



**ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY**

(22) Přihlášeno 29 11 76  
(21) (PV 3750-78)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 28 11 75  
(142647/75) Japonsko

(40) Zveřejněno 31 07 81

(45) Vydáno 15 11 84

(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 501/60  
C 07 D 501/06//  
A 61 K 31/545

**(72) Autor vynálezu**

YAMADA HIROTADA, NAKAGOME TAKENARI, NISHINOMIYA, KOMATSU TOSHIAKI,  
TAKARAZUKA (Japonsko)

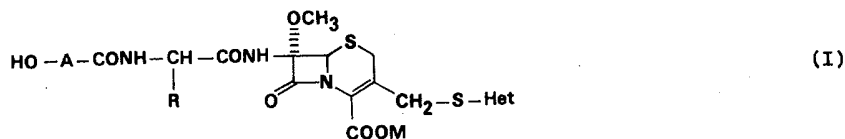
**(73) Majitel patentu**

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED, OSAKA (Japonsko)

**(54) Způsob výroby cefalosporinů**

1

Vynález se týká způsobu výroby cefalosporinů obecného vzorce I,

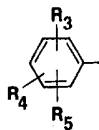


ve kterém

A znamená heteroaromatický kruh ze skupiny tvořené skupinou chinolinovou, isochinolinovou, cinnolinovou, naftyridinovou, chinoxanolinovou, pyrazolopyridinovou, pyridopyrazinovou, thiazolopyrimidinovou, pyridopyrimidinovou, pyrimidinopyridazinovou, thienopyridinovou, thiazolopyridinovou, pyridinovou, pyrimidinovou, pyridazinovou, triazinovou a pyrazinovou, přičemž každá z těchto skupin může být popřípadě substituována jedním až čtyřmi substituenty ze skupiny zahrnující halogen, alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkanoylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku, alkylothio skupinu, ve které má alkylová část 1 až 4 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxy-metylovou skupinu, ve které má alkoxylová část 2 až 5 uhlíkových atomů, kyanovou skupinu, nitro-skupinu, alkylsulfonylovou skupinu, ve které má alkylová část 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl-sulfonylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, fenyl-oxycarbonylamino-ovou skupinu, acetoacetylaminovou skupinu, alkylaminovou skupinu, ve které má alkylová část 1 až 4 atomy uhlíku, 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 2 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylenovou skupinu se 4 až 6 uhlíkovými atomy, piperazinovou skupinu, piperidinovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu, a

R znamená skupinu thienylovou, furylovou, cyklohexadienylovou, cyklohexenylovou nebo arylovou obecného vzorce

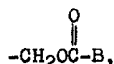


ve kterém

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub>, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, nitroskupinu, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkyl má 1 až 4 uhlíkové atomy, alkanoylamínovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylsulfonamidovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části, aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkanoyloxy skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, chlor, brom, fluor, jod, trifluormetylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, ureidoskupinu nebo sulfamoylovou skupinu,

Het znamená tetrazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridazinyl nebo tetrazol [4,5-b]pyridazinyl, které mohou být nesubstituovány nebo substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxyskupina, merkaptoskupina, hydroxymetyl a metylaminoskupina, a

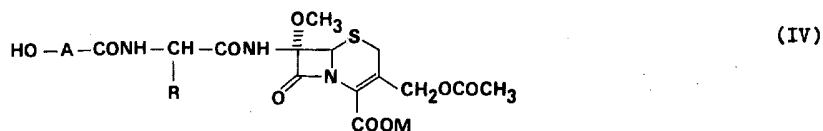
M znamená atom vodíku nebo biologicky účinnou karboxylovou ochrannou skupinu ze skupiny zahrnující 5-indanylovou skupinu, ftalidylovou skupinu a acyloxymetylovou skupinu vzorce



ve kterém

B značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyl, a jejich netoxických fyziologicky neškodných solí.

Způsob podle vynálezu se vyznačuje tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV,



ve kterém

A, R a M mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce V,



ve kterém

Het má výše uvedený význam, přičemž se reakce provádí při teplotě v rozmezí od +40 do +80 °C, a získaná sloučenina se popřípadě převede na fyziologicky neškodnou sůl.

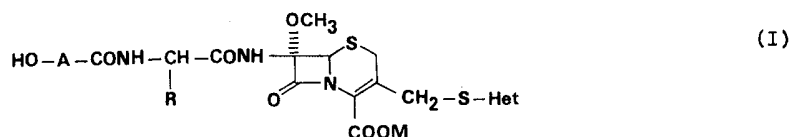
Sloučeniny podle vynálezu jsou nová protimikrobiální činidla, účinná proti gramnegativním i grampozitivním bakteriím.

Jako výsledek četných výzkumných prací, jejichž cílem bylo najít účinnou sloučeninu cefalosporinové řady, která by vykazovala účinek proti bakteriím *Pseudomonas* a která by kromě toho byla účinná proti širokému spektru grampozitivních a gramnegativních bakterií, bylo zjištěno, že cefalosporiny obecného vzorce I a jejich fyziologicky neškodné soli vykazují silnou protimikrobiální účinnost proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím, včetně bakterií *Pseudomonas aeruginosa*, a že tyto cefalosporiny obecného vzorce I jsou použitečné jako protimikrobiální složka při léčení, popřípadě prevenci infekčních onemocnění způsobených grampozitivními nebo gramnegativními bakteriemi.

Cefalosporiny obecného vzorce I jsou mimořádně účinné zejména proti těm druhům bakterií, proti kterým jsou dosud známé cefalosporiny pouze omezeně účinné; těmito bakteriemi jsou například *Pseudomonas aeruginosa*, indolpozitivní *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter aerogenus* a vůči Cefaloridinu resistentní *Escherichia coli*.

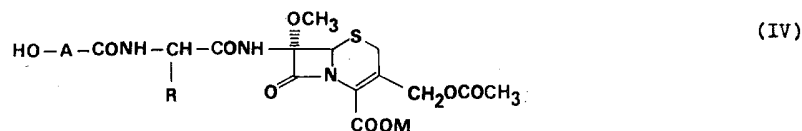
Jak bylo výše uvedeno, sloučeniny obecného vzorce mohou být připraveny následujícím postupem:

Sloučeniny obecného vzorce I,



ve kterém

A, R, Het a M mají výše uvedený význam, se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce IV,



ve kterém

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



ve kterém má Het výše uvedený význam.

Pro uvedenou reakci sloučenin obecných vzorců IV a V může být použito různých, o sobě známých postupů (viz japonská zveřejněná přihláška vynálezu č. 12136/1971 a č. 14734/1971 a *Journal of the Chemical Society*, 1965, 5 015). Uvedená reakce může být prováděna například v inertním rozpouštědle, jakým je například voda, aceton, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, metanol, etanol, dioxan, tetrahydrofuran, sulfolan a podobně. Tato organická rozpouštědla mohou být použita v kombinaci s vodou, přičemž se může použít i vhodný pufr. Uvedená reakce se s výhodou provádí za neutrálních nebo slabě alkalických podmínek.

V případě, že se sloučenina obecného vzorce IV použije ve formě volné karboxylové kyseliny, provádí se reakce s výhodou v přítomnosti báze, jako je například hydrogenuhličitán

sodný nebo triethylamin. Reakce se provádí v rozmezí teplot od 40 do 80 °C. Sloučeniny podle vynálezu jsou cennými antibakteriálními prostředky, nutričními přísadami pro krmiva, terapeutickými prostředky pro drůbež a zvířata, jakož i pro humánní medicínu, přičemž jsou zvláště vhodné pro léčení infekčních onemocnění způsobené grampozitivními bakteriemi, jakými jsou například: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumoniae*, *Sarcina lutea*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium perfringens* a *Corynebacterium diphtheriae*,

popřípadě gramnegativními bakteriemi, jakými jsou například: *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Serratia marcescens*.

Pro léčení nebo prevenci uvedených infekčních onemocnění se sloučeniny podle vynálezu podávají intramuskulárně nebo intravenózně, a to samostatně nebo v kombinaci s fyziologicky neškodným nosičem nebo ředidlem anebo s další účinnou přísadou, jakou může být například další chemoterapeutický prostředek, popřípadě prostředky.

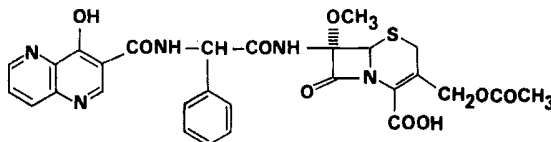
Aplikovaná dávka sloučeniny podle vynálezu bude závislá na tělesné hmotnosti, věku a stavu léčeného pacienta, na druhu bakterie způsobující dané infekční onemocnění a na farmakokinetických vlastnostech použité aktivní sloučeniny. I když tedy bude v každém individuálním případě uvedená dávka sloučeniny podle vynálezu stanovena vyšetřujícím lékařem, beroucím v úvahu všechny výše uvedené faktory, podávají se sloučeniny obecného vzorce I intramuskulárně nebo intravenózně obvykle v dávkách odpovídajících 2 mg/kg tělesné hmot. na den až 400 mg/kg tělesné hmotnosti/den, s výhodou 8 mg/kg tělesné hmotnosti/den až 120 mg/kg tělesné hmotnosti/den, a to buď v jediné dávce, anebo v opakujících se dávkách jednou až pětkrát denně.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být pro intramuskulární nebo intravenózní aplikace použity ve formě sterilního roztoku nebo suspenze, obsahujícího, popřípadě obsahující také fyziologicky neškodný nosič nebo ředidlo, jakým je například voda, roztok chloridu sodného, Ringerův roztok, glycerin, polyetylglykol a podobně. Tyto přípravky nebo formulace mohou rovněž obsahovat vhodné přídavné látky, jako jsou například stabilizátory, ústojné látky, smáčecí činidla, emulgátory, lokální anestetika nebo soli, které reagují na osmotický tlak. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být rovněž aplikovány topicky, a to ve formě mastí nebo krémů, aplikovaných na pokožku nebo na jiné orgány, jakožto sterilizační nebo dezinfekční prostředky.

V následující části popisu bude vynález popsán detailněji formou příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezuji. Všechny díly, procenta a poměry jsou hmotnostní, pokud není výslovně uvedeno jinak.

#### P ř í k l a d 1

Příprava kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karbox-amido)-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylové

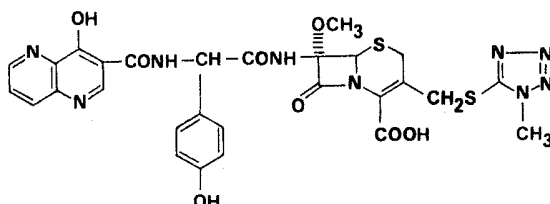


0,549 g trifluoracetátové soli kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(D-2-amino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové se rozpustí v 5 ml dimetylsulfoxidu, načež se k rezultujícímu roztoku přidá 0,303 g triethylaminu. Potom se k tomuto roztoku přidá 0,287 g esteru kyseliny 4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxylové a N-hydroxysukcinimidu, načež se rezultující směs nechá reagovat po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a za míchání. Po odstranění nerozpustného podílu filtrací se k filtrátu přidá 0,332 g 2-ethylhexanoátu sodného, načež se k rezultujícímu roztoku přidá 150 ml acetonu. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí acetonem a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným, čímž se získá 0,53 g požadovaného produktu ve formě sodné soli. Rezultující produkt se následně vyčistí způsobem popsáním dále.

Získaná sůl se rozpustí ve směsi voda/metanol, načež se vzniklý roztok okyslí za chlazení 6N kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí směsí metanol/voda a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným k získání požadovaného produktu ve formě volné kyseliny. Takto získaná volná kyselina se rozpustí v dimetylsulfoxidu a k získanému roztoku se přidá 2-ethylhexanoát sodný. K vzniklému roztoku se potom po kapkách přidá aceton. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí acetonem a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným, čímž se získá požadovaný produkt ve formě sodné soli.

#### P ř í k l a d 2

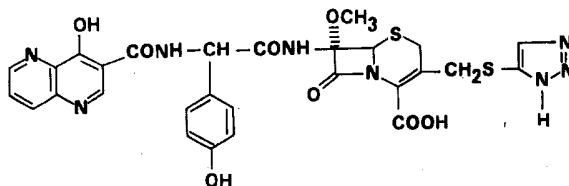
Příprava kyseliny 3-[(1-metyltetrazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové



0,621 g trifluoracetátové soli kyseliny 3-[(1-metyltetrazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-amino-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové se rozpustí v 5 ml dimetylsulfoxidu, načež se k získanému roztoku přidá 0,303 g triethylaminu. K získanému roztoku se potom přidá 0,287 g esteru kyseliny 4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxylové a N-hydroxysukcinimidu a reakční směs se nechá reagovat po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a za míchání. Po odstranění nerozpustného podílu se k filtrátu přidá 0,332 g 2-ethylhexanoátu sodného a k výslednému roztoku se přidá 150 ml acetonu. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí acetonem a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným k získání 0,57 g požadovaného produktu ve formě soli. Výsledný produkt se následně vyčistí způsobem uvedeným v příkladu 1.

## P ř í k l a d 3

Příprava kyseliny 3-[(triazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové

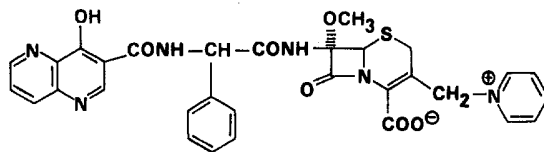


0,645 g 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylátu sodného a 10 ml fosfátového pufru (pH 6,4) se zahřívá na teplotu 50 °C pod dusíkovou atmosférou, načež se k reakční směsi po kapkách přidá roztok 0,14 g 5-merkaptotriazolu v 5 ml acetonu. K výsledné směsi se potom přidá 0,12 g hydrogenuhlíčitánu sodného a takto získaná směs se nechá reagovat po dobu 17 hodin při teplotě 50 až 60 °C. Potom se z reakční směsi odstraní aceton destilací za sníženého tlaku a pH zbytku se nastaví 3N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 2.

Vyloučené krystaly se následně odfiltrují, promyjí postupně acetonem a dietyléterem a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným za sníženého tlaku k získání 0,51 g požadovaného produktu ve formě volné karboxylové kyseliny. Takto získaná kyselina se převede na sodnou sůl obvyklým způsobem.

## P ř í k l a d 4

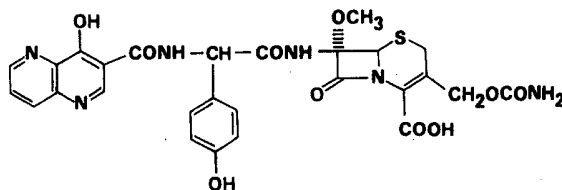
Příprava 3-pyridiniummetyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu



Roztok 0,63 g 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu sodného, 1,9 g thiokyanátu draselného a 0,13 g pyridinu ve 2 ml vody se nastaví na hodnotu pH 6,5 kyselinou fosforečnou a reakční složky se nechají reagovat po dobu 15 hodin při teplotě 60 °C. Reakční směs se následně nechá vychladnout na teplotu místnosti (asi 20 až 30 °C) a dále se zředí vodou na konečný objem 15 ml. Výsledná směs se potom pětkrát promyje 5 ml dávkami chloroformu. Vodná vrstva se ochladí na teplotu 0 °C a její pH se upraví na hodnotu 2 6N kyselinou chlorovodíkovou. Po jednohodinovém míchání směsi se vyloučené krystaly oddělí filtrací a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným k získání 0,48 g požadovaného produktu ve formě hydrothiokyanátové soli.

## Příklad 5

Příprava 3-karbamoyloxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny



Uvedená sloučenina se připraví stejným způsobem jako v příkladu provedení 2, avšak za použití trifluoroacetátové soli kyseliny 3-karbamoyloxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-amino-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové jako výchozí sloučeniny.

## Příklad 6

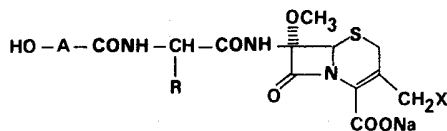
Příprava kyseliny 7alfa-metoxy-7beta-[2-(3-hydroxypyridin-4-karboxamido)-2-fenyl]acetamido-cefalosporanové

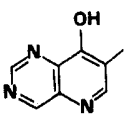
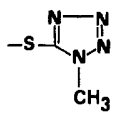
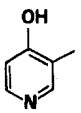
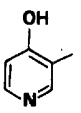
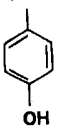
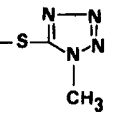
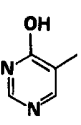
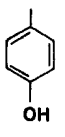
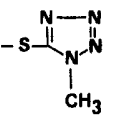
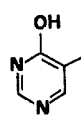
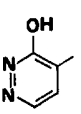
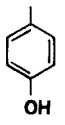
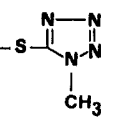
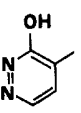
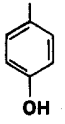
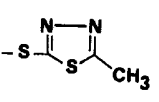
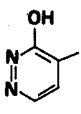
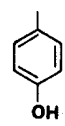
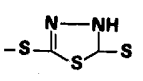
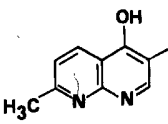
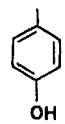
Směs 0,27 g kyseliny 2-(3-hydroxypyridin-4-karboxamido)-2-fenylacetamido, 0,20 g triethylaminu a 20 ml acetonu se ochladí na  $-20^{\circ}\text{C}$ , načež se k takto ochlazené směsi přidá 0,22 g etylchlorokarbonátu. Výsledná směs se nechá následně reagovat po dobu jedné hodiny za míchání, načež se k ní přidá roztok 0,47 g benzhydrylesteru kyseliny 7alfa-metoxycefalosporanové v 10 ml acetonu. Takto získaná směs se potom nechá reagovat za míchání po dobu jedné hodiny při teplotě  $-20$  až  $-10^{\circ}\text{C}$ , dále při teplotě  $-10$  až  $0^{\circ}\text{C}$  po dobu 1,5 hodiny a nakonec při teplotě  $0$  až  $20^{\circ}\text{C}$  po dobu jedné hodiny. Výsledná reakční směs se potom zahustí za sníženého tlaku a koncentrát se vyčistí chromatograficky na silikagelu k získání 0,3 g benzhydrylesteru kyseliny 7alfa-metoxy-7beta-[2-(3-hydroxypyridin-4-karboxamido)-2-fenyl]acetamido-cefalosporanové.

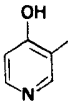
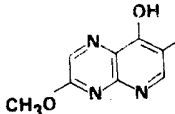
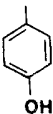
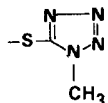
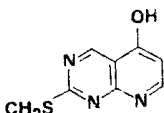
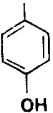
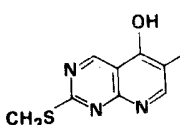
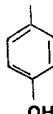
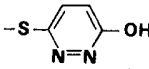
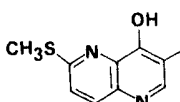
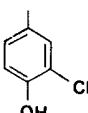
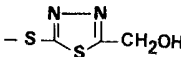
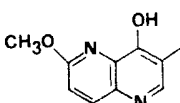
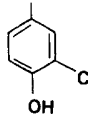
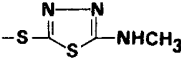
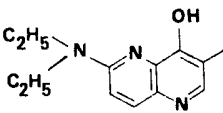
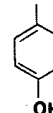
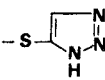
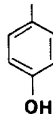
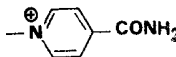
Takto získaný benzhydrylester se potom míchá s ledem chlazené kyseliny trifluoroctové po dobu 30 minut, načež se reakční směs nalije do dietyléteru k odstranění benzhydrylesterové skupiny.

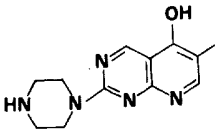
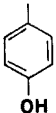
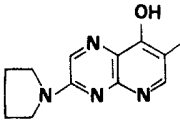
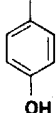
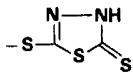
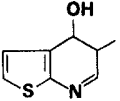
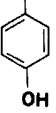
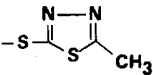
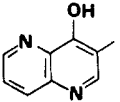
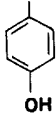
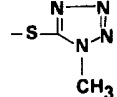
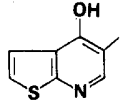
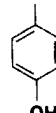
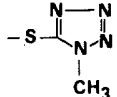
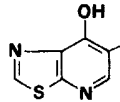
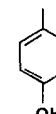
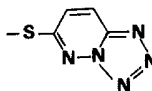
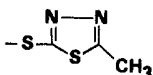
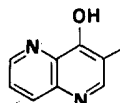
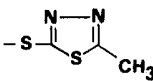
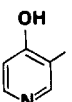
## Příklady 7 až 53

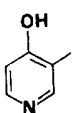
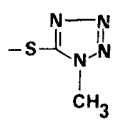
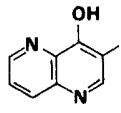
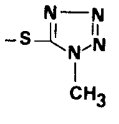
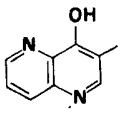
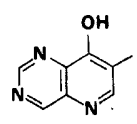
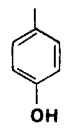
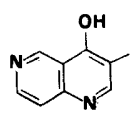
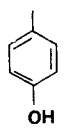
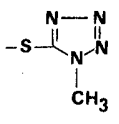
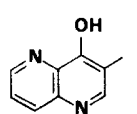
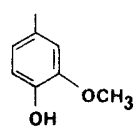
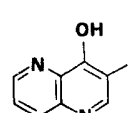
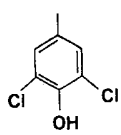
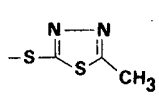
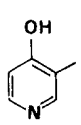
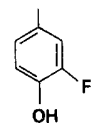
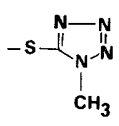
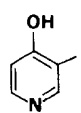
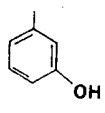
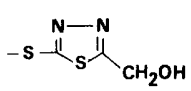
Následující sloučeniny se připraví stejným způsobem, jaký byl popsán v předcházejících příkladech provedení 1 až 6.

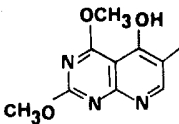
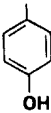
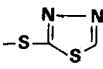
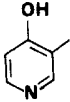
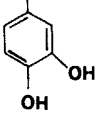
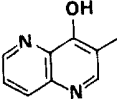
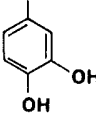
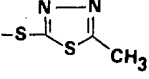
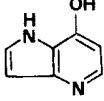
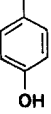
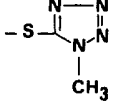
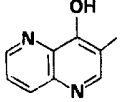
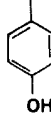
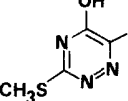
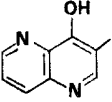
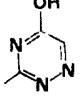
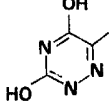
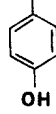
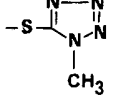
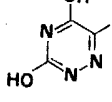


| Príklad | HO-A-                                                                               | -R                                                                                   | -X                                                                                    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 7       |    |     |    |
| 8       |    |     | $-\text{OCOCH}_3$                                                                     |
| 9       |    |    |    |
| 10      |    |    |    |
| 11      |   |   | $-\text{OCONH}_2$                                                                     |
| 12      |  |  |  |
| 13      |  |  |  |
| 14      |  |  |  |
| 15      |  |  | $-\text{OCOCH}_3$                                                                     |

| Příklad | HO-A-                                                                               | -R                                                                                  | -X                                                                                                                      |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16      |    |    | <br>(-COO <sup>-</sup> v poloze 4)   |
| 17      |    |    |                                      |
| 18      |    |    | -OCONH <sub>2</sub>                                                                                                     |
| 19      |    |    |                                      |
| 20      |   |   |                                      |
| 21      |  |  |                                    |
| 22      |  |  |                                    |
| 23      |  |  | -OCONH <sub>2</sub>                                                                                                     |
| 24      |  |  | <br>(-COO <sup>-</sup> v poloze 4) |

|    | HO-A-                                                                               | -R                                                                                   | -X                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 25 |    |    | -OCONH <sub>2</sub>                                                                   |
| 26 |    |    |    |
| 27 |    |    |    |
| 28 |    |    |    |
| 29 |   |   |   |
| 30 |  |  | -OCONH <sub>2</sub>                                                                   |
| 31 |  |  |  |
| 32 |  |  |  |
| 33 |  |  | -OCONH <sub>2</sub>                                                                   |

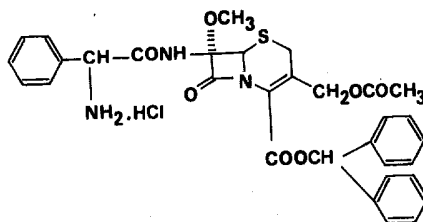
| Príklad | HO-A-                                                                               | -R                                                                                   | -X                                                                                    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 34      |    |    |    |
| 35      |    |    |    |
| 36      |    |    | $-\text{OCOCH}_3$                                                                     |
| 37      |    |     | $-\text{N}^+\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$<br>( $-\text{COO}^-$ v položze 4)      |
| 38      |   |    |   |
| 39      |  |  | $-\text{OCONH}_2$                                                                     |
| 40      |  |  |  |
| 41      |  |  |  |
| 42      |  |  |  |

| Příklad | HO-A-                                                                               | -R                                                                                  | -X                                                                                    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 43      |    |    |    |
| 44      |    |    | $\text{-CONH}_2$                                                                      |
| 45      |    |    |    |
| 46      |    |    |    |
| 47      |   |   |   |
| 48      |  |  | $\text{-CONH}_2$                                                                      |
| 49      |  |  | $\text{-OCOCH}_3$                                                                     |
| 50      |  |  |  |
| 51      |  |  | $\text{-CONH}_2$                                                                      |

| Příklad | HO-A- | -R | -X                  |
|---------|-------|----|---------------------|
| 52      |       |    | -OCONH <sub>2</sub> |
| 53      |       |    |                     |
| 54      |       |    | -OCONH <sub>2</sub> |
| 55      |       |    |                     |
| 56      |       |    |                     |
| 57      |       |    |                     |
| 58      |       |    | -OCONH <sub>2</sub> |

## Srovnávací příklad

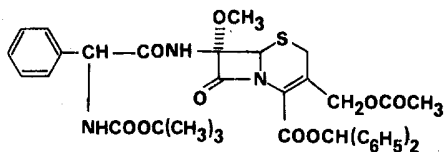
Příprava hydrochloridu benzhydrylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-(2-amino-2-fenyl)acetamido-3-cefem-4-karboxylové



1,05 g hydrogenuhlíčitanu sodného se přidá k suspenzi 2,34 g benzhydrylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-amino-3-cefem-4-karboxylové, 1,28 g hydrochloridu D-fenylglycylchloridu a 20 ml dichlormetanu a výsledná směs se intenzívně míchá po dobu 6 hodin za chlazení ledem. Reakční směs se potom zfiltruje za účelem odstranění nerozpustného podílu. Nerozpustný podíl se potom promyje dichlormetanem a získané promývací podíly dichlormetanu se sloučí s filtrátem. Tento sloučený roztok se potom zahustí do sucha, čímž se získá množství 2,8 g požadovaného produktu.

## Srovnávací příklad 2

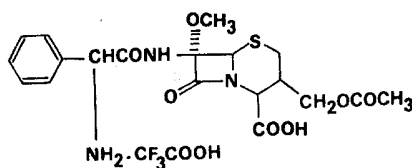
Příprava benzhydrylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(2-N-terc.butoxykarbonylamino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové



Roztok 2,52 g D-alfa-terc.butoxykarbonylamino-2-fenylglycinu a 1,01 g triethylaminu ve 40 mililitrech tetrahydrofuranu se ochladí na teplotu  $-10^{\circ}\text{C}$  a k takto ochlazenému roztoku se potom po kapkách přidá 1,365 g isobutylchloroformiátu, načež se výsledná reakční směs ponechá reagovat po dobu 30 minut. K výsledné reakční směsi se následně přidá roztok 4,68 g benzhydrylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-amino-3-cefem-4-karboxylové, rozpuštěné v tetrahydrofuranu, načež se tato reakční směs ponechá reagovat po dobu 1,5 hodiny při teplotě  $-10$  až  $-5^{\circ}\text{C}$  a za míchání. Reakční směs se potom zahustí do sucha za sníženého tlaku a získaný zbytek se rozpustí v 50 ml etylacetátu. Etylacetátová vrstva se potom promyje ochlazeným zředěným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá 5,2 g požadovaného produktu.

## Srovnávací příklad 3

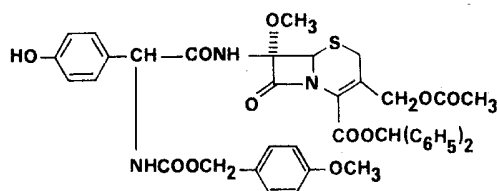
Příprava 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(D-2-amino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě trifluoracetátové soli



1 g benzhydylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(2-N-terc.butoxykarbonylamino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové se přidá k chlazenému roztoku 5 ml kyseliny trifluoroctové a 1 ml anisolu, načež se reakční směs míchá po dobu 30 minut. Reakční směs se potom nalije do 200 ml diethyléru, načež se vyloučené krystaly odfiltrují, promyjí diethylérem a vysuší nad bezvodým kyslíčným fosforečným za sníženého tlaku k získání 0,45 g požadovaného produktu.

## Srovnávací příklad 4

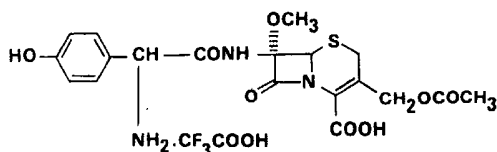
Příprava benzhydylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[2-(N-p-metoxybenzyl-oxykarbonylamino)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové



Roztok 3,31 g D-alfa-p-metoxybenzylkarbonylamino-p-hydroxyfenylglycinu a 1,01 g N-metylmorfolinu ve 30 ml acetonitrilu se ochladí na teplotu  $-10^{\circ}\text{C}$ , načež se k takto ochlazenému roztoku přidá roztok 1,36 g isobutylchloroformiátu v 5 ml acetonitrilu, a to po kapkách, a získaná reakční směs se nechá reagovat po dobu 40 minut při teplotě  $-10^{\circ}\text{C}$  za míchání. K reakční směsi se potom přidá roztok 4,68 g benzhydylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-amino-3-cefem-4-karboxylové v acetonitrilu a výsledná směs se nechá reagovat po dobu 1 hodiny při teplotě  $-10$  až  $-2^{\circ}\text{C}$ . Rozpouštědlo se následně odstraní destilací za sníženého tlaku a rezultující zbytek se rozpustí v dichlormetanu. Dichlormetanová vrstva se promyje ochlazeným zředěným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku k získání 6,2 g požadovaného produktu.

## Srovnávací příklad 5

Příprava trifluoracetátové soli kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(D-2-amino-2-p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové



Uvedená sloučenina se připraví způsobem popsaným ve srovnávacím příkladu 3.

Stejným způsobem, jak bylo popsáno v předcházejících srovnávacích příkladech 1 až 5, se připraví rovněž následující sloučeniny:

hydrochlorid benzhydylesteru kyseliny 3-[(1-metyltetrazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxy-7beta-[(D-2-amino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové;

hydrochlorid benzhydylesteru kyseliny 3-karbamoyloxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(D-2-amino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové;

hydrochlorid trichloretylesteru kyseliny 3-karbamoyloxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(D-2-amino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové;

hydrochlorid benzhydylesteru kyseliny 3-karbamoyloxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(D-2-amino-2-p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové.

Antimikrobiální účinnost sloučenin připravených podle výše uvedených příkladů provedení se stanoví obvyklým postupem, přičemž zjištěné minimální inhibiční koncentrace, udané v  $\mu\text{g/ml}$ , jsou uvedeny v následující tabulce 1.

T a b u l k a 1

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

| Sloučenina<br>číslo<br>příkladu | <i>Escherichia</i><br><i>coli</i> NIHJ | <i>Proteus</i><br><i>vulgaris</i><br>HX 19 | <i>Pseudomonas</i><br><i>aeruginosa</i><br>IID 5142 | <i>Serratia</i><br>No. 115 | <i>Enterobacter</i><br><i>aerogenes</i><br>No. 101 |
|---------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|
| 1                               | 3,13                                   | 0,39                                       | 1,56                                                | 50                         | 6,25                                               |
| 2                               | 0,78                                   | 0,2                                        | 1,56                                                | 3,13                       | 3,13                                               |
| 3                               | 3,13                                   | 0,78                                       | 3,13                                                | 25                         | 6,25                                               |
| 4                               | 3,13                                   | 0,78                                       | 6,25                                                | 25                         | 12,5                                               |
| 5                               | 3,13                                   | 0,39                                       | 3,13                                                | 50                         | 6,25                                               |
| 7                               | 6,25                                   | 0,78                                       | 6,25                                                | 12,5                       | 6,25                                               |
| 8                               | 12,5                                   | 0,39                                       | 6,25                                                | 100                        | 25                                                 |
| 9                               | 12,5                                   | 0,39                                       | 6,25                                                | 50                         | 12,5                                               |
| 10                              | 12,5                                   | 0,39                                       | 12,5                                                | 50                         | 12,5                                               |
| 11                              | 12,5                                   | 0,78                                       | 12,5                                                | 100                        | 50                                                 |
| 12                              | 12,5                                   | 0,78                                       | 25                                                  | 100                        | 25                                                 |
| 13                              | 12,5                                   | 0,78                                       | 25                                                  | 100                        | 25                                                 |
| 14                              | 12,5                                   | 1,56                                       | 25                                                  | 100                        | 25                                                 |
| 15                              | 12,5                                   | 1,56                                       | 12,5                                                | 100                        | 50                                                 |
| 16                              | 12,5                                   | 1,56                                       | 6,25                                                | 50                         | 25                                                 |
| 17                              | 3,13                                   | 0,2                                        | 3,13                                                | 6,25                       | 6,25                                               |
| 18                              | 12,5                                   | 0,78                                       | 6,25                                                | 50                         | 12,5                                               |

pokračování tabulky 1

| Sloučenina<br>číslo<br>příkladu | <i>Escherichia</i><br><i>coli</i> NIHJ | <i>Proteus</i><br><i>vulgaris</i><br>HX 19 | <i>Pseudomonas</i><br><i>aeruginosa</i><br>IID 5142 | <i>Serratia</i><br>No. 115 | <i>Enterobacter</i><br><i>aerogenes</i><br>No. 101 |
|---------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|
| 19                              | 6,25                                   | 0,78                                       | 3,13                                                | 25                         | 12,5                                               |
| 20                              | 3,13                                   | 0,39                                       | 3,13                                                | 6,25                       | 6,25                                               |
| 21                              | 1,56                                   | 0,39                                       | 3,13                                                | 12,5                       | 6,25                                               |
| 22                              | 3,13                                   | 0,39                                       | 3,13                                                | 25                         | 6,25                                               |
| 23                              | 12,5                                   | 0,78                                       | 12,5                                                | 100                        | 50                                                 |
| 24                              | 12,5                                   | 0,78                                       | 12,5                                                | 50                         | 25                                                 |
| 25                              | 12,5                                   | 0,78                                       | 6,25                                                | 50                         | 25                                                 |
| 26                              | 6,25                                   | 0,39                                       | 6,25                                                | 12,5                       | 12,5                                               |
| 27                              | 25                                     | 1,56                                       | 25                                                  | 50                         | 50                                                 |
| 28                              | 1,56                                   | 0,39                                       | 3,13                                                | 6,25                       | 6,25                                               |
| 29                              | 12,5                                   | 0,78                                       | 6,25                                                | 12,5                       | 12,5                                               |
| 30                              | 6,25                                   | 0,39                                       | 6,25                                                | 12,5                       | 12,5                                               |
| 31                              | 3,13                                   | 0,39                                       | 3,13                                                | 25                         | 6,25                                               |
| 32                              | 3,13                                   | 0,39                                       | 3,13                                                | 25                         | 6,25                                               |
| 33                              | 12,5                                   | 0,39                                       | 12,5                                                | 100                        | 50                                                 |
| 34                              | 12,5                                   | 0,39                                       | 6,25                                                | 50                         | 12,5                                               |
| 35                              | 1,56                                   | 0,39                                       | 3,13                                                | 6,25                       | 3,13                                               |
| 36                              | 3,13                                   | 0,39                                       | 3,13                                                | 50                         | 12,5                                               |
| 37                              | 6,25                                   | 0,78                                       | 12,5                                                | 50                         | 6,25                                               |
| 38                              | 12,5                                   | 0,78                                       | 12,5                                                | 25                         | 12,5                                               |
| 39                              | 3,13                                   | 0,78                                       | 3,13                                                | 50                         | 12,5                                               |
| 40                              | 6,25                                   | 0,78                                       | 3,13                                                | 12,5                       | 6,25                                               |
| 41                              | 12,5                                   | 0,39                                       | 6,25                                                | 50                         | 12,5                                               |
| 42                              | 12,5                                   | 0,78                                       | 12,5                                                | 50                         | 25                                                 |
| 43                              | 12,5                                   | 1,56                                       | 12,5                                                | 50                         | 25                                                 |
| 44                              | 12,5                                   | 0,78                                       | 12,5                                                | 50                         | 25                                                 |
| 45                              | 3,13                                   | 0,78                                       | 6,25                                                | 12,5                       | 12,5                                               |
| 46                              | 1,56                                   | 0,39                                       | 6,25                                                | 6,25                       | 6,25                                               |
| 47                              | 3,13                                   | 0,39                                       | 6,25                                                | 12,5                       | 6,25                                               |
| 48                              | 3,13                                   | 0,39                                       | 3,13                                                | 25                         | 6,25                                               |
| 49                              | 25                                     | 1,56                                       | 25                                                  | 100                        | 50                                                 |
| 50                              | 12,5                                   | 1,56                                       | 12,5                                                | 50                         | 25                                                 |
| 51                              | 25                                     | 1,56                                       | 25                                                  | 100                        | 50                                                 |
| 52                              | 25                                     | 1,56                                       | 25                                                  | 100                        | 50                                                 |
| 53                              | 25                                     | 1,56                                       | 25                                                  | 100                        | 50                                                 |
| 54                              | 6,25                                   | 0,78                                       | 6,25                                                | 100                        | 6,25                                               |
| 55                              | 6,25                                   | 0,39                                       | 6,25                                                | 25                         | 12,5                                               |
| 56                              | 6,25                                   | 0,39                                       | 6,25                                                | 25                         | 12,5                                               |
| 57                              | 6,25                                   | 0,39                                       | 6,25                                                | 25                         | 12,5                                               |
| 58                              | 12,5                                   | 0,78                                       | 12,5                                                | 100                        | 25                                                 |

## T a b u l k a 2

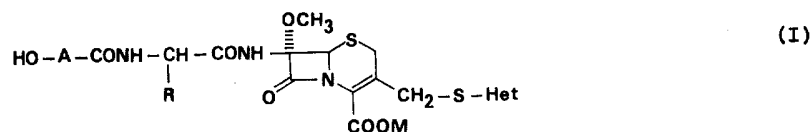
Teploty tání produktů

| Příklad č. | t. t. (°C)                             | Příklad č. | t. t. (°C)    |
|------------|----------------------------------------|------------|---------------|
| 1          | 245 až 257                             | 30         | 210 až 221    |
| 2          | 230 až 238                             | 31         | 225 až 232    |
| 3          | 229 až 240                             | 32         | 220 až 231    |
| 4          | 230 až 236                             | 33         | 203 až 213    |
| 5          | 239 až 247                             | 34         | 205 až 213    |
| 6          | stejná sloučenina<br>jako v příkladu 1 | 35         | 203 až 213    |
| 7          | 247 až 255                             | 36         | 240 až 251    |
| 8          | 230 až 239                             | 37         | 242 až 252    |
| 9          | 208 až 217                             | 38         | 220 až 232    |
| 10         | 235 až 248                             | 39         | 240 až 248    |
| 11         | 215 až 223                             | 40         | 230 až 242    |
| 12         | 227 až 239                             | 41         | 205 až 213    |
| 13         | 225 až 233                             | 42         | 202 až 209    |
| 14         | 220 až 230                             | 43         | 218 až 227    |
| 15         | 218 až 230                             | 44         | 212 až 221    |
| 16         | 208 až 215                             | 45         | 230 až 238    |
| 17         | 257 až 268                             | 46         | 220 až 227    |
| 18         | 228 až 236                             | 47         | 265 až 274    |
| 19         | 235 až 242                             | 48         | 235 až 242    |
| 20         | 242 až 249                             | 49         | 208 až 215    |
| 21         | 262 až 268                             | 50         | 215 až 222    |
| 22         | 238 až 246                             | 51         | 206 až 213    |
| 23         | 212 až 218                             | 52         | 202 až 210    |
| 24         | 209 až 217                             | 53         | 205 až 213    |
| 25         | 230 až 241                             | 54         | vyšší než 270 |
| 26         | 232 až 239                             | 55         | 220 až 229    |
| 27         | 196 až 205                             | 56         | 225 až 232    |
| 28         | 225 až 235                             | 57         | 218 až 226    |
| 29         | 215 až 227                             | 58         | 220 až 228    |

Teploty tání jsou stanoveny jako teploty tání sodné soli produktu.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby cefalosporinů obecného vzorce I,

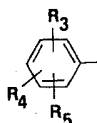


ve kterém

A znamená heteroaromatický kruh ze skupiny tvořené skupinou chinolinovou, isochinolinovou, cinnolinovou, naftyridinovou, chinoxanolinovou, pyrazolopyridinovou, pyridopyrazinovou, thiazolopyrimidinovou, pyridopyrimidinovou, pyrimidinopyridazinovou, thienopyridinovou, thiazolopyridinovou, pyridinovou, pyrimidinovou, pyridazinovou, triazinovou a pyrazinovou,

příčemž každá z těchto skupin může být popřípadě substituována jedním až čtyřmi substituenty ze skupiny zahrnující halogen, alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkanoylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku, alkylthioskupinu, ve které má alkylová část 1 až 4 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxy-metylovou skupinu, ve které má alkoxylová část 2 až 5 uhlíkových atomů, kyanovou skupinu, nitroskupinu, alkylsulfonylovou skupinu, ve které má alkylová část 1 až 4 atomy uhlíku, fenylsulfonylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, fenyloxykarbonylaminovou skupinu, acetoacetylaminovou skupinu, alkylaminovou skupinu, ve které má alkylová část 1 až 4 atomy uhlíku, 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 2 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylenovou skupinu se 4 až 6 uhlíkovými atomy, piperazinovou skupinu, piperidinovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu a

R znamená thienylovou, fúrylovou, cyklohexadienylovou, cyklohexenylovou nebo arylovou skupinu obecného vzorce

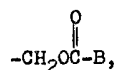


ve kterém

$R_3$ ,  $R_4$  a  $R_5$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, každý znamená atom vodíku, nitroskupinu, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkyl má 1 až 4 uhlíkové atomy, alkanoylaminovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylsulfonamidovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části, aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkanoyloxyskupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, chlor, brom, fluor, jod, trifluormetylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, ureidoskupinu nebo sulfamoylovou skupinu,

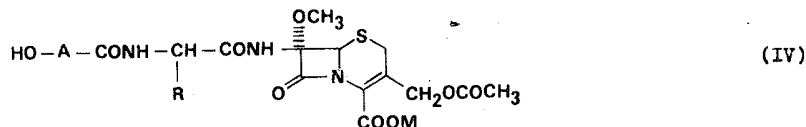
Het znamená tetrazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridazinyl nebo tetrazol [4,5-b]pyridazinyl, které mohou být nesubstituovány nebo substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxyskupina, merkaptoskupina, hydroxymetyl a metylaminoskupina, a

M znamená atom vodíku nebo biologicky účinnou karboxylovou ochrannou skupinu ze skupiny zahrnující 5-indanylovou skupinu, ftalidylovou skupinu a acyloxymetylovou skupinu vzorce



ve kterém

B značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylyl, a jejich netoxických fyziologicky neškodných solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV,



ve kterém

A, R a M mají výše uvedený význam,  
se sloučeninou obecného vzorce V,

HS-Het,

(V)

ve kterém

Het má výše uvedený význam,  
přičemž se reakce provádí při teplotě v rozmezí od +40 do +80 °C, a získaná sloučenina se  
popřípadě převede na fyziologicky neškodnou sůl.