



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235998

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 15 11 82
(21) (PV 426-84)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 16 11 81
(81/21.385) Francie

(51) Int. Cl.³

C 07 D 501/34
C 07 D 501/36
/A 61 K 31/545

(40) Zveřejněno 31 07 84

(45) Vydáno 15 12 86

(72) Autor vynálezu LABEEUW BERNARD, MONTEPELLIER, SALHI ALI, SAINT-GELY-DU-FESC
(Francie)
(73) Majitel patentu SANOFI S.A., PAŘÍŽ (Francie)

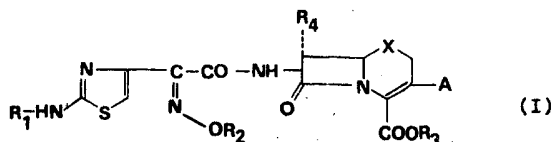
(54) Způsob výroby nových derivátů pyridiniumthiomethylcefalosporinů

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů cefalosporinů, které jsou novými chemickými sloučeninami a které mají využitelné farmakologické vlastnosti.

Vynález se konkrétně týká způsobu výroby nových cefalosporinů substituovaných v poloze 3 pyridiniumthiomethylovou skupinou.

V belgickém patentu 866 038 je popsána řada sulfoxidů cefalosporinů, které spadají pod následující obecný vzorec I



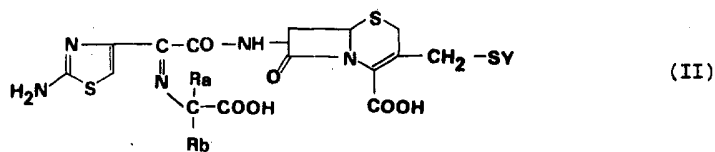
ve kterém X znamená skupinu SO nebo skupinu SO₂.

Mezi skupinami zastoupenými obecným substituentem A jsou v uvedeném belgickém patentu uvedeny zejména skupiny CH₂SR₅, kde R₅ může znamenat případně substituovanou pyridylovou skupinu.

Uvedené cefalosporiny obecného vzorce I mají obecně silnou antibakteriální účinnost proti gram-pozitivním a gram-negativním bakteriím a jsou velmi účinné proti stafylokokům produkujícím penicilinázu.

235998

Kromě toho je v patentové přihlášce NSR č. 2 921 332 popsána skupina cefalosporinů následujícího obecného vzorce II



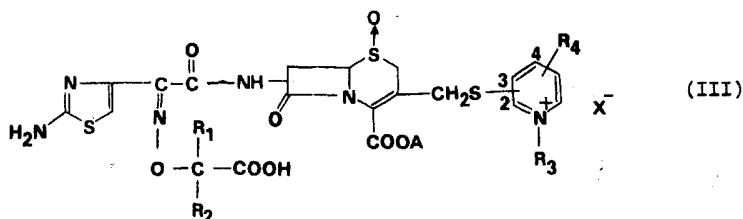
ve kterém obecný substituent Y může znamenat zejména skupinu



Uvedené cefalosporiny jsou popisovány jako antibiotika se širokým spektrem účinnosti.

Předmětem vynálezu jsou nové cefalosporiny, jejichž spektrum účinnosti je odlišné od antibakteriálního spektra účinnosti sloučenin popsaných v uvedených dvou patentových spisech. Sloučeniny podle vynálezu mají pozoruhodnou účinnost vůči enterobakteriím, je to včetně těch enterobakterií produkujících beta-laktamázy, dobrou účinnost proti druhu *Pseudomonas* a slabou účinnost vůči stafylokokům.

Tyto nové cefalosporiny získané způsobem podle vynálezu odpovídají následujícímu obecnému vzorci III



ve kterém

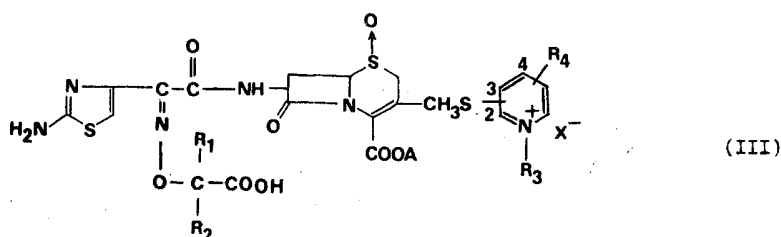
- R_1 znamená vodík nebo metylovou skupinu,
- R_2 znamená metylovou skupinu nebo také
- R_1 a R_2 dohromady znamenají 1,3-propylenovou skupinu,
- R_3 znamená nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkinyllovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo také skupinu CH_2COOAlk , kde Alk znamená nižší alkylovou skupinu,
- R_4 znamená atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu zaujímající jednu z volných poloh pyridinového kruhu, přičemž atom síry tiometylové skupiny je vázán v orto- nebo para-poloze vzhledem k atomu dusíku pyridinového kruhu,
- A znamená atom vodíku, kation nebo ester nebo poloacetal snadno hydrolyzovatelný nebo metabolicky labilní a farmaceuticky přijatelný a
- X^- znamená anion odvozený od minerální nebo organické farmaceuticky přijatelné kyseliny, jakým je například chlorid, bromid, acetát, trifluoracetát nebo mravenčan.

Za určitých podmínek je rovněž možné převést na sůl kvartérní amonium karboxylovou funkci nesenou cefemovým jádrem. V tomto případě X^- neexistuje. Rovněž tyto vnitřní soli spadají do rozsahu vynálezu.

V podlohách této přihlášky vynálezu:

- výraz "nižší alkylová skupina" označuje nasycený alifatický uhlovodíkový radikál obsahující nejvýše 4 atomy uhlíku;
- výraz "nižší alkenylová skupina" označuje alifatický uhlovodíkový radikál obsahující dvojnou vazbu a nejvýše 4 atomy uhlíku;
- výraz "nižší alkinylová skupina" označuje alifatický uhlovodíkový radikál obsahující trojnou vazbu a nejvýše 4 atomy uhlíku;
- výraz "kation" označuje iont alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, s výhodou ionty sodíku, dreslíku nebo vápníku, nebo také derivát "amonium" rezultující z protonace organického farmaceuticky přijatelného aminu, jakým je například etylendiemin, etanolemin, trometamin, k vytvoření edičních solí;
- výraz "ester nebo poloacetal snadno hydrolyzovatelný nebo metabolicky labilní a farmaceuticky přijatelný" označuje skupiny, jako například ftalidylovou skupinu, pivaloyloxymetylovou skupinu, acetoxymetylovou skupinu, etoxykarbonyloxymetylovou skupinu, 1-(etoxykarbonyloxy)etylovou skupinu, acetonylovou skupinu, alfa-metoxymetylovou skupinu, alfa-metoxy-alfa-karbomethoxymetylovou skupinu, karbomethoxymetylovou skupinu, karbetoxy-metylovou skupinu a podobně.

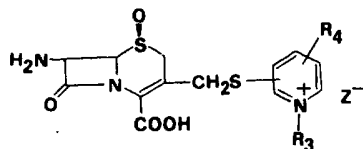
Předmětem vynálezu je způsob výroby nových cefalosporinů obecného vzorce III



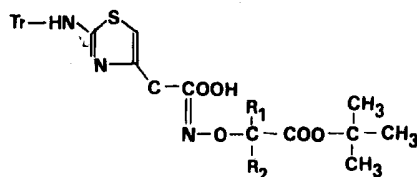
ve kterém

- R_1 znamená vodík nebo metylovou skupinu a
 - R_2 znamená metylovou skupinu nebo
 - R_1 a R_2 společně znamenají 1,3-propylenovou skupinu,
 - R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu $CH_2COOAlk$, kde Alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 - R_4 znamená atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu zaujímající volnou polohu pyridinového kruhu, přičemž atom síry tiometylové skupiny je vázán v orto- nebo para-poloze vůči atomu dusíku pyridinového kruhu,
 - A znamená atom vodíku, kation nebo ester nebo poloacetal snadno hydrolyzovatelný nebo metabolicky labilní a farmaceuticky přijatelný, zvolený z množiny zahrnující ftalidylovou skupinu, pivaloyloxymetylovou skupinu, acetoxymetylovou skupinu, etoxykarbonyloxymetylovou skupinu, 1-(etoxykarbonyloxy)etylovou skupinu, acetonylovou skupinu, alfa-metoxy-alfa-karbomethoxymetylovou skupinu, karbomethoxyetylovou skupinu a karbetoxy-metylovou skupinu, a
 - X^- znamená aniont odvozený od minerální nebo organické farmaceuticky přijatelné kyseliny, jakým je například chlorid, bromid, acetát, trifluoracetát nebo mraevenčen,
- přičemž uvedené produkty jsou ve formě syn nebo anti nebo ve formě směsi těchto isomerů, jehož podstata spočívá v tom, že se jako výchozího produktu použije cefalosporinu C, u kterého se blokuje primární aminová funkce o sobě známou ochrannou skupinou, načež se účinkem pyridinonu transformuje získaný produkt na produkt s kvartérní amoniou funkcí, přičemž

se tato reakce provádí ve vodném roztoku v přítomnosti jodidu sodného a hydrogenuhlíkatu sodného, načež se provede rozštěpení acylového řetězce získané sloučeniny působením chloridu fosforečného v rozpouštědle, jakým je například alkohol, a na takto získaný produkt se potom působí peroxidem vodíku nebo perkyselinou k získání sulfoxidu vzorce



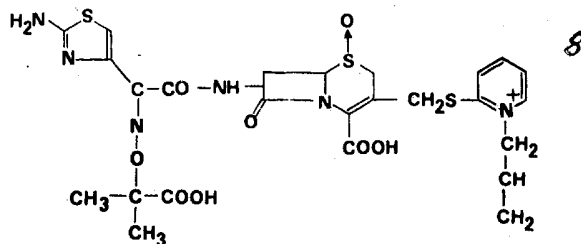
ve kterém Z znamená minerální aniont, a takto získaný sulfoxid se esterifikuje lebilní skupinou, načež se takto získaný ester acyluje chloridem kyseliny obecného vzorce



ve kterém Tr znamená ochrannou skupinu aminové funkce, načež se eliminují ochranné skupiny nesené aminovou a karboxylovou skupinou účinkem silné minerální nebo organické kyseliny a takto získaná kyselina se případně uvede v reakci s minerální nebo organickou bází nebo/a alkoholem.

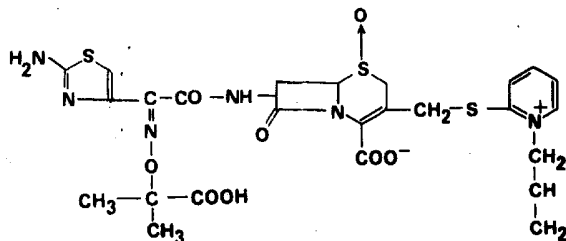
Vynález se týká zejména sloučenin obecného vzorce III, zvolené ze skupiny zahrnující:

- farmaceuticky přijatelnou minerální nebo organickou kvartérní sůl isomeru syn 1-S-oxidu kyseliny 7-{2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-(2-karboxy-2-propyloxyimino)acetamido-3-(N-allyl-2-pyridinylthiometyl)-3-cefem-4-karboxylové vzorce



a produkty získané převedením na sůl nebo esterifikací nebo polosacetalizací alespoň jedné karboxylové funkce uvedených solí a případným převedením na sůl aminové funkce uvedených solí,

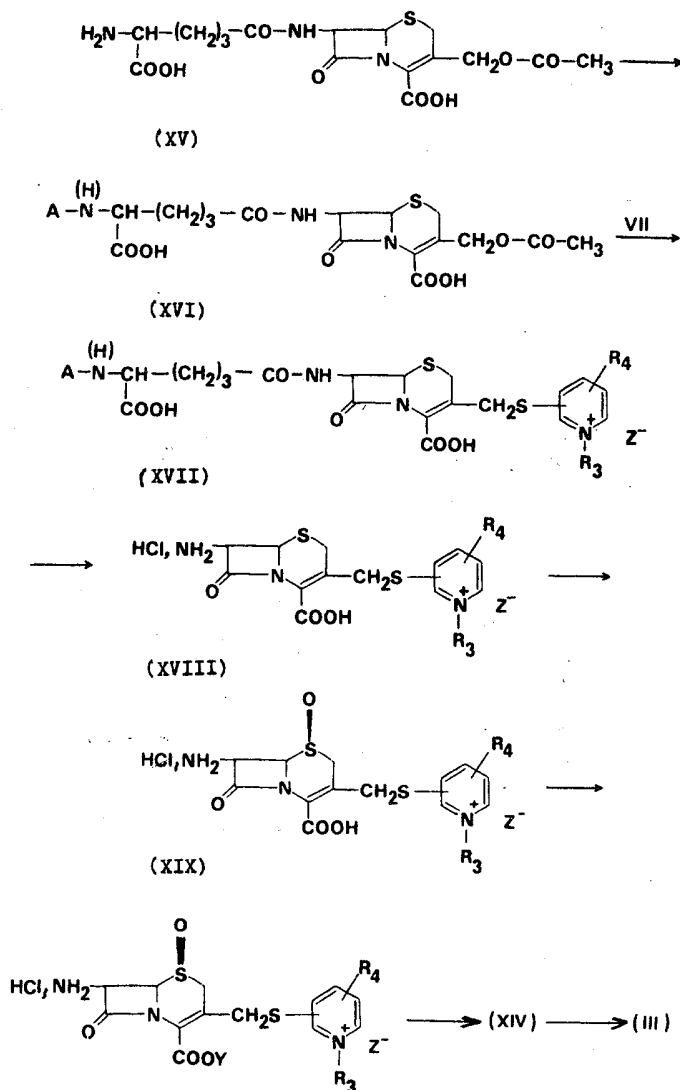
- a vnitřní kvartérní sůl isomeru syn výše uvedené kyseliny, přičemž uvedený produkt má následující vzorec:



a produkty získané převedením na sůl nebo esterifikací nebo polosacetalizací kyselé funkce uvedené inertní soli a případným převedením na sůl aminové funkce uvedené soli.

Vynález se zejména týká trifluoracetátu isomeru syn 1-S-oxidu kyseliny 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-(2-karboxy-2-propyloxyimino)acetemido]-3-(N-allyl-2-pyridinotiometyl)-3-cefem-4-karboxylové nebo také bromidu chlorhydrátu uvedené kyseliny nebo chloridu chlorhydrátu uvedené kyseliny.

Sloučeniny obecného vzorce III se připraví z cefalosporinu C podle následujícího reakčního schématu:



První stupeň uvedeného reakčního schématu spočívá v blokování primární aminové skupiny cefalosporinu C ochrannou skupinou A o sobě známým způsobem.

Jakožto příklady použitelných ochranných skupin lze uvést ftalidylovou skupinu a etoxykarbonylovou skupinu. Ze sloučeniny obecného vzorce XVI se získá kvartérní amoniová sloučenina obecného vzorce XVII působením pyridinionu vzorce VII. Reakce se provádí ve vodném roztoku v přítomnosti jodiidu sodného a hydrogenuhlíčitanu sodného, určeného k převedení na sůl karboxylových skupin výchozího produktu.

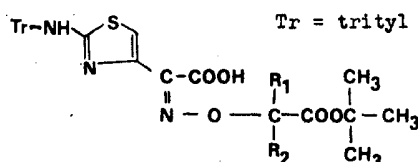
Potom se provede rozštěpení acylového řetězce sloučeniny obecného vzorce XVII. Potom, co se blokují karboxylové skupiny uvedené sloučeniny obecného vzorce XVII, například tvorbou trimetylsilylesteru, provede se rozštěpení acylového řetězce účinkem chloridu fosforečného v prostředí alkoholu, jakým je například metenol nebo, nebo diolu, jakým je například 2,3-butandiol. Tímto způsobem se sloučenina obecného vzorce XVIII izoluje ve formě chlorhydrátu primárního aminu a pyridiniumchloridu ($X^- = Cl^-$).

Sloučenina obecného vzorce XVIII se převede na odpovídající sulfoxidový derivát obecného vzorce XIX působením organické perkyseliny, jakou je například kyselina meta-chlorperbenzoová, v kyselém prostředí.

Kyselina obecného vzorce XIX se esterifikuje labilní skupinou, jakou je například difenylmetylová skupina nebo terc.butylová skupina, k získání esteru obecného vzorce XXIII, nebo chrání trimetylsilylovou skupinou.

Ze sloučeniny obecného vzorce XXIII se dospěje ke sloučenině obecného vzorce III ve dvou stupních:

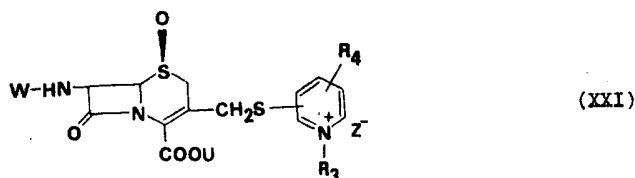
- acylací na atomu dusíku za použití chloridu kyseliny následujícího obecného vzorce



příčemž se uvedená acylační reakce provádí v rozpouštědle, jakým je například metylenchlorid, v přítomnosti dimetylenilinu, a

- eliminací ochranných skupin získaného produktu působením silné kyseliny.

Sloučeniny obecných vzorců XII, XIII, XIX a XX jsou novými sloučeninami a tvoří klíčové meziprodukty způsobu podle vynálezu. Tyto sloučeniny mohou být zahrnuty pod následující obecný vzorec XXI



ve kterém

R_3 , R_4 a Z mají výše uvedený význam,

U znamená vodík nebo skupinu snadno odštěpitelnou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou a

W znamená vodík nebo formylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce XXI, stejně jako jejich adiční soli s kyselinami spadají rovněž do rozsahu vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce XXI, ve kterém:

U, R_4 a W znamenají vodík,

R_3 znamená allylovou skupinu a

Z znamená chlor a jeho chlorhydrát,

stejně jako sloučenina obecného vzorce XXI, ve kterém:

U a R₄ znamenají vodík,
W znamená formylovou skupinu,
R₃ znamená allylovou skupinu a
Z znamená chlor,

jsou výhodnými meziprodukty při způsobu podle vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém A znamená jiný substituent než vodík, se získají ze sloučenin obecného vzorce III, ve kterém obecný substituent A znamená vodík, o sobě známými reakcemi.

Stejně tak se minerální soli získají reakcí sloučenin obecného vzorce III, ve kterém A znamená vodík, s minerální bází, jakou je například uhličitán sodný nebo uhličitán dreselový nebo hydrogenuhličitán sodný, v ekvimolárním množství. Tato reakce se provádí v rozpouštědle, jakým je například voda nebo etanol, a takto získaná sůl se izoluje odpařením roztoku. Soli odvozené od organických bází se získají reakcí roztoku kyseliny obecného vzorce III, ve kterém A znamená vodík, v rozpouštědle nebo ve směsi vhodných rozpouštědel s ekvimolárním množstvím organické báze. Získaná sůl se izoluje vysrážením éterem.

Estery se získají o sobě známými esterifikačními postupy; s výhodou se například použije účinku halogenového derivátu na sůl, jakou je například sodná sůl kyseliny. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle schopném rozpustit výchozí derivát kyseliny, například v dimetylformamidu.

Isomery syn a anti se získají vhodným výběrem reakčních složek.

V následující části popisu jsou uvedeny příklady, které slouží k objasnění způsobu podle vynálezu a vlastní rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

Jak je to obvyklé u tohoto typu sloučenin, nemají ani sloučeniny obecného vzorce III vyrobené způsobem podle vynálezu jednoznačnou a ostrou teplotu tání, ale vykazují pouze teplotu rozkladu, která neumožňuje přesnou specifikaci těchto produktů.

Sloučeniny obecného vzorce III budou tedy v uvedených příkladech charakterizovány jejich nukleárními magneticko-rezonančními spektry, zaznamenanými při 60 MHz a za použití vnitřního standardu, kterým je zde hexametyldisiloxen.

Přitom se používá následujících zkratk:

S	singlet
D	dublet
T	triplet
Q	kverduplet
D-D	dublet dubletu
Se	rozšířený singlet
M	multiplet
AB	systém AB
J	vazbová konstanta

Kromě toho byla v každém případě provedena elementární mikroanalýza a výsledky těchto mikroanalýz jsou v souladu s příslušnými vzorci.

P ř í k l a d 1

Trifluoroacetát 1-S-oxidu kyseliny 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-(2-karboxy-2-propyloxyimino)acetamido]-3-(N-allyl-2-pyridinylmethyl)-3-cephem-4-karboxylové ve formě isomeru syn (CM 40874)

Stupeň a)

Jodid kyseliny 7-(5-ftalamino-5-karboxyvaleremido)-3-cephem-4-karboxylové

K roztoku 213 g jodidu sodného v 90 ml vody se přidá směs 71 g N-ftalylcefalosporinu C a 23,3 g hydrogenuhlíčitanu sodného. Směs se zahřeje na teplotu 60 °C a udržuje se při této teplotě za míchání po dobu jedné hodiny a 45 minut.

Po ochlazení na teplotu 10 °C se reakční směs nalije za silného míchání do 5 litrů acetonu. Pevný podíl se odstředí a promyje acetonem a potom éterem.

Získaný produkt se vysuší a potom rozpustí v 500 ml vody. Roztok se ochladí na teplotu 5 °C a za míchání okyslí přidáváním 2 N kyseliny chlorovodíkové k dosažení hodnoty pH 2,5. Pevný podíl se odstředí, promyje ledovou vodou a vysuší za vakua v přítomnosti oxidu fosforečného.

Stupeň b)

Chlorid, chlorhydrát kyseliny 7-amino-3-(N-allyl-2-pyridinylmethyl)-3-cephem-4-karboxylové

Produkt získaný v předcházejícím stupni a se pod atmosférou dusíku suspenduje v množství 15 g ve 150 ml metylenchloridu, načež se přidá 13 ml dimetylanilinu a 12 ml chlortrimethylsilanu. Teplota se zvýší na 32 °C a směs se při této teplotě míchá po dobu jedné hodiny. Rezultující roztok se potom ochladí na teplotu -50 °C, načež se k němu přidá 10 ml dimetylanilinu a potom 16 g chloridu fosforečného. Směs se míchá při teplotě -50 °C po dobu jedné hodiny a potom ještě při teplotě -30 °C po dobu dvou hodin a 30 minut.

Reakční směs se nalije do roztoku 30 ml 2,3-butandiolu ve 200 ml metylenchloridu ochlazeného na teplotu -20 °C. Směs se míchá až do okamžiku, kdy její teplota vystoupí asi na 20 °C, načež se pevný podíl odstředí. Takto izolovaný pevný podíl se promyje metylenchloridem, potom éterem a vysuší se za vakua v přítomnosti oxidu fosforečného.

NMR-spektrum: 3H - 9,70 ppm (CH_3^+ , Se); 1H - 9,10 ppm (H_6' pyridin, D, J=5 Hz); 1H - 8,50 ppm (H_4' pyridin, D, J=7 Hz); 1H - 8,10 ppm (H_3' pyridin, D, J=7 Hz); 1H - 7,35 ppm (H_5' pyridin, T); 1H - 6,05 ppm ($\text{CH}=\text{}$, M); 6H mezi 5 a 5,5 ppm (H_6 , H_7 , CH_2N^+ , $\text{CH}_2=\text{}$, M); 2H - 4,50 ppm (CH_2S v poloze 3, AB, $J_{AB} = 13$ Hz); 2H - 3,80 ppm (CH_2S cyklus, S).

Stupeň c)

Chlorid, chlorhydrát 1-S-oxidu kyseliny 7-amino-3-(N-allyl-2-pyridinylmethyl)-3-cephem-4-karboxylové

4 g produktu získaného výše uvedeným způsobem se rozpustí v 15 ml kyseliny mravenčí, načež se k získanému roztoku přidá 20 ml metanolu.

Získaný roztok se ochladí na teplotu 0 °C a k takto ochlazenému roztoku se během 10 minut přidá 1,85 g kyseliny metachlorperbenzoové. Směs se míchá po dobu 10 minut při teplotě 10 °C, načež se rezultující roztok nalije do 800 ml éteru. Vyloučená sraženina se odstředí, promyje éterem a potom vysuší za vakua nad oxidem fosforečným.

NMR-spektrum: 1H - 9,05 ppm (H_6 pyridin, D, J= 6 Hz); 1H - 8,40 ppm (H_4 pyridin, M); 1H - 8,10 ppm (H_3 pyridin, M); 1H - 7,90 ppm (H_5 pyridin, M); 1H - 6,00 ppm ($=CH$, M); 6H mezi 4,70 a 5,50 ppm (H_6 , H_7 , CH_2N^+ , $=CH_2$, M); 2H - 4,40 ppm (CH_2S , AB, J_{AB} = 13 Hz); 2H - 3,90 ppm ($CH_2S \rightleftharpoons O$, AB, J_{AB} = 17 Hz).

Stupeň d)

Chlorhydrát chloridu difenylmetyl-1-S-oxidu kyseliny 3-(N-allyl-2-pyridinotiometyl)-7-amino-3-cefem-4-kerboxylové

K roztoku 3,5 g produktu získaného v předcházejícím stupni c ve 30 ml metanolu se přidá při teplotě 20 °C 30 ml roztoku difenyldiazometanu. Směs se potom ponechá při této teplotě po dobu 30 minut, načež se k ní opět přidá 40 ml roztoku difenyldiazometanu a směs se opět ponechá při teplotě 20 °C po dobu jedné hodiny.

Reakční směs se potom odpeří k suchu a zbytek se vyjme malým množstvím metylenchloridu a roztok se nalije do éteru. Pevný podíl se odstředí, promyje éterem a vysuší za vakua.

Stupeň e)

Chlorid 1-S-oxidu (4-difenylmetyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-2-(2-terc.butoxykarbonyl-2-propyloxyimino)acetamido]-3-(N-allyl-2-pyridinotiometyl)-3-cefemkarboxylátu ve formě isomeru syn

Chlorid kyseliny 2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-2-(2-terc.butoxykarbonyl-2-propyloxyimino)-octové

Pod atmosférou dusíku se 3,4 g kyseliny 2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-2-(2-terc.butoxykarbonyl-2-propyloxyimino)octové ve formě isomeru syn suspenduje ve 20 ml metylenchloridu. K takto získané suspenzi se potom přidá 1,4 g chloridu fosforečného a směs se míchá po dobu 30 minut, přičemž se udržuje teplota nižší než 0 °C. Rezultující roztok se nalije do 200 ml hexanu.

Pevný podíl se odstředí a vysuší za vakua nad oxidem fosforečným. Chlorid kyseliny se použije jako takový.

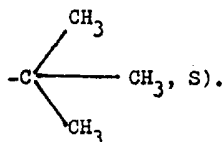
3,3 g derivátu získaného v odstavci e) se pod atmosférou dusíku suspenduje ve 30 ml metylenchloridu. Suspenze se ochladí na teplotu 5 °C a k takto ochlazené suspenzi se přidá 1,7 ml dimetylanilinu a potom také chlorid kyseliny získaný výše uvedeným způsobem, přičemž se nechá teplota vystoupit na 20 °C. Po jednohodinovém míchání se roztok promyje 30 ml 0,5N kyseliny chlorovodíkové. Tento organický roztok se potom zahustí za vakua k dosažení objemu 10 až 15 ml.

Tento roztok se potom nalije do 150 ml isopropyléteru. Pevný podíl se potom odstředí, propláchne isopropyléterem a vysuší za vakua.

Takto získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelu (120 g). K eluci se použije chromatografické soustavy metylenchlorid-metanol v objemovém poměru 85:15, přičemž se získá požadovaný produkt.

NMR-spektrum: 1H - 9,05 ppm (H_6 pyridin, D, J= 6 Hz); 1H - 8,85 ppm (NH trit, Se); 2H - 8,25 ppm (H_4 pyridin, NH , CO, M); 1H - 8,0 ppm (H_3 pyridin, D, J=7 Hz); 1H - 7,80 ppm (H_5 pyridin, TD); 2H - 7,27 ppm (aromatické H, M); 1H - 6,85 ppm (H tiazol, S); 1H - 6,75 ppm ($COOCH<$, S); 2H - 5,95 ppm (H_7 + CH_2 , M); 5H mezi 5,0 a 5,5 ppm (CH_2^+ , CH_2 , H_6 , M); 2H - 4,45 ppm (CH_2S , AB, J_{AB} = 13 Hz);

2H - 4,00 ppm ($\text{CH}_2 \rightarrow \text{O}$, AB, $J_{AB}=17$ Hz); 6H - 1,40 ppm ($(\text{CH}_3)_2\text{-C-}$, S);
 9H - 1,30 ppm (



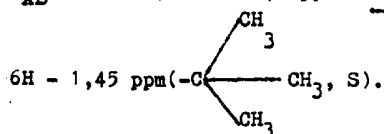
Stupeň f)

CM 40 874

1 g produktu získaného ve stupni e se rozpustí ve 2 ml anisolu a takto získaný roztok se ochladí na teplotu 5 °C, načež se k takto ochlazenému roztoku přidá 10 ml kyseliny trifluoroctové. Teplota se nechá vystoupit na 20 °C a roztok se ponechá při této teplotě po dobu dvou hodin.

Kyselina trifluoroctová se odpeří za vakua a produkt se vyloučí přidávkou éteru. Pevný produkt se odstředí, promyje éterem a vysuší.

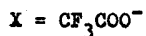
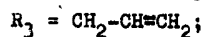
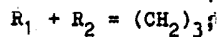
NMR-spektrum: 1H - 9,05 ppm (H_6 pyridin, D, $J=5$ Hz); 1H - 8,50 ppm (NH CO , D, $J=9$ Hz);
 1H - 8,35 ppm (H_4 pyridin, M); 1H - 8,20 ppm (H_3 pyridin, D, $J=7$ Hz);
 1H - 7,95 ppm (H_5 pyridin, M); 4H mezi 7 a 10 ppm (2 COOH , NH_2);
 1H - 6,82 ppm (H tiazol, S); 2H - 6,00 ppm (H_7 a CH= , M); 5H mezi 5,0 a
 5,6 ppm (CH_2N^+ , $\text{CH}_2=$ a H_6 , M); 1H - 4,5 ppm (CH_2S , A z AB, $J_{AB}=13$ Hz);
 1H - 4,32 ppm (CH_2S , B z AB, $J_{AB}=13$ Hz); 1H - 4,00 ppm ($\text{CH}_2\text{S} \rightarrow \text{O}$, A z AB,
 $J_{AB}=17$ Hz); 1H - 3,8 ppm ($\text{CH}_2\text{S} \rightarrow \text{O}$, B z AB, $J_{AB}=17$ Hz);



Postupem, uvedeným ve výše uvedeném příkladě je možné připravit:

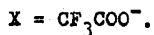
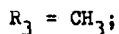
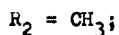
a) produkt CM 40 874 a analogické produkty uvedené v tabulce I;

b) produkt CM 40 914, ve kterém:



stejně jako produkty uvedené v tabulce 2; a

c) produkt CM 40 800, ve kterém:

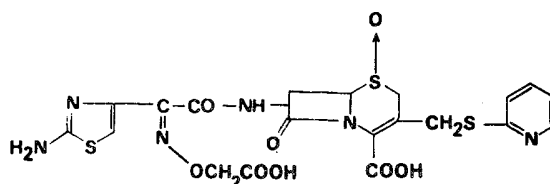


Produkty podle vynálezu obecného vzorce III byly studovány s důrazem na jejich farmakologické vlastnosti, přičemž byl zejména zkoumán jejich bakteriostatický účinek.

Uvedený bakteriostatický účinek byl stanoven in vitro na pevném médiu zředovací metodou. Získané výsledky jsou vyjádřeny jako minimální inhibiční koncentrace (CMI) v $\mu\text{g/ml}$, přičemž se tyto výsledky týkají rozličných kmenů enterobakterií a kmene *Pseudomonas*.

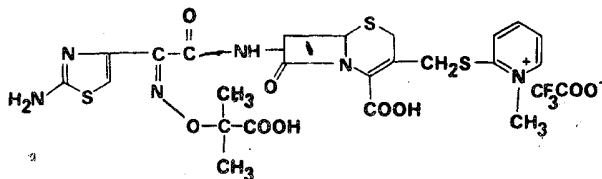
Pro srovnání jsou uvedeny rovněž výsledky získané s obdobnými dvěma produkty spadajícími do známého stavu techniky. Těmito dvěma produkty jsou:

1-S-oxid kyseliny 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-karboxymetoxymino-acetamido]-3-(2-pyridyltiometyl)-3-cefem-4-karboxylové ve formě isomeru syn (sloučenina A) vzorce



(belgický patent č. 886 038)

a trifluoracetát kyseliny 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-(2-karboxy-2-propyloxyimino)acetamido]-3-(N-metyl-2-pyridinotiometyl)-3-cefem-4-karboxylové ve formě isomeru syn (sloučenina B) vzorce



(patentová přihláška NSR č. 2 921 332).

Získané výsledky jsou shrnuty dále v uvedené tabulce 3.

Tyto výsledky prokazují mimořádně výraznou účinnost produktů podle vynálezu vůči bakteriálním kmenům, které zpravidla bývají málo citlivé na antibiotika skupiny cefalosporinů, totiž vůči druhům *Enterobacteries* a *Pseudomonas*.

Oproti referenčnímu produktu A vykazují sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce III překvapující účinnost vůči následujícím kmenům: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* a *Pseudomonas*, přičemž mají tyto sloučeniny alespoň takovou účinnost jako uvedený referenční produkt, pokud jde o kmeny *Klebsiella* a *Proteus*.

Vzhledem k referenčnímu produktu B mají sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce III o mnoho vyšší účinnost vůči kmenům *Citrobacter*, *Proteus* a *Enterobacter*, přičemž tyto sloučeniny mají vůči ostatním kmenům stejnou účinnost jako uvedený referenční produkt, a mnohdy i vyšší.

Kromě toho neprokázaly testy na zvířatech jakoukoliv toxicitu sloučenin podle vynálezu obecného vzorce III; tyto produkty mají tedy toxicitu srovnatelnou s obvyklou toxicitou sloučenin řady cefalosporinů.

Z výše uvedeného tedy vyplývá, že produkty obecného vzorce III podle vynálezu mohou

být použity jako antibiotika v humánním a veterinárním lékařství. Mohou být aplikovány při všech bakteriálních infekcích, k jejichž potlačení jsou účinné.

Aplikovatelné farmaceutické přípravky se připravují ze sloučenin obecného vzorce III ve formě kyseliny nebo v případě, že jejich rozpustnost je nedostačující, ve formě soli.

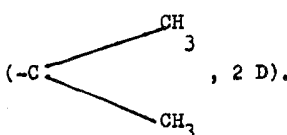
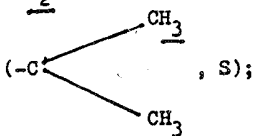
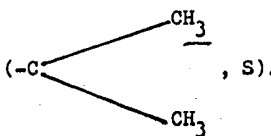
Tyto farmaceutické přípravky mohou být pevné nebo kapalně a mohou mít například formu tablet, želatinových tobolek, granulí, krémů, pomád nebo injekcí.

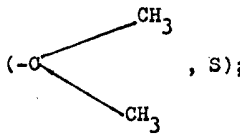
Dávkování těchto přípravků se může měnit v širokých mezích, a to zejména v závislosti na závažnosti léčené infekce a na způsobu podávání těchto přípravků. Nejčastěji činí u dospělého pacienta denní dávka při použití injekce 0,250 až 4 g. Jakožto příklad farmaceutické kompozice obsahující účinnou látku podle vynálezu je možné uvést injekční ampule obsahující:

Produkt CM 40 874 1 g
voda pro injekce 5 ml a
uhličitan sodný v množství nezbytném k dosažení pH = 6,3.

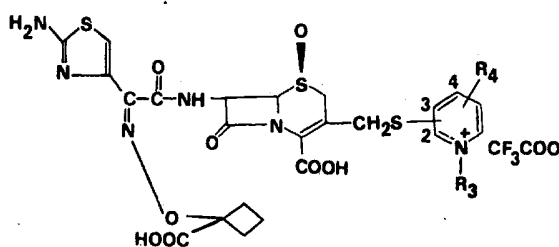
T a b u l k e 1

Číslo kódu produktu	R ₃	R ₄	Substituční poloha pyridinu	NMR-spektrum
40763	CH ₃	H	2	1H - 9,00 ppm (H₆ pyridin, D, J=6 Hz); 4H mezi 7,60 a 8,60 ppm (NHCO, H₃, H₄, H₅ pyridin, M); 1H - 6,83 ppm (H tiazol, S); 1H - 5,97 ppm (H₇, M); 1H - 5,00 ppm (H₆, D, J=4 Hz); 2H - 4,40 ppm (CH₂S, Se); 3H - 4,20 ppm (CH₃-N⁺, S); 2H - 3,80 ppm (CH₂S → O, Se); 6H - 1,46 ppm
40876	CH ₃	H	4	2H - 8,64 ppm (H₂, H₆ pyridin, D, J=7 Hz); 1H - 8,40 ppm (NH CO, D, J=9 Hz); 2H - 7,95 ppm (H₃, H₅ pyridin, D, J=7 Hz); 4H - 7,50 ppm (NH₂, 2 COOH, Se); 1H - 6,80 ppm (H tiazol, S); 1H - 5,95 ppm (H₇, D-D, J₁=9 Hz, J₂=4 Hz); 1H - 5,05 ppm

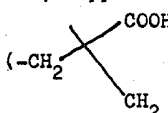
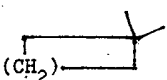
Číslo kódu produktu	R ₃	R ₄	Substituční poloha pyridinu	NMR-spektrum
				(H₆, D, J=4 Hz); 1H - 4,40 ppm (CH₂S, A z AB, J_{AB}=13 Hz); 1H - 4,35 ppm (CH₂S, B z AB, J_{AB} = 13 Hz); 3H - 4,16 ppm (CH₃⁺, S); 1H - 3,89 ppm (CH₂S → O, A z AB, J_{AB}=17 Hz); 1H - 3,76 ppm (CH₂ → O, B z AB, J_{AB}=17 Hz); 6H - 1,43 ppm 
40912	CH ₂ C≡CH	H	2	5H mezi 7,5 a 9,1 ppm (H₃, H₄, H₅ a H₆ pyridin a NHCO, M); 1H - 6,85 (H tiazol, S); 1H - 6,0 ppm (H₇, M): 2H - 5,65 ppm (CH₂N⁺, M); 3H - 5,0 ppm (H₆ a CH₂S, M); 2H - 3,95 ppm (CH₂S → O, Se); 6H - 1,43 ppm  [≡CH maskováno dimetylsulfoxidem]
40972	CH ₃	3-OH	2	5H mezi 6,5 a 10 ppm (H₂N, 2 COOH, OH, M); 1H - 8,60 ppm (H₆ pyridin, M); 1H - 8,45 ppm (NHCO, D J=9 Hz); 2H - 7,9 ppm (H₄ a H₅ pyridin, M): 1H - 6,80 ppm (H tiazol, S); 1H - - 6,0 ppm (H₇, M); 1H - 4,96 ppm H₆, D, J=5 Hz); 5H - 4,30 ppm (CH₂N⁺ a CH₂S, M); 2H - 3,85 ppm (CH₂ → O, M); 6H - 1,47 ppm 
41087	CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	2	1H - 9,2 ppm (NHCO, D, J=9 Hz); 4H mezi 7,5 a 8,8 ppm (H₃, H₄, H₅ a H₆ pyridin, M); 1H - 6,90 ppm (H tiazol, S); 1H - 6,0 ppm (H₇, M); 2H - 5,67 ppm (CH₂N⁺, Se); 1H - 5,0 ppm (H₆, D, J=5 Hz); 2H - 4,30 ppm (COOCH₂-, Q, J=7 Hz); 2H - 3,90 ppm (CH₂S → O, Se); 6H - 1,45 ppm

Číslo kódu produktu	R ₃	R ₄	Substituční poloha pyridinu	NMR-spektrum
				 3H - 1,20 ppm (COOCH₂CH₃, T, J=7 Hz).
41607	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	4	2H - 8,70 ppm (H alfa pyridin, D, J=6 Hz); 1H - 8,45 ppm (NH-CO, D, J=9 Hz); 2H - 8,0 ppm H beta pyridin, D, J=6 Hz); 1H - 6,80 ppm (H tiazol, S); 2H - 6,0 ppm (H₇ + CH=, M); 2H - 5,40 ppm (=CH₂, M); 3H - 5,05 ppm (H₆ + CH₂N⁺, M); 2H - 4,45 ppm (CH₂S, M); 2H - 3,80 ppm (CH₂S → O, AB, J_{AB} = 16 Hz); 6H - 1,45 ppm (C-(CH₃)₂, 2 S).

Tabulka 2



Číslo kódu produktu	R ₃	R ₄	Substituční poloha pyridinu	NMR-spektrum
40882	CH ₃	H	2	9H mezi 7,5 a 9,5 ppm (NH₂, 2 COOH, NHCO, H₃, H₄, H₅ a H₆ pyridin, M); 1H - 6,88 ppm (H tiazol, S); 1H - 6,0 ppm (H₇, M); 1H - 5,07 ppm (H₆, D, J=4 Hz); 2H - 4,45 ppm (CH₂S-, S); 2H - 3,93 ppm (CH₂S → O, M); 6H mezi 1,5 a 2,7 ppm  M);
40954	CH ₃	H	4	7H mezi 8,3 a 9,0 ppm (NHCO, NH₂, 2 COOH, H₂ a H₆ pyridin, M); 2H - 7,90 ppm (H₃ a H₅ pyridin, D, J=6 Hz); 1H - 6,82 ppm (H tiazol, S); 1H - 6,00 ppm (H₇, D-D, J₁=9 Hz,

Číslo kodu produktu	R ₃	R ₄	Substituční poloha pyridinu	NMR-spektrum
				$J_2=5$ Hz); 1H - 5,0 ppm (H_6 , D, $J=5$ Hz); 2H - 4,40 ppm (CH_2S , Se); 3H - 4,20 ppm (CH_3-N^+ , S); 2H - - 3,80 ppm ($CH_2S \rightarrow O$, Se); 6H mezi 1,5 a 3 ppm ( , M).
41647	$-CH_2-CH=CH_2$	H	4	1H - 8,80 ppm ($NH-CO$, D, $J=9$ Hz); 2H - 8,70 ppm (H alfa pyridin, D, $J=6$ Hz); 2H - 8,0 ppm (H beta pyridin, D, $J=6$ Hz); 1H - 6,80 ppm (H tiezoll, S); 2H - 6,00 ppm ($H_7+CH=$, M); 2H - 5,40 ppm ($CH_2=$, M); 3H - 5,05 ppm ($H_6 + CH_3N^+$, M); 2H - 4,45 ppm (CH_2S , M); 2H - 3,80 ppm ($CH_2 \rightarrow O$, AB, $J_{AB} = 16$ Hz); 4H - - 2,45 ppm  (M); 2H - 1,90 ppm 

T a b u l k a 3

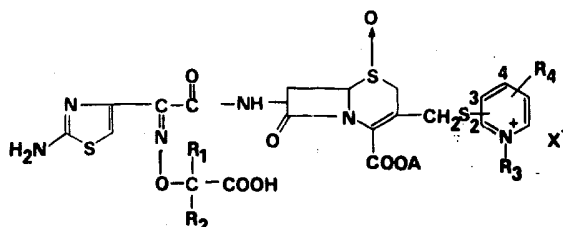
Kmen	Produkt				
	40874	40914	40763	40876	40800
Citrobacter 49	4	4	2	1	2
Proteus 1510	0,031	≤0,125	≤0,125	≤0,125	0,25
Serratia RL 72	0,5	0,25	0,25	0,25	2
Klebsiella RO 30	0,25	≤0,125	0,25	≤0,125	0,25
Enterobacter RO 46	0,5	0,25	0,5	0,25	0,25
Enterobacter P 99	0,5	0,5	1	0,5	1
Pseudomonas A SS IP	8	8	4	2	16
Pseudomonas RL 112	8	8	4	4	8

Tabulka 3 (pokračování)

Kmen	Produkt				
	40882	40954	41087	A	B
Citrobacter 49	4	2	0,5	16	8
Proteus 1510	0,125	0,125	0,25	0,25	4
Serratia RL 72	0,25	0,25	2	32	2
Klebsiella RO 30	0,125	0,125	0,5	0,5	0,25
Enterobacter RO 46	0,25	0,125	1	8	64
Enterobacter P 99	0,5	0,5	2	16	256
Pseudomonas A 22 IP	2	2	-	256	8
Pseudomonas RL 112	4	4	-	256	16

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů pyridiniumtiometylcefalosporinů obecného vzorce III



ve kterém

R_1 znamená H nebo CH_3 ,

R_2 znamená CH_3 nebo

R_1 a R_2 znamenají dohromady 1,3-propylenovou skupinu,

R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinyllovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu CH_2COOAlk , ve které Alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

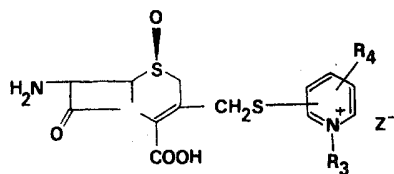
R_4 znamená H nebo hydroxylovou skupinu zaujímající volnou polohu pyridinového kruhu, přičemž atom síry tiomethylové skupiny je vázán v orto- nebo para-poloze vzhledem k atomu dusíku pyridinového kruhu,

A znamená vodík, kation nebo ester nebo polooctet snadno hydrolyzovatelný nebo metabolicky labilní a farmaceuticky přijatelný, zvolený z množiny zahrnující ftalidylovou skupinu, pivaloyloxymethyllovou skupinu, acetoxyethyllovou skupinu, etoxykarbonyloxymethyllovou skupinu, 1-(etoxykarbonyloxy)ethyllovou skupinu, acetoxylovou skupinu, alfa-metoxy-alfa-karbometoxyethyllovou skupinu, karbometoxyethyllovou skupinu a karbetoxyethyllovou skupinu a

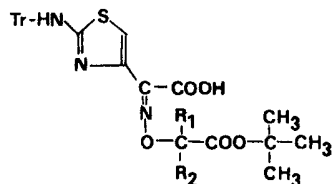
X znamená anion odvozený od farmaceuticky přijatelné minerální nebo organické kyseliny, jakým je například chlorid, bromid, acetát, trifluoracetát a mravenčan,

přičemž uvedené deriváty jsou ve formě syn nebo anti nebo ve formě směsi obou těchto isomerů, vyznačený tím, že se jako výchozího produktu použije cefalosporin C, kterého se blokuje primární aminová skupina ochrannou skupinou, načež se získaný produkt převede působením pyridintionu na produkt s kvartérní amonií, přičemž se tato reakce provádí ve vodném roztoku v přítomnosti jodidu sodného a hydrogenuhlíčitanu sodného, načež se provede rozštěpení acylového řetězce získané sloučeniny působením chloridu fosforečného

v rozpouštědle, jakým je alkohol, načež se na získaný produkt působí peroxidem vodíku nebo perkyselinou za vzniku sulfoxidu vzorce



ve kterém Z znamená anion odvozený od minerální kyseliny, takto získaný sulfoxid se esterifikuje labilní skupinou, načež se získaný ester acyluje chloridem kyseliny vzorce



ve kterém Tr znamená ochrannou skupinu aminové skupiny, a odštěpí se ochranné skupiny nesené aminovou funkcí a karboxylovými skupinami působením silné minerální nebo organické kyseliny, načež se takto získaná kyselina uvede případně v reakci s minerální nebo organickou bází nebo s alkoholem za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, kde A má jiný význam než vodík.