky, které obsahují jakožto účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I, mohou být připraveny smíšením sloučeniny obecného vzorce I s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly, například s vodou.

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 neomezují. Všechny zde uvedené díly, procentické údaje a poměry jsou hmotnostními díly, hmotnostními procenty a hmotnostními poměry, pokud není výslovně uvedeno jinak.

Příklad 1

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -(p-ureidofenyl)acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové



Směs 1,21 g 7-[D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -(p-ureidofenyl)acetamido]cefalosporanu sodného, 0,20 g hydrogen uhličitanu 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 kyslíčnickem fosfo-

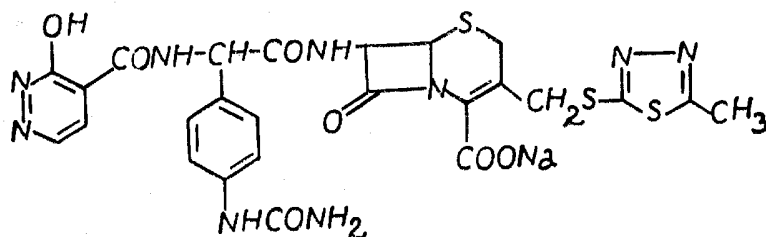
rečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 0,62 g požadovaného produktu.

Teplota tání získaného produktu je 233 až 240 °C.

Tato sloučenina může být potom převedena na odpovídající sodnou sůl o sobě známou metodou.

Příklad 2

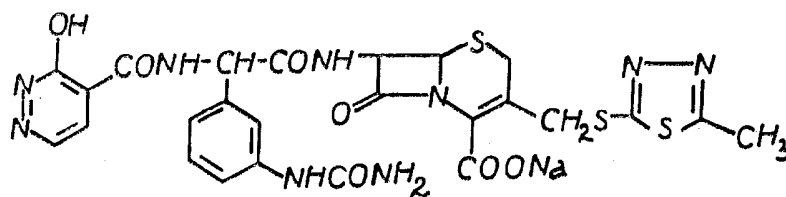
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 1, avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzor-



Teplota tání získaného produktu je 215 až 220 °C.

Příklad 3

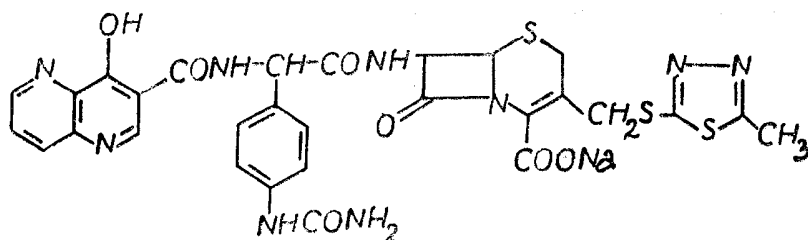
Stejným způsobem, jako je to popsáno v bodě 1 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání tohoto produktu je 212 až 217 stupňů Celsia.

Příklad 4

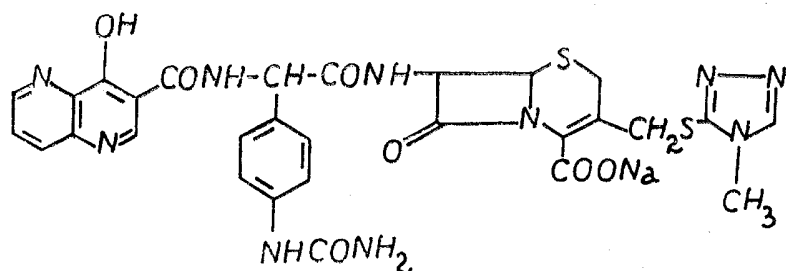
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 1 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 233 až 240 °C.

Příklad 5

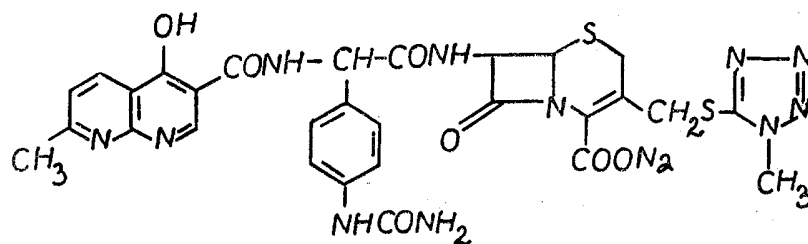
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 1 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 236 až 242 °C.

Příklad 6

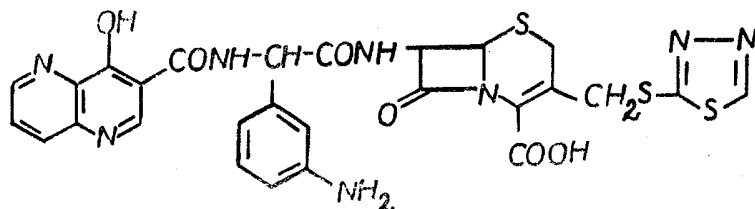
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 1 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 207 až 215 °C.

Příklad 7

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)- α -m-aminofenylacetamido]-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-aminofenylacetamido]cefalosporanové, 0,368 g hydrogenuhlitanu sodného, 0,32 2-merkapt-1,3,4-thiadiazolu a 25 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 hodin

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.

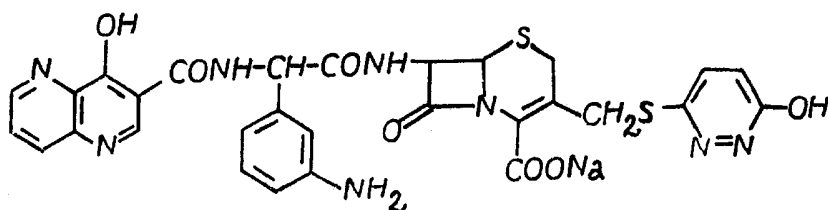
Vyloučené krystaly se izolují filtrací, promyjí ethanolem a vysuší nad silikagelem za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 1,05 sodné soli požadovaného produktu.

Teplota tání získaného produktu je 250 až 265 °C.

Tato sloučenina může být potom převedena na odpovídající sodnou sůl.

Příklad 8

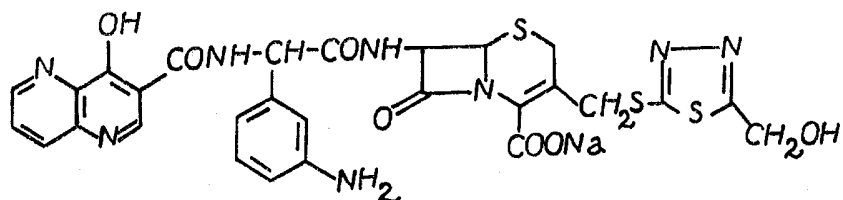
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 252 až 260 °C.

Příklad 9

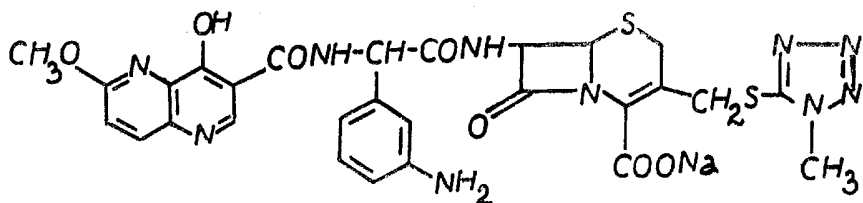
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 250 až 259 °C.

Příklad 10

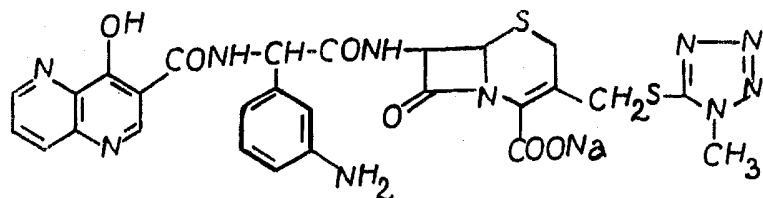
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 257 až 266 °C.

Příklad 11

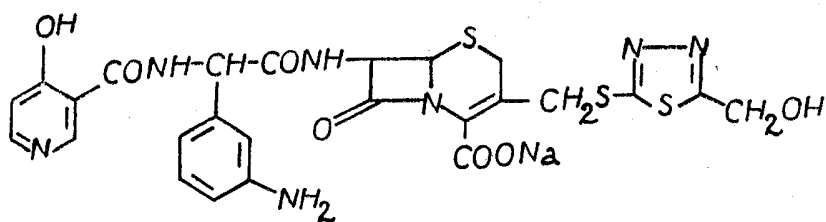
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 257 až 266 °C.

Příklad 12

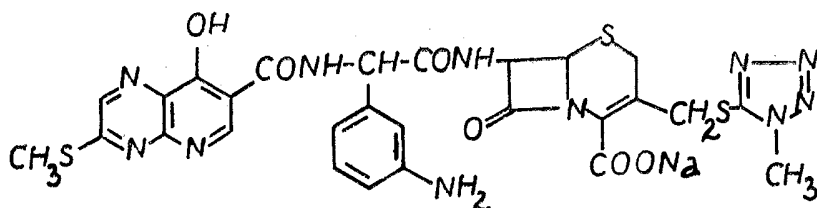
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 240 až 245 °C.

Příklad 13

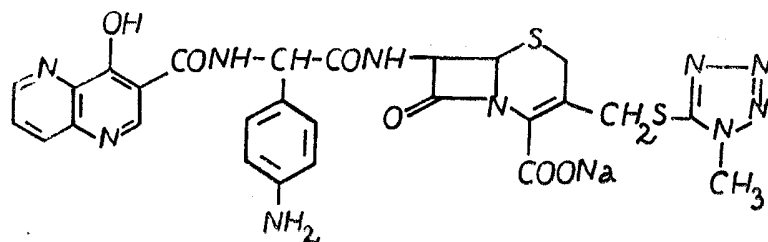
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 250 až 255 °C.

Příklad 14

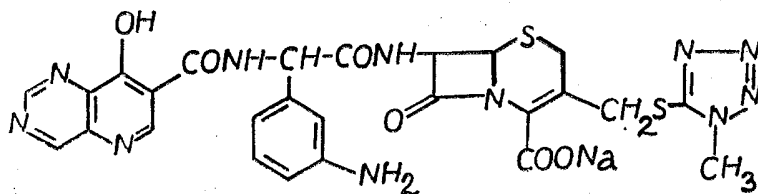
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 262 až 267 °C.

Příklad 15

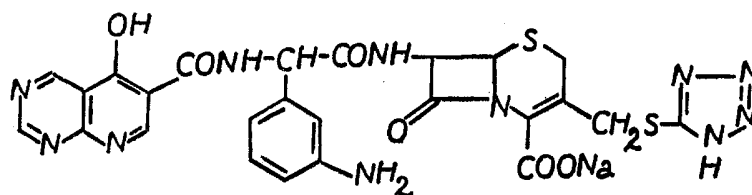
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je vyšší než 280 °C.

Příklad 16

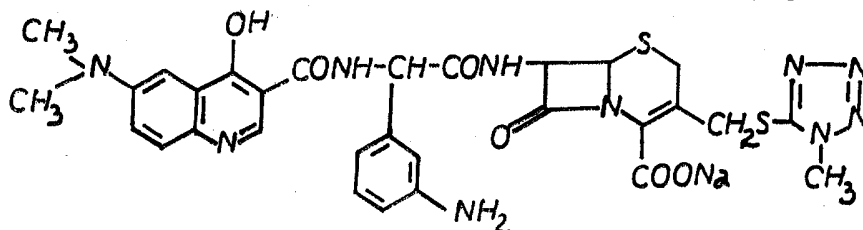
Stejně, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 260 až 265 °C.

Příklad 17

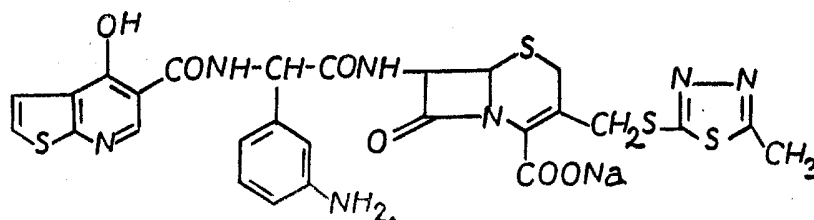
Stejně, jako je to popsáno v příkladě provedení 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 264 až 270 °C.

Příklad 18

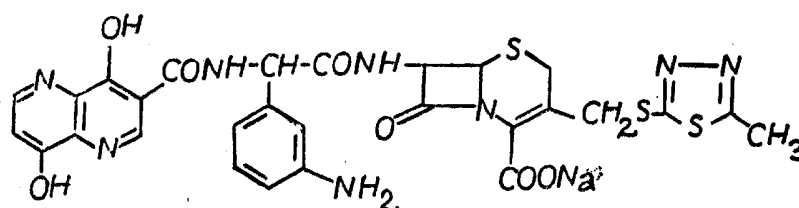
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 240 až 248 °C.

Příklad 19

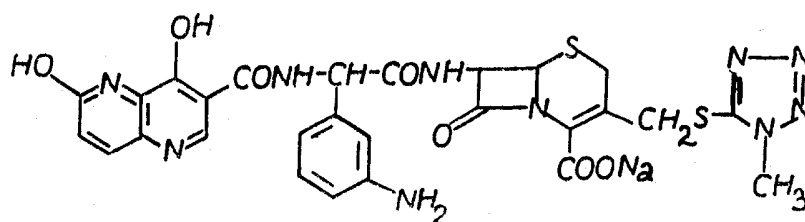
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 237 až 245 °C.

Příklad 20

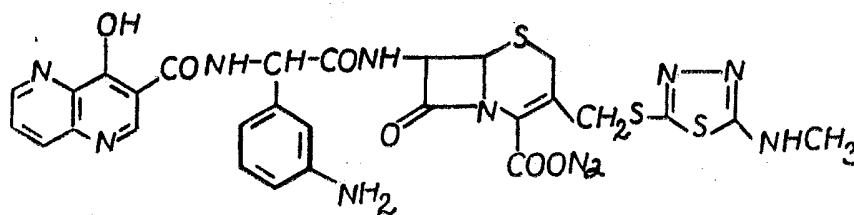
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 235 až 250 °C.

Příklad 21

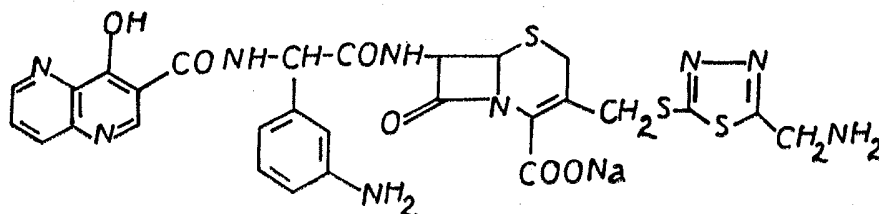
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 244 až 252 °C.

Příklad 22

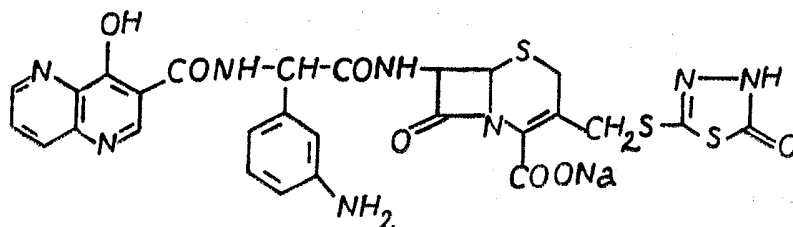
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 247 až 255 °C.

Příklad 23

Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce

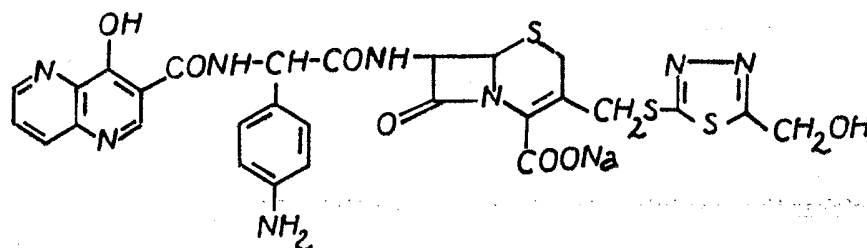


Tento produkt má teplotu tání 239 až 248 °C.

Příklad 24

příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce

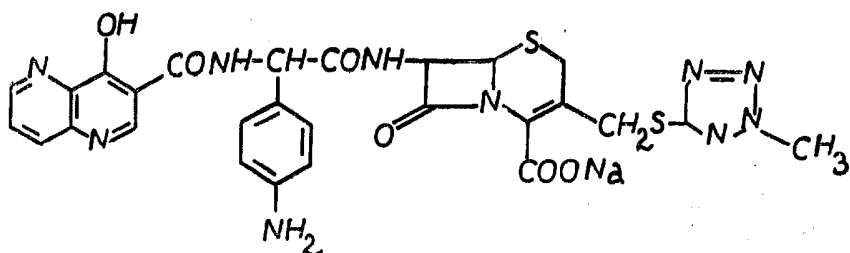
Stejným způsobem, jako je to popsáno v



Teplota tání získaného produktu je 249 až 261 °C.

Příklad 25

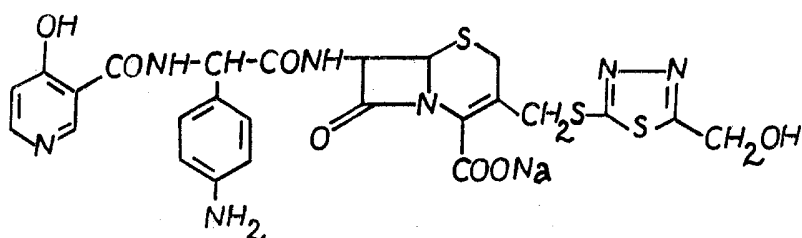
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 245 až 253 °C.

Příklad 26

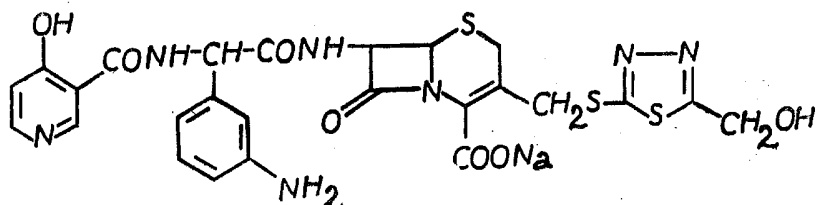
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 235 až 247 °C.

Příklad 27

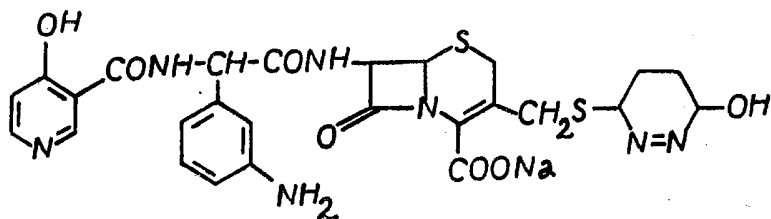
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 230 až 241 °C.

Příklad 28

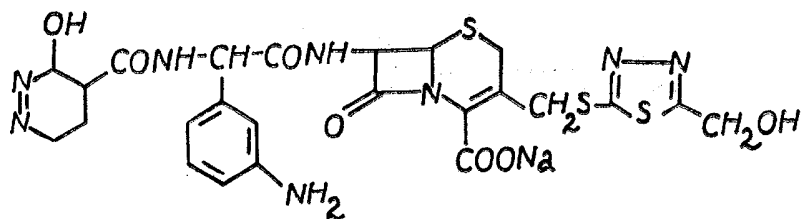
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 229 až 238 °C.

Příklad 29

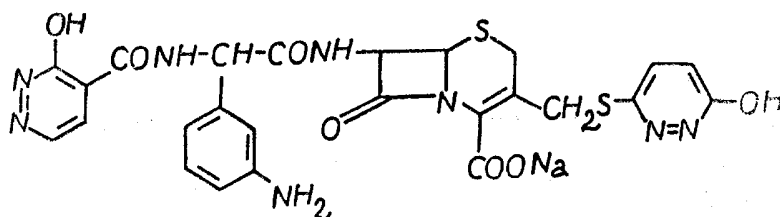
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 237 až 242 °C.

Příklad 30

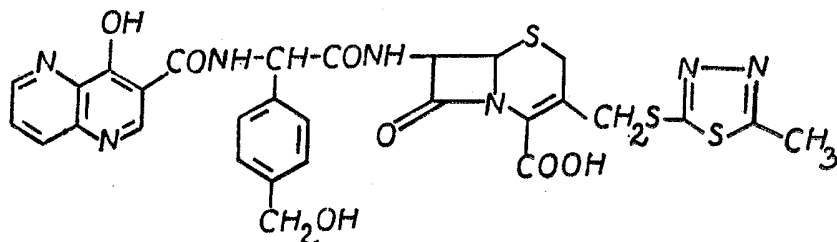
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 7 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 234 až 240 °C.

Příklad 31

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



Směs 3,03 g kyseliny 7-[DL- α -(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxymethyl-fenylacetamido]cefalosporanové, 0,92 gramu hydrogenuhličitanu sodného, 0,90 g 2-methyl-5-merkpto-1,3,4-thiadiazolu a 60 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 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.

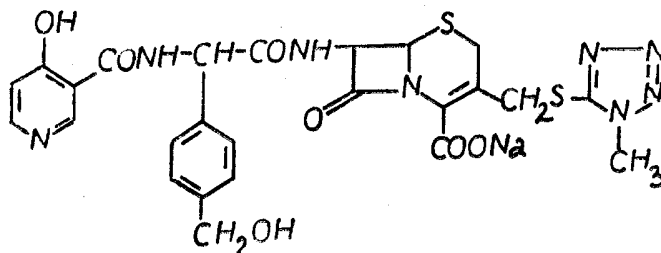
Vyloučené krystaly se potom izolují filtra-

cí, promyjí se ethanolem a vysuší nad kyslíkem fosforečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá sodná sůl sloučeniny uvedené v nadpisu v množství 2,5 g.

Teplota tání získaného produktu je 236 až 243 °C.

Příklad 32

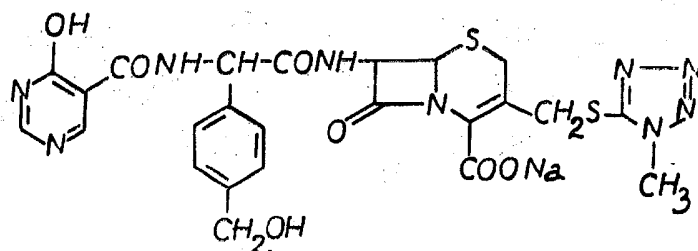
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 31 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 240 až 246 °C.

Příklad 33

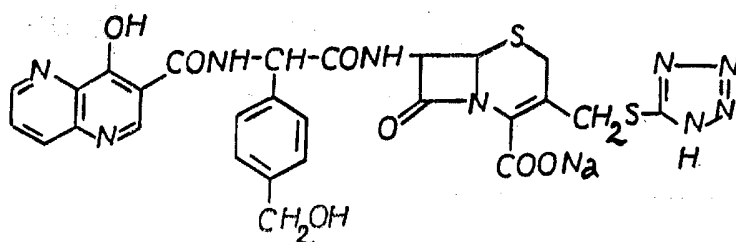
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 31 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 232 až 235 °C.

Příklad 34

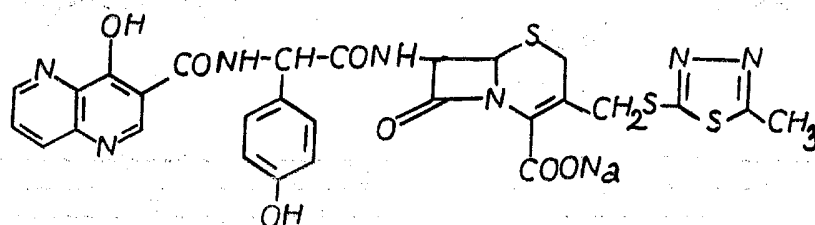
Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 31 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 245 až 250 °C.

Příklad 35

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-naf-tyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxyfenylace-tamido]-3-[2-methyl-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 -p-hydroxyfenylacetamido]cefalosporanové, 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.

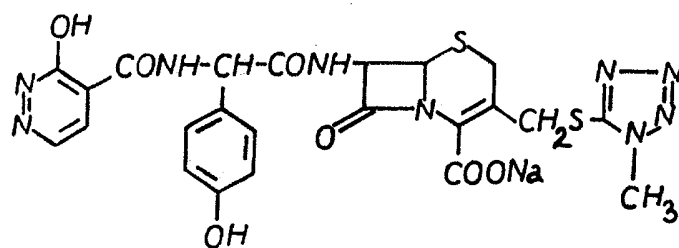
Vyloučené krystaly se izolují filtrací, promyjí ethanolem a vysuší nad kyslíčkem

fosforečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 1 gram sodné soli požadovaného produktu.

Teplota tání získaného produktu je 223 až 232 °C.

Příklad 36

Stejným způsobem, jako je to popsáno v příkladě 35 avšak za použití odpovídajících výchozích látek, se připraví produkt vzorce



Teplota tání získaného produktu je 210 až 217 °C.

V následující tabulce jsou uvedeny výsled-

ky testů pro stanovení antimikrobiální účinnosti sloučenin, vyrobených v předcházejících příkladech provedení.

Tabulka

Příklad číslo	Staphylo- coccus aureus 209 9	Staphylo- coccus aureus+ FS 289	Escherichia coli NIHJ	Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{g/ml}$)		Serratia No. 72	Enterobacter aerogenus No. 75
				Klebsiella pneumoniae 602	Proteus vulgaris HX 19		
2	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	50	6,25
3	0,39	6,25	12,5	3,13	0,1	50	6,25
4	0,78	3,13	3,13	1,56	0,1	12,5	3,13
5	0,78	6,25	1,56	1,56	0,1	12,5	3,13
6	1,56	6,25	3,13	3,13	0,2	12,5	6,25
7	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	12,5	3,13
8	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	12,5	3,13
9	0,78	6,25	3,13	3,13	0,1	12,5	3,13
10	0,78	3,13	1,56	3,13	0,1	12,5	3,13
11	0,78	3,13	1,56	3,13	0,1	12,5	3,13
12	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	50	12,5
13	1,56	6,25	3,13	3,13	0,1	12,5	6,25
14	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	12,5	3,13
15	0,78	6,25	3,13	6,25	0,2	50	12,5
16	0,78	6,25	6,25	3,13	0,2	25	6,25
17	0,78	6,25	1,56	3,13	0,1	12,5	6,25
18	1,56	12,5	6,25	3,13	0,39	25	12,5
19	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	12,5	3,13
20	0,78	6,25	3,13	3,13	0,1	12,5	3,13
21	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	12,5	6,25
22	0,78	12,5	6,25	3,13	0,2	12,5	6,25
23	0,78	6,25	3,13	3,13	0,2	12,5	3,13
24	1,56	6,25	1,56	3,13	0,1	12,5	3,13
25	0,78	6,25	3,13	1,56	0,1	12,5	3,13
26	0,39	6,25	6,25	6,25	0,2	50	12,5
27	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	50	12,5
28	0,39	6,25	6,25	3,13	0,2	100	25
29	0,78	6,25	12,5	6,25	0,39	50	12,5
30	0,78	6,25	12,5	6,25	0,78	50	12,5
32	0,78	6,25	12,5	12,5	0,39	50	25
33	0,78	12,5	25	12,5	0,78	50	25

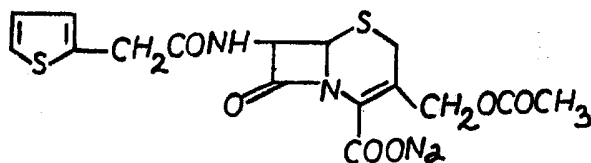
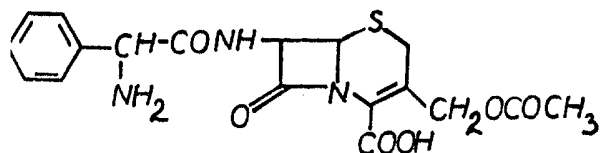
Příklad číslo	Staphylo- coccus aureus 209 9	Staphylo- coccus aureus+ FS 289	Minimální inhibiční koncentrace (μg/ml)					Serratia No. 72	Enterobacter aerogenus No. 75
			Escherichia coli NIHJ	Klebsiella pneumoniae 602	Proteus vulgaris HX 19	Pseudomonas aeruginosa 104			
34	1,56	6,25	1,56	1,56	0,2	6,25	25	6,25	
36	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:

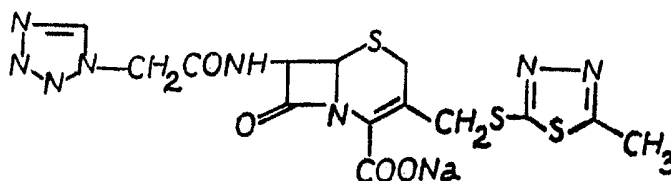
CET (Cefalothin):

+ Staphylococcus aureus FS 289: kmen odolný vůči penicilinu

CEG (Cefaloglycin):

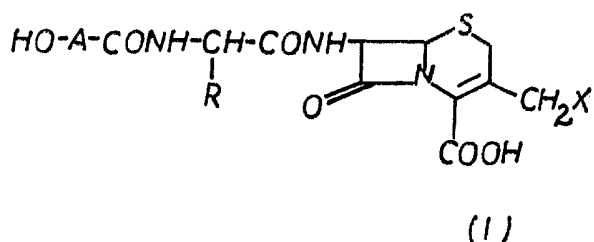


CEZ (Cefalozin):



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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

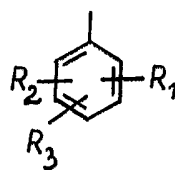


ve kterém

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 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, 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, sulfa-

moylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, fenoxykarbonylamínovou 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 obecného vzorce



kde

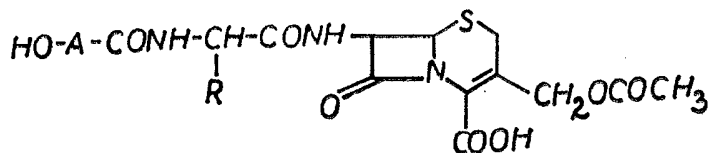
R₁ znamená aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu nebo ureidoskupinu,

R₂ a R₃, které mohou být totožné nebo odlišné, znamenají atom vodíku, nitroskupinu, alkylaminovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkanoylamínovou 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, tri-fluormethylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu a sulfamoylovou skupinu, a

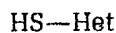
X znamená skupinu —S—Het, ve které Het znamená 1-methyltetrazol-5-ylovou skupinu, 2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, 1,2,3-triazol-5-ylovou skupinu, 1,2,4-triazol-3-ylovou skupinu, tetrazol-5-ylovou skupinu, 2-methyltetrazol-5-ylovou skupinu, 2-merkapt-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu,

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-aminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylovou skupinu, a jeho netoxických fyziologicky neškodných solí, vyznačený tím, že se uvede v reakci N-acylamino- α -arylacetamidocefalosporin obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém A a R mají výše uvedený význam, s thiolem obecného vzorce V



(V)

ve kterém Het má výše uvedený význam a získaná sloučenina se popřípadě převede na svoji netoxickou fyziologicky neškodnou sůl.