



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205005
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 05 09 75
(21) (PV 6063-75)

(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]

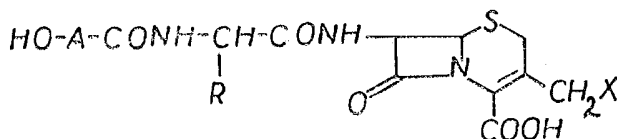
(73)
Majitel patentu

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, OSAKA [Japonsko]

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

1

Vynález se týká způsobu výroby N-acyla-
mino- α -arylacetoamidocefalosporinu obecné-
ho vzorce I



(I)

ve kterém

A znamená divalentní heteroaromatický kruh, zvolený ze skupiny, zahrnující chinolin, isochinolin, cinnolin, naftiridin, chinoxalin, pyrazolopyridin, pyridopyrazin, pyridazinopyrimidin, thienopyridin, thiazolopyridin, thazolopyrimidin, 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, alkoxykarbonylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylthioskupinu

2

s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, merkaptoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxy-methylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6, atom halogenu, fenoxycarbonylaminovou skupinu, aceto-sulfonylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, fenylsulfonylovou skupinu, pyridylsulfonylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, fenoxycarbonylaminovou skupinu, aceto-acetylaminovou 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 fenylovou skupinu substituo-vanou substituentem ze skupiny, zahrnující hydroxylovou skupinu, aminovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu a ureidovou skupinu, a

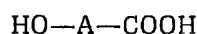
X znamená skupinu $-\text{OCOCH}_3$ nebo sku-pinu $-\text{S}-\text{Het}$, kde Het znamená člen ze skupiny, kterou tvoří tetrazol-5-yl, 1,3,4-thia-diazol-5-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-5-yl, pyridazin-6-yl, při-

čemž každá z těchto skupin může být substituována substituentem ze skupiny, tvořené alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, merkaptoskupinou, hydroxymethylovou skupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a hydroxylovou skupinou.

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

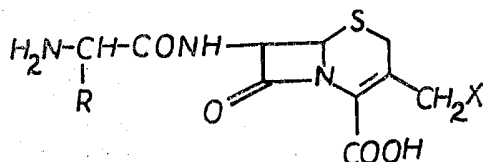
Rovněž je však známo, že uvedené cefalosporiny jsou prakticky neúčinné při léčení infekčních onemocnění, způsobených bakterií *Pseudomonas aeruginosa*, které se v posledních letech velmi rozšířilo a které je jen velmi obtížně léčitelné. Dosud nejsou obchodně dostupné sloučeniny cefalosporinové řady,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

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I se připraví reakcí karboxylové kyseliny obecného vzorce II



(II)

ve kterém má A výše uvedený význam, popřípadě reaktivním derivátem karboxylové kyseliny zvoleným ze skupiny, tvořené halogenidem kyseliny, anhydridem kyseliny, azolidem kyseliny, aktivním esterem nebo azidem kyseliny, se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

ve kterém R a X mají výše uvedený význam, nebo s její solí nebo derivátem, přičemž se reakce provádí při teplotě, pohybující se v rozmezí od -20°C do $+50^{\circ}\text{C}$.

Reakce se výhodně provádí v přítomnosti polárního rozpouštědla nebo nepolárního rozpouštědla nebo v přítomnosti směsi obou typů rozpouštědel.

Jako reaktivního derivátu sloučeniny obecného vzorce II se může použít výhodně halogenidu kyseliny, anhydridu kyseliny, azolidu kyseliny, reaktivního esteru kyseliny nebo azidu kyseliny.

Jako derivát sloučeniny obecného vzorce III se výhodně použije sloučenina, ve které je karboxylová skupina chráněna snadno odštěpitelnou skupinou.

Jako příklady vhodných heterocyklických kruhů, odpovídajících substituentu X je mož-

no uvést: 1-methyltetrazol-5-yl, 2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, tetrazol-5-yl, 2-methyltetrazol-5-yl, 2-merkpto-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-hydroxymethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-aminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 3-hydroxypyridazin-6-yl, 1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl a podobně.

Jakožto příklady netoxických farmaceuticky přípustných solí, odvozených od sloučenin obecného vzorce I, je možno 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 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.

Jako inertní rozpouštědla, která mohou být použita při reakci mezi sloučeninou obecného vzorce II a sloučeninou obecného vzorce III, lze uvést polární rozpouštědla, jako jsou: dichlormethan, chloroform, aceton, tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril, methylisobutylketon, ethylalkohol, dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, nitromethan, triamid kyseliny hexamethylfosforečné, sulfonan a podobně, nebo nepolární rozpouštědla, jako jsou: benzen, toluen, petrolether, n-hexan a podobně nebo jejich směsi.

Tato rozpouštědla mohou být použita v kombinaci s vodou.

Ve formě reaktivních derivátů karboxylové kyseliny obecného vzorce II je možno použít smíšené anhydridy kyselin nebo symetrické anhydridy kyselin, jako například: kyselin dialkylfosforečných, kyseliny dibenzylfosforečné, kyselin halogenfosforečných, kyselin dialkylfosforitých, kyseliny methansulfonové, kyseliny toluensulfonové, kyseliny naftalensulfonové, alifatických karboxylových kyselin (jako například kyseliny pivalové, kyseliny pentanové, kyseliny isopentanové a kyseliny 2-ethylbutanové), azolidy kyselin s imidazolem, substituovanými imidazoly, dimethylpyrazolem, triazolem a podobně, a aktivní estery, jako například: kyanomethylester, methoxymethylester, vinyl-ester, propargylester, p-nitrofenylester, 2,4-dinitrofenylester, trichlorfenylester, penta-chlorfenylester, methansulfonylphenylester, p-nitrofenylthioester, karboxymethylthioester, pyridylester, piperidylester, 8-chinolinthioester, a estery s 1-hydroxy-2(1H)-pyridonem, N-hydroxysukcinidem a N-hydroxy-ftalimidem.

Jestliže se sloučeniny obecného vzorce II

použijí ve formě volné kyseliny (nebo její soli), potom je výhodné provádět reakci v přítomnosti kopulačního činidla, jako je například: N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, N-cyklohexyl-N-morfolinoethylkarbodiimid, N-cyklohexyl-N-(4-diethylaminocyklohexyl)-karbodiimid, N,N'-diethylkarbodiimid, N,N'-diisopropylkarbodiimid, N-ethyl-N-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid, N,N'-karbonyldi-(2-methylimidazol), pentamethylenketen-N-cyklohexylimin, difenylketen-N-cyklohexylimin, 2-ethyl-7-hydroxybenzisoxazoliová sůl, 2-ethyl-5-(m-sulfonyl)isoxazolhydroxid, (chlormethylen)dimethylamoniumchlorid a podobně.

Jak již bylo uvedeno, mohou být při způsobu podle vynálezu použita amidační činidla, běžně používaná v průmyslu peptidů při výrobě penicilinu a cefalosporinu.

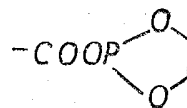
Jako příklady solí sloučenin obecného vzorce III lze uvést: soli kyselin obecného vzorce III, odvozené od alkalických kovů, případně kovů alkalických zemin (jako například odvozené od sodíku, draslíku, vápníku a podobně), organické amoniové soli (jako například soli odvozené od triethylaminu, trimethylaminu, cholinu, kolidinu a podobně) kyselin obecného vzorce III a soli organických sulfonových kyselin, jako je kyselina toluensulfonová, kyselina naftalensulfonová a kyselina tetralinsulfonová, odvozené od kyselin obecného vzorce III.

Jako příklady derivátů sloučenin obecného vzorce III lze uvést karboxylové deriváty, ve kterých je karboxylová skupina chráněna esterifikací nebo amidací a tedy esterovou nebo amidovou skupinou anebo je ve formě anhydridové skupiny.

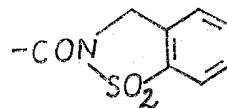
Po provedení acylační reakce za mírných reakčních podmínek může být ochranná skupina karboxylu odstraněna například solvolýzou, jako například hydrolýzou nebo alkoholýzou, dále katalytickou hydrogenací, redukcí, oxidací, nukleofilní substitucí, fotochemickou reakcí nebo enzymatickou reakcí.

Ve formě skupin vytvořených vhodnými ochrannými skupinami karboxylu je možno použít: silylesterovou skupinu, organocínes-terovou skupinu, toluensulfonylesterovou skupinu, p-nitrobenzylesterovou skupinu, benzylesterovou skupinu, fenacylesterovou skupinu, 2-furylmethylesterovou skupinu, difenylmethylesterovou skupinu, substituovanou difenylmethylesterovou skupinu, p-methoxybenzylesterovou skupinu, tritylesterovou skupinu, benzoylmethylesterovou skupinu, dimethylmethylenaminoesterovou skupinu, p-nitrofenylesterovou skupinu, methylsulfonylesterovou skupinu, methylthiofenylesterovou skupinu, t-butylesterovou skupinu, 4-pikolylesterovou skupinu, jodethylesterovou skupinu, trichlorethylesterovou skupinu, ftalimidomethylesterovou skupinu, 3,4-dimethoxy nebo 3,5-dimethylbenzylesterovou skupinu, 2-nitrobenzylesterovou skupinu, 2,2'-dinitrobenzylesterovou skupinu, acetyloxy-

karboxylovou skupinu, trichlorethylesterovou skupinu, skupinu vzorce



skupinu



příčemž uvedené skupiny jsou vytvořeny z ochranných skupin karboxylu, které se běžně používají v průmyslu peptidů, penicilinu a cefalosporinu.

V případě silylesterové skupiny mohou být případně silylovány i další případné substituenty sloučeniny obecného vzorce III, jakými jsou například hydroxylová skupina a aminová skupina.

V případě těchto derivátů sloučenin obecného vzorce III může být rovněž použito jejich solí odvozených od kyseliny chlorovodíkové, kyseliny p-toluensulfonové, kyseliny naftalensulfonové nebo kyseliny tetralinsulfonové.

Sloučeniny obecného vzorce III mohou být snadno připraveny postupy, popsány například v patentu US č. 3 634 416 a číslo 3 634 418, holandského patentu č. 70/05519, kanadského patentu č. 873 869, japonské zveřejněné přihlášce vynálezu č. 14457/1971.

Bylo zjištěno, že nové cefalosporiny obecného vzorce I mají silnou antimikrobiální účinnost vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím a vykazují vynikající farmakokinetické vlastnosti. Z těchto důvodů jsou tyto sloučeniny vhodné jako chemoterapeutická činidla pro léčení infekčních onemocnění u člověka, drůbeže a dobytka.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují vynikající antimikrobiální účinnost vůči bakteriím, proti kterým jsou dosud známé sloučeniny cefalosporinové řady jen málo účinné. Takovými bakteriemi jsou například *Pseudomonas aeruginosa*, indol-pozitivní *Proteus*, *Serratia* a *Enterobacter aerogenus*.

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 jako účinnou složku sloučeninu obecného

vzorci I, mohou být připraveny smíšením sloučeniny obecného vzorce I s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly, například s vodou.

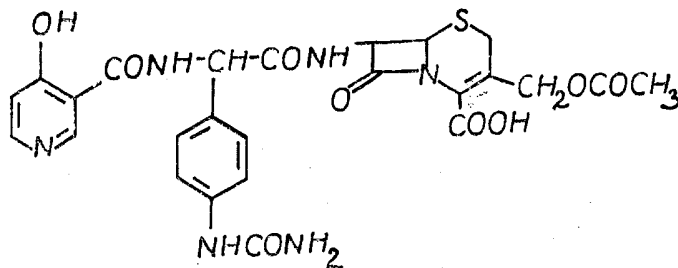
Obvyklá dávka sloučeniny obecného vzorce I činí 400 mg až 20 g/den, s výhodou asi 500 mg až 2 g/den; toto množství je podáváno v jediné dávce nebo v rozdělených dávkách (obvykle v rozdělených dávkách) a je počítána pro dospělého jedince (asi 60 kg tělesné hmotnosti).

V následující části popisu jsou za účelem bližšího objasnění podstaty vynálezu uvede-

ny příklady provedení, které však vlastní rozsah vynálezu nijak neomezuji. 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-ureidofenylacetamido]cefalosporanové



K roztoku 4,63 gramu kyseliny 7-(D- α -amino-p-ureidofenylacetamido]cefalosporanové a 2,02 g triethylaminu v 80 ml dimethylformamidu se přidá 2,36 g N-hydroxysukcinimidu kyseliny 4-hydroxypyridin-3-karboxylové, přičemž se reakční směs míchá. Reakční směs se míchá při teplotě okolí po dobu 3 hodin, načež se přidá 1,66 g 2-ethylhexanoátu sodného a po 10 minutách se přidá 200 ml dichlormethanu a 100 ml diethyletheru k vyloučení krystalů.

Vyloučené krystaly se izolují filtrací a následně promyjí diethyletherem. Takto získaný produkt se potom rozpustí ve vodě a hodnota pH získaného roztoku se za chlazení ledem nastaví na 2 přidáním 3 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, rovněž za míchání. Vyloučené krystaly se znovu izolují filtrací, následně promyjí vodou a vysuší nad kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku. Uvedeným postupem se získá 2,6 g jmenované sloučeniny s teplotou tání 200 až 206 °C.

Sodná sůl sloučeniny podle vynálezu získá rozpuštěním volné kyseliny v dimethylformamidu a přidáním ekvimolárního množství 2-ethylhexanoátu sodného k resultujícímu roztoku. K vyloučení krystalů se k reakční směsi přidá diethylether.

Příklad 2

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-naft-

tyridin-3-karboxamido)- α -(p-ureidofenyl)acetamido]cefalosporanové

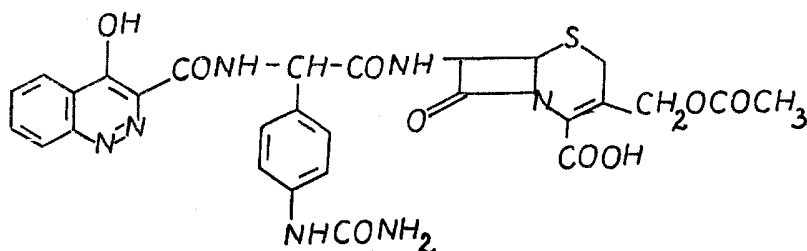
Roztok 4,63 g kyseliny 7-(D- α -amino-p-ureidofenylacetamido]cefalosporanové a 2,02 g triethylaminu ve 100 ml dichlormethanu se zchladí ledem a k takto zchlazenému roztoku se za míchání přidá 2,45 g hydrochloridu kyseliny 4-hydroxy-1,5-nafttyridin-3-karboxylové. Po dvacetiminutovém míchání reakční směsi se přidá 1,01 g triethylaminu a 30 ml dimethylformamidu a reakční směs se nechá reagovat po dobu 15 hodin za míchání při téže teplotě.

Nerozpustný podíl se následně odfiltruje a filtrát se extrahuje třemi 30ml podíly vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Resultující vodný extrakt se ochladí ledem a jeho pH se nastaví na hodnotu 2 přidáním 3 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové za míchání. Vyloučené krystaly se izolují filtrací, následně promyjí vodou a vysuší nad kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 2,4 gramů uvedeně sloučeniny s teplotou tání 263 až 271 °C.

Produkt může být o sobě známými postupy převeden na odpovídající sodnou sůl.

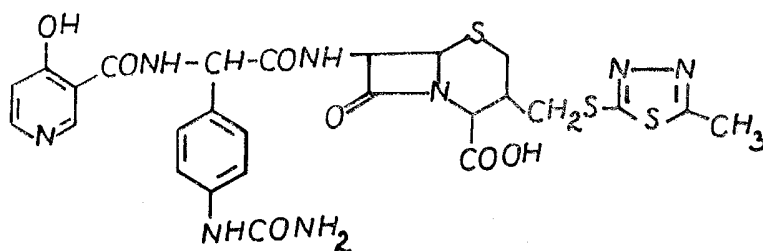
Příklad 3

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydrocinnolin-3-karboxamido)- α -(p-ureidofenylacetamido]cefalosporanové.



Ve 160 ml bezvodého dimethylformamidu se rozpustí 1,90 g kyseliny 4-hydroxycinnolin-3-karboxylové při teplotě okolí (asi 20 až 30 °C) a za míchání. K takto získanému roztoku se potom přidá 1,78 g karbonyldimidazolu a rezultující reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Potom se k této reakční směsi přidají 2 g triethylaminu a 4,63 gramu kyseliny 7-(D- α -amino-p-ureidofenylacetamido)-cefalosporanové a směs se nechá reagovat po dobu 3 hodin při teplotě okolí a za míchání. K reakčnímu roztoku se přidá 3,64 g 50% roztoku 2-ethylhexanoátu sodného v n-butanolu, načež se reakční směs míchá po dobu 10 minut.

Reakční roztok se následně nalije do acetonu a vyloučené krystaly se potom rozpustí ve vodě, rezultující roztok se ochladí



Ke směsi 5,35 g kyseliny 7-(D- α -amino-p-ureidofenylacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-karboxylové, 2,02 g triethylaminu a 80 ml dimethylformamidu se přidá 2,36 g N-hydroxysukcinimidesteru kyseliny 4-hydroxypyridin-3-karboxylové. Potom se takto získaná reakční směs nechá reagovat po dobu 3 hodin při teplotě okolí za míchání, načež se k ní přidá 1,66 g 2-ethylhexanoátu sodného a po 10 minutách 200 ml acetonu a 100 ml diethyletheru k vyloučení krystalů.

Vyloučené krystaly se isolují filtrací, promyjí diethyletherem a rozpustí ve vodě. Rezultující roztok se potom zpracuje přidavkem 2 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové za chlazení ledem k nastavení pH roztoku na hodnotu 2. Vyloučené krystaly se isolují filtrací, promyjí vodou a vysuší nad kysličníkem fosforečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 3,2 g uvedené sloučeniny s teplotou tání 233 až 240 °C.

Tato sloučenina může být dále převedena

ledem a jeho pH se nastaví na hodnotu 2 přidavkem 2 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové za míchání. Vyloučené krystaly se isolují filtrací, promyjí vodou a vysuší nad kysličníkem fosforečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získají 3 g uvedené sloučeniny s teplotou tání 228 až 235 °C.

Tato sloučenina může být převedena na odpovídající sůl o sobě známými postupy.

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

na odpovídající sodnou sůl o sobě známými postupy.

Příklad 5

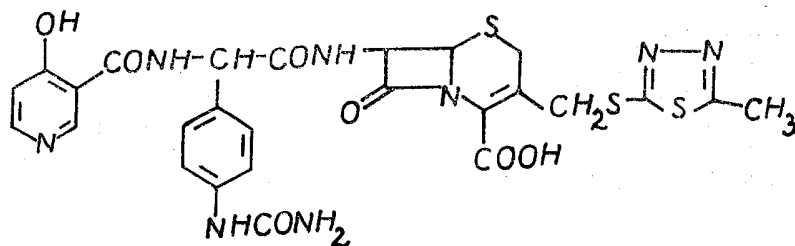
Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -(p-ureidofenyl)acetamido]-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-karboxylové

Sloučenina se připraví stejným postupem, popsaným v příkladu 4, za použití kyseliny 7-(D- α -amino-p-ureidofenylacetamido)-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-karboxylové.

Teplota tání produktu se pohybuje v rozmezí od 235 do 245 °C.

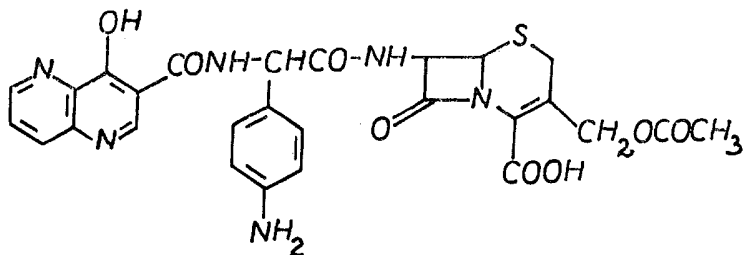
Příklad 6

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



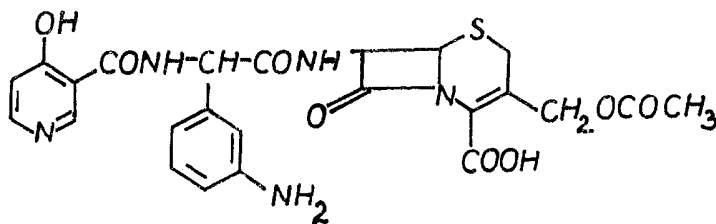
Směs 1,21 g 7-[D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -(p-ureidofenyl)acetamido]-cefalosporanátu sodného, 0,20 g hydrogenuhličitanu sodného, 0,36 g 2-methyl-5-merkapt-1,3,4-thiadiazolu a 25 ml fosfátového pufru (0,1 N KH_2PO_4 -0,1 N NaHPO_4 ; 2 : 1 objemově; pH: 6,3) se míchá po dobu 6 hodin při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

Vyloučené krystaly se isolují filtrací, promyjí vodou a vysuší nad kyslíčnickem fosfo-



Ke směsi 4,20 g kyseliny 7-[D- α -p-aminofenylacetamido]cefalosporanové, 2,02 g triethylaminu a 50 ml dimethylformamidu se přidá 2,87 g esteru kyseliny 4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxylové s N-hydroxysukcinimidem, načež se resultující směs míchá po dobu dvou hodin při teplotě prostředí. Nerozpuštěný podíl se odfiltruje a k filtrátu se přidá 100 ml dichlormethanu a 300 ml diethyletheru.

Vyloučené krystaly se isolují filtrací, promyjí diethyletherem a vysuší nad kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 4,7 g triethylaminové so-



Ke směsi 4,20 g kyseliny 7-[D- α -m-aminofenylacetamido]cefalosporanové, 2,02 g triethylaminu a 50 ml dimethylformamidu se přidá ester kyseliny 4-hydroxypyridin-3-karboxylové s N-hydroxysukcinimidem a resultující směs se míchá po dobu dvou hodin při teplotě prostředí. K reakční směsi se následně přidá 1,66 g 2-ethylhexanoátu sodného a po dalších 10 minutách se ke směsi přidá ještě 100 ml dichlormethanu a 200 ml diethyletheru k vyloučení krystalů.

Vyloučené krystaly se izolují filtrací, pro-

rečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 0,62 g uvedené sloučeniny.

Připravená sloučenina může být převedena známým způsobem na odpovídající sodnou sůl.

Teplota tání získané sloučeniny se pohybuje v rozmezí od 233 do 240 °C.

Příklad 7

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)- α -p-aminofenylacetamido]cefalosporanové

li uvedené sloučeniny. Tato sloučenina se rozpustí v dimethylformamidu a k resultujícímu roztoku se přidá 2-ethylhexanoát sodný v množství 1,1-molárního násobku vzhledem k nadepsané sloučenině. Po přidání acetonu k reakčnímu roztoku se oddělí sodná sůl nadepsané sloučeniny v krystalické formě. Teplota tání 250 až 262 °C.

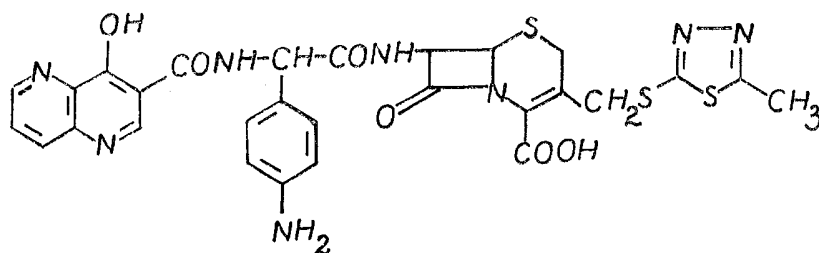
Příklad 8

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -m-aminofenylacetamido]cefalosporanové

myjí diethyletherem a vysuší nad kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 4,5 g sodné soli nadepsané sloučeniny. Teplota tání 220 až 229 stupňů Celsia.

Příklad 9

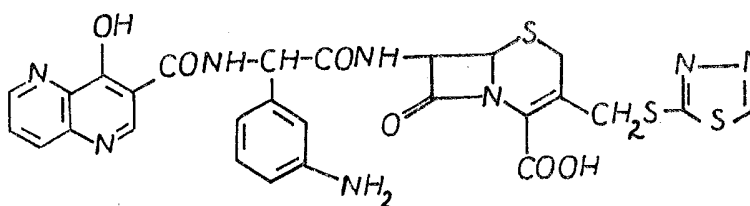
Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)- α -p-aminofenylacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové



Sloučenina se získá stejným způsobem, jako v příkladu 1 s výjimkou, že se místo kyseliny 7-[D- α -p-aminofenylacetamido]cefalosporanové použije kyselina 7-[D- α -p-aminofenylacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová. Teplota tání 249 až 260 °C.

Příklad 10

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



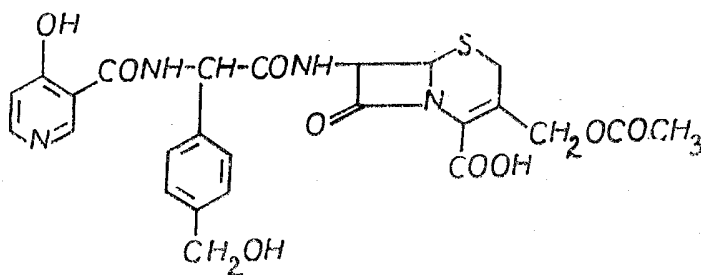
Směs 1,18 g kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)- α -m-aminofenylacetamido]-cefalosporanové, 0,368 gramů hydrogenuhličitanu sodného, 0,32 g 2-merkapt-1,3,4-thiadiazolu a 25 ml fosfátového pufru (0,1 N KH_2PO_4 -0,1 N NaHPO_4 ; 2 : 1 objemově; pH 6,3) se míchá po dobu 5,5 hodin při 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, pro-

myjí ethanolom a vysuší nad silikagelem za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 1,05 g sodné soli nadepsané sloučeniny.

Teplota tání 250 až 262 °C.

Příklad 11

Příprava kyseliny 7-[DL- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxymethylfenylacetamido]cefalosporanové



K roztoku kyseliny 7-[DL- α -p-hydroxymethylfenylacetamido]cefalosporanové (4,35 g) a triethylaminu (2,02 g) v 80 ml dichlormethanu se za míchání a chlazení ledem přidá 2,36 g esteru kyseliny 4-hydroxypyridin-3-karboxylové a N-hydroxysukcinimidu a 40 ml dimethylformamidu, načež se reakční směs míchá po dobu 30 minut při teplotě ledové lázně. Po dalších dvou hodinách udržování reakční směsi při teplotě okolí se za míchání přidá 1,66 g 2-ethylhexanoátu sodného a po dalších 10 minutách 100 ml

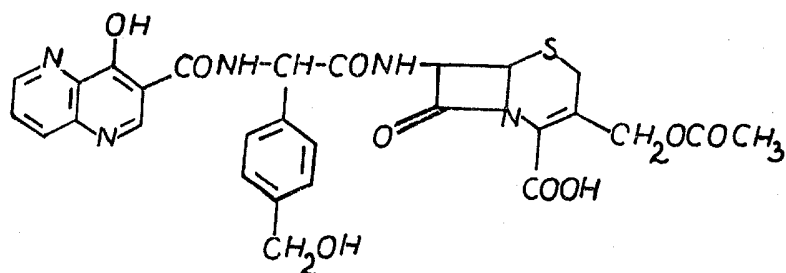
dichlormethanu a 200 ml diethyletheru k vyloučení krystalického produktu.

Takto vyloučené krystaly se izolují filtrací, promyjí diethyletherem a vysuší nad kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku.

Výtěžek: 4 g sloučeniny o teplotě tání 211 až 219 °C.

Příklad 12

Příprava kyseliny 7-[DL- α -(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxymethylfenylacetamido]cefalosporanové



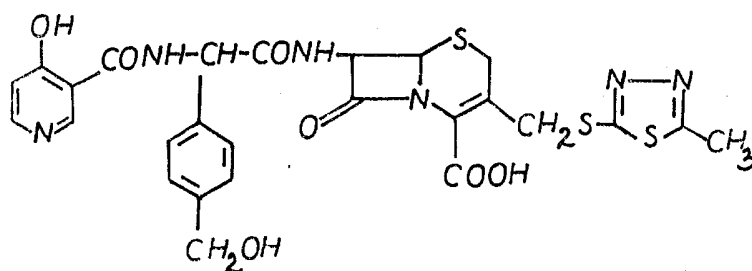
K roztoku 4,35 g kyseliny 7-[DL- α -p-hydroxymethylfenylacetamido]cefalosporanové a 2,02 g triethylaminu v 60 ml dimethylformamidu se přidá 2,87 g esteru kyseliny 4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxylové a N-hydroxysukcinimidu a rezultující reakční směs se míchá po dobu dvou hodin při teplotě místnosti. Nerozpuštěný pevný podíl se odfiltruje a k filtrátu se přidá 100 ml dichlormethanu a 350 ml diethyletheru k vyloučení krystalického produktu. Krystaly se izolují filtrací, promyjí diethyletherem a vysuší nad kyslíčným fosforečným za sníženého tlaku.

Uvedeným postupem se získá triethylaminová sůl jmenované sloučeniny v množství 4,2 g. Teplota tání činí 260 až 266 °C.

Sloučenina může být známým postupem převedena na sodnou sůl.

Příklad 13

Příprava kyseliny 7-[DL- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxymethylfenylacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-6-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové



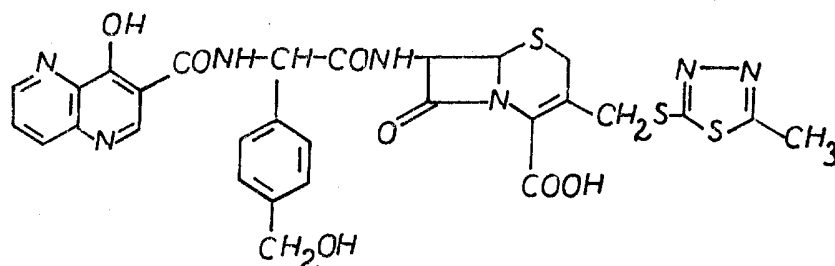
K roztoku 5,07 g kyseliny 7-(DL- α -p-hydroxymethylfenylacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové a 2,02 g triethylaminu v 80 ml dimethylformamidu se přidá 2,36 g esteru kyseliny 4-hydroxypyridin-3-karboxylové a N-hydroxysukcinimidu za míchání, načež se reakční směs míchá při teplotě prostředí po dobu 2 hodin.

Následně se k reakční směsi přidá 1,66 g 2-ethylhexanoátu sodného a po deseti minutách se k této směsi přidá 200 ml acetonu a 100 ml diethyletheru k vyloučení krystalického produktu.

Získané krystaly se izolují filtrací, promyjí diethyletherem a vysuší nad kyslíčným fosforečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá sodná sůl popsané sloučeniny v množství 4,8 g, vykazující teplotu tání 235 až 242 °C.

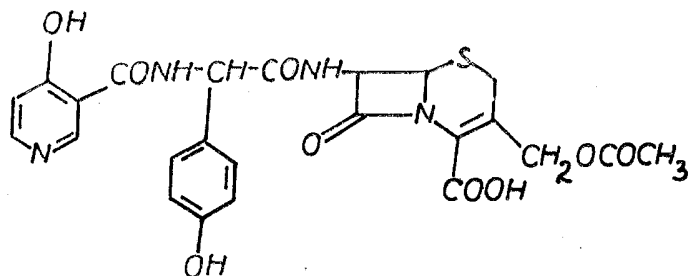
Příklad 14

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



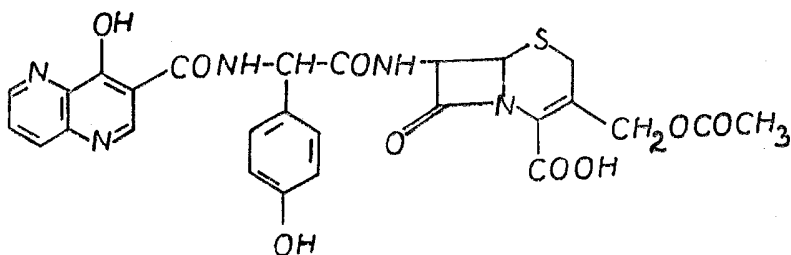
Směs 3,03 g kyseliny 7-[DL- α -(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxy-methylfenylacetamido]cefalosporanové, 0,92 gramu hydrogenuhlčitanu sodného, 0,90 g 2-methyl-5-merkapt-1,3,4-thiadiazolu a 60 ml fosfátového pufru (0,1 N KH_2PO_4 -0,1 N NaHPO_4 ; 2 : 1 objemově; pH 6,3) se míchá po dobu 5,5 hodiny při teplotě 50 až 60 °C. Potom se ke směsi přidá 40 ml ethanolu a reakční směs se udržuje při teplotě 0 až 5 °C přes noc.

Vyloučené krystaly se potom jímají, izo-



Ke směsi 4,21 g kyseliny 7-[D- α -p-hydroxy-fenylacetamido]cefalosporanové, 60 ml dichlormethanu a 2,02 g triethylaminu se za chlazení ledem přidá 2,36 g esteru kyseliny 4-hydroxypyridin-3-karboxylové a N-hydroxysukcinimidu a 30 ml dimethylformamidu, za chlazení, načež se reakční směs míchá při uvedené teplotě po dobu 30 minut. Po dalším dvouhodinovém míchání reakční směsi při teplotě okolí se ke směsi přidá 1,66 g 2-ethylhexanoátu sodného a po 10 minutách ještě 200 ml dichlormethanu a 100 ml diethyletheru k vyloučení krystalického produktu.

Vyloučené krystaly se izolují filtrací a promyjí diethyletherem a potom rozpustí ve vodě a resultující roztok se ochladí ledem za míchání, načež se pH tohoto roztoku upraví na hodnotu 2 přidávkou vodného roztoku 3N kyseliny chlorovodíkové.



K roztoku 4,21 g kyseliny 7-[D- α -p-hydroxy-fenylacetamido]cefalosporanové a 1,975 g triethylaminu v 80 ml dimethylformamidu se přidá 2,87 g esteru kyseliny 4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxylové a N-hydroxysukcinimidu a takto získaná směs se míchá po dobu dvou hodin při teplotě okolí.

Nerozpustný pevný podíl se potom oddělí filtrací a k získanému filtrátu se přidá 80 ml dichlormethanu a 350 ml diethyletheru. Vyloučené krystaly se izolují filtrací, promyjí diethyletherem a vysuší nad kysličníkem fosforečným za sníženého tlaku.

lují filtrací, promyjí ethanolom a vysuší nad kysličníkem fosforečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá sodná sůl uvedeného sloučeniny v množství 2,5 g.

Teplota tání 240 až 246 °C.

Příklad 15

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxyfenylacetamido]cefalosporanové

Získané krystaly se izolují filtrací, promyjí vodou a vysuší nad kysličníkem fosforečným za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 2,1 g nadepsané sloučeniny. Teplota tání 190 až 201 °C.

Takto získaná volná kyselina se přidá ke 13 ml dimethylformamidu a k reakční směsi se přidá 1,1 molárního ekvivalentu 2-ethylhexanoátu sodného. Po následném přidání dichlormethanu a acetonu k vyloučení krystalického produktu se získá 1,9 g sodné soli ve formě krystalů.

Příklad 16

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxyfenylacetamido]cefalosporanové

Uvedeným postupem se získá 4,4 g triethylaminové soli uvedeného sloučeniny o teplotě tání 258 až 261 °C.

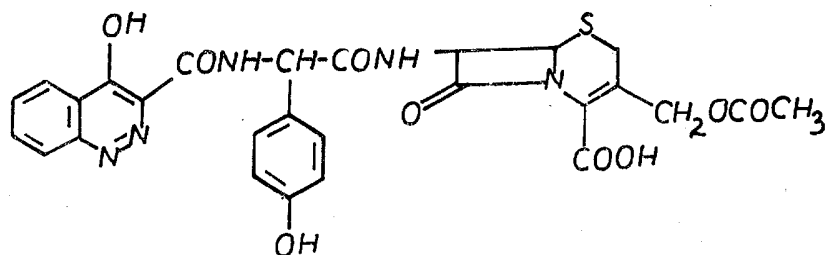
Získaná sůl se o sobě známým postupem převede na odpovídající sodnou sůl.

Příklad 17

Příprava 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxyfenylacetamido]cefalosporanové kyseliny

K ledem chlazenému roztoku 4,21 g kyseliny 7-[D- α -p-hydroxyfenylacetamido]cefalosporanové a 2,02 g triethylaminu ve 100 ml dichlormethanu se za míchání přidá 2,45 g hydrochloridu kyseliny 4-hydroxy-1,5-naftiridin-3-karboxylové, načež se získaná směs míchá po dobu 20 minut. Ke směsi se potom přidá 1,01 g triethylaminu a směs se nechá reagovat při stejné teplotě po dobu 3 hodin.

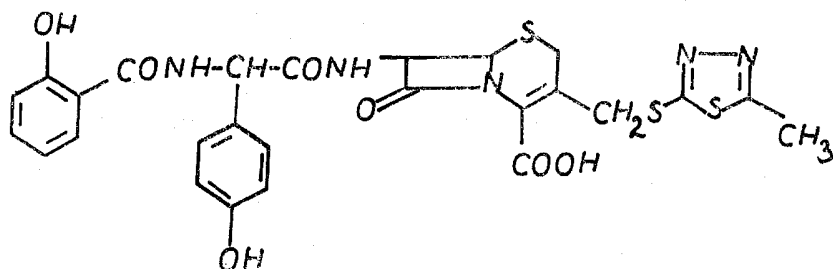
Následně se nerozpustný pevný podíl odfiltruje a filtrát se extrahuje třikrát 20 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodný extrakt se ochladí ledem a za míchání okyslí na hodnotu pH 2 přidávkem 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové.



V 60 ml bezvodého dimethylformamidu se rozpustí 1,90 g kyseliny 4-hydroxycinnolin-3-karboxylové za míchání při teplotě okolí a k reakční směsi se přidá 1,78 g karbonyldiimidazolu, načež se reakční směs míchá po dobu 30 minut. Potom se k reakční směsi přidá 4,21 g kyseliny 7-[D- α -p-hydroxyfenylacetamido]cefalosporanové a 1,8 g triethylaminu a výsledná směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě okolí.

Následně se přidá 2,64 g 50% roztoku 2-ethylhexanoátu sodného v n-butanolu a reakční směs se míchá po dobu dalších 10 minut. Reakční roztok se potom nalije do acetonu a vyloučené krystaly se izolují filtrací.

Oddělené krystaly se rozpustí ve vodě a výsledný roztok se ochladí a pH se nastaví na hodnotu 2 přidávkem 1N vodného rozto-



Ke směsi 4,93 g kyseliny 7-[D- α -p-hydroxyfenylacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-karboxylové, 2,02 gramu triethylaminu a 80 ml dimethylformamidu se za chlazení ledem přidá 2,36 g esteru kyseliny 4-hydroxypyridin-3-karboxylové a N-hydroxysukcinimidu za neustálého míchání vznikající směsi, načež se tato směs míchá po dobu 30 minut při téže teplotě.

Po dvouhodinovém míchání reakční směsi při teplotě okolí se přidá 1,66 g 2-ethylhe-

Vyloučené krystaly se izolují filtrací, promyjí vodou, methanolem a diethyletherem a vysuší nad kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku.

Uvedeným způsobem se získá 2,2 g nadepsané sloučeniny o teplotě tání 258 až 261 stupňů Celsia.

Získaná sloučenina se následně převede působením 2-ethylhexanoátu sodného na odpovídající sodnou sůl.

Příklad 18

Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxycinnolin-3-karboxamido)- α -p-hydroxyfenylacetamido]cefalosporanové

ku kyseliny chlorovodíkové do míchaného roztoku.

Vyloučené krystaly se izolují filtrací a vysuší nad kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku.

Uvedeným postupem se získá 3,2 g nadepsané sloučeniny o teplotě tání 215 až 227 stupňů Celsia. Sloučenina se dále převede pomocí 2-ethylhexanoátu na sodnou sůl odpovídající sloučeniny.

Příklad 19

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

xanoátu sodného, načež se po dalších 10 minutách přidá 200 ml acetonu a 100 ml diethyletheru k vyloučení krystalů.

Vyloučené krystaly se izolují filtrací a promyjí diethyletherem. Tyto krystaly se rozpustí ve vodě a rezultující roztok se ochladí ledem a okyslí na pH 2 přidávkem vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vyloučené krystaly se izolují filtrací, promyjí vodou a vysuší nad kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku.

Tímto způsobem se získá 2,6 g uvedené sloučeniny.

Směs 4,93 g kyseliny 7-(D- α -p-hydroxyfenylacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové, 2,02 gramu triethylaminu a 80 ml dimethylsulfoxidu se míchá při teplotě okolí a k takto míchané směsi se přidá 2,36 g kyseliny 4-hydroxypyridin-3-karboxylové a N-hydroxysukcinimidu. Po 30 minutovém míchání reakční směsi se přidá 1,66 g 2-ethylhexanoátu sodného a po dalších 10 minutách se přidá aceton v množství dvou litrů k vyloučení krystalického produktu.

Vyloučené krystaly se izolují filtrací, promyjí acetonem a diethyletherem vysuší nad kyslíčným fosforečným za sníženého tlaku.

ku. Tímto způsobem se získá 5,2 g sodné soli nadepsané sloučeniny.

Teplota tání 225 až 235 °C.

Příklad 20

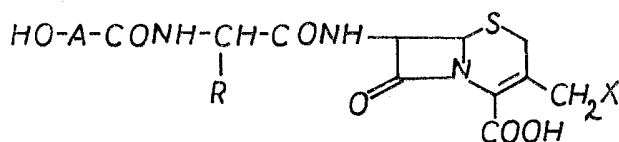
Příprava kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido- α -p-hydroxyfenylacetamido)]-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové

Sloučenina se získá stejným způsobem, jako v příkladu 19, za použití kyseliny 7-(D- α -p-hydroxyfenylacetamido)-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové.

Teplota tání produktu 204 až 213 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy N-acylamino- α -arylacetamidocefalosporinu obecného vzorce I



(I)

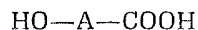
ve kterém

A znamená divalentní heteroaromatický kruh, zvolený ze skupiny zahrnující chinolin, isochinolin, cinnolin, naftyridin, chinoxalin, pyrazolopyridin, pyridopyrazin, pyridazinopyrimidin, thienopyridin, thiazolopyridin, 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, 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, fenoxycarbonylamínovou 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, fenyllovou skupinu, pyridylovou skupinu a cykloalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 3 až 6,

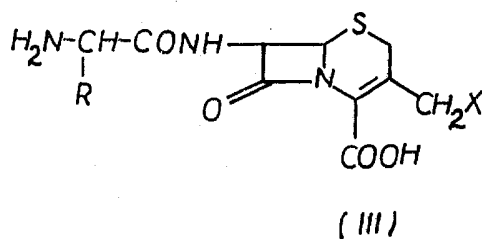
R znamená fenylovou skupinu substitovanou substituentem ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, aminovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu a ureidovou skupinu, a

X znamená skupinu —OCOCH₃ nebo skupinu —S—Het, kde Het znamená člen ze skupiny, kterou tvoří tetrazol-5-yl, 1,3,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-5-yl, pyridazin-6-yl, přičemž každá z těchto skupin může být substituována substituentem ze skupiny, tvořené alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, merkaptoskupinou, hydroxymethylovou skupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a hydroxylovou skupinou vyznačený tím, že se ponechá reagovat karboxylová kyselina obecného vzorce II



(II),

ve kterém má A výše uvedený význam, nebo reaktivním derivátem karboxylové kyseliny zvoleným ze skupiny, tvořené halogenidem kyseliny, anhydridem kyseliny, azolidem kyseliny, aktivním esterem nebo azidem kyseliny, se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém R a X mají výše uvedený význam, nebo s její solí nebo derivátem, přičemž se reakce provádí při teplotě, pohybující se v rozmezí od -20°C do $+50^{\circ}\text{C}$ a popřípadě se získaná sloučenina převede na sloučení-

nu obecného vzorce I s volnou karboxylovou skupinou v poloze 4.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se reakce provádí v přítomnosti polárního rozpouštědla nebo nepolárního rozpouštědla, anebo v přítomnosti jejich směsí.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako reaktivního derivátu sloučeniny obecného vzorce II použije halogenidu kyseliny, anhydridu kyseliny, azolidu kyseliny, reaktivního esteru kyseliny nebo azidu kyseliny.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako derivátu sloučeniny obecného vzorce III použije sloučeniny, ve které je karboxylová skupina chráněna snadno odštěpitelnou skupinou.