

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199298
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 03 03 77
(21) (PV 2302-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 03 03 76
(23482) Japonsko

(40) Zveřejněno 17 09 79

(45) Vydáno 15 06 83

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

(72)

Autor vynálezu

YAMADA HIROTADA, NAKAGOME TAKENARI
a KOMATSU TOSHIKI, HYOGO (Japonsko)

(73)

Majitel patentu

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, OSAKA (Japonsko)

(54) Způsob výroby 7-(N-acylamino- α -arylacetamido)-3-azidomethyl-3-
-cefem-4-karboxylových kyselin

1

Vynález se týká způsobu výroby nových cefalosporinů, kterých je možno užít jako účinných látek zejména proti rodu *Pseudomonas*, jinak mají tyto látky obvykle široké spektrum účinnosti.

Je známo, že cefalosporinové sloučeniny, například cefalotin a cefazolin jsou velmi účinné proti širokému spektru gram pozitivních i gram negativních bakterií.

Tyto látky však nemají žádný účinek proti infekcím, způsobeným *Pseudomonas aeruginosa*, jichž v poslední době stále přibývá a které je často velmi obtížné léčit. Cefalosporinové látky, účinné proti *Pseudomonas aeruginosa* nejsou dosud dostupné.

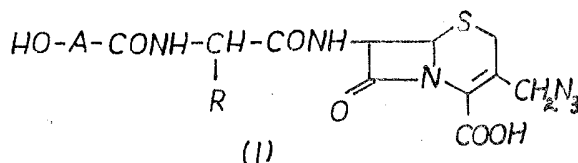
Nyní bylo zjištěno, že určité deriváty ce-

2

falosporinů se stejně širokým spektrem jako ostatní látky tohoto typu a jejich farmaceuticky přijatelné soli mají účinek také proti *Pseudomonas aeruginosa* a je možno je užít k prevenci i léčbě onemocnění, způsobených uvedeným mikroorganismem.

Tyto deriváty mají vysokou účinnost i proti dalším mikroorganismům, proti kterým jsou běžné cefalosporiny málo účinné. Jde tedy o vysokou účinnost proti *Pseudomonas aeruginosa*, indol pozitivní *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter aerogenus* a na cefaloridin rezistentní *Escherichia coli*.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nových cefalosporinů obecného vzorce I



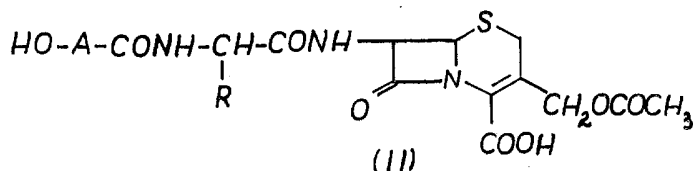
kde

A znamená monocyklický nebo polycyklický heteroaromatický zbytek s obsahem alespoň jednoho atomu dusíku jako heteroatomu ze skupiny naftiridin, pyrimidin, pyrida-

zin a pyridin, přičemž každý z těchto kruhů je popřípadě substituovaný substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxy skupina o 1 až 4 atomech uhlíku nebo hydroxylová skupina a

R znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný 1 nebo 2 substituenty ze skupiny hydroxylová skupina, alkoxykupina o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupina, hydroxymethylová skupina, ureidoskupina nebo thienylová skupina,

jako i netoxických, z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



kde

A a R mají shora uvedený význam, nebo sůl této sloučeniny s azidem sodíku.

Reakci je možno provádět v rozpouštědle, například ve vodě, s výhodou v pufru nebo ve směsi pufru s organickým rozpouštědlem, například ve směsi se svrchu uvedenými organickými rozpouštědly při teplotě 50 až 60 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými antibakteriálními látkami a je možno jich užít jako přísad do krmiv pro hospodářská zvířata, léčiva pro drůbež a hospodářská zvířata i v lidském lékařství. Tyto látky jsou zvláště vhodné k léčbě infekčních onemocnění způsobených grampozitivními bakteriemi, jako jsou

Staphylococcus aureus,
Staphylococcus epidermidis,
Staphylococcus pyogenes,
Diplococcus pneumoniae,
Sarcina lutea,
Bacillus subtilis,
Clostridium perfringens a
Corynebacterium diphtheriae a
gramnegativními bakteriemi, jako jsou
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.

K tomuto účelu se sloučeniny podle vynálezu užívají jednotlivě nebo ve směsi spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly nebo spolu s dalšími účinnými látkami nitrosvalově nebo nitrožilně.

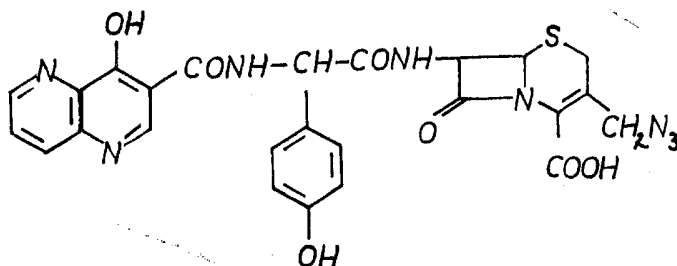
Dávka sloučenin obecného vzorce I závisí na hmotnosti, věku a podmínkách podání, na typu bakterie a na farmakologických vlastnostech zvolené látky. Obecně se při nitrosvalovém nebo nitrožilním podání sloučenin vzorce I užívá dávka 2 až 400 mg/kg tělesné hmotnosti a den, s výhodou 8 až 120 mg/kg tělesné hmotnosti a den v jednotlivé dávce nebo 1 až 5krát denně.

Pro nitrosvalové nebo nitrožilní podání se sloučeniny podle vynálezu užívají ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí s obsahem farmaceutického ředidla nebo nosiče jako je voda, fyziologický roztok, Ringerův roztok, glycerin, polyethylenglykol apod. Tyto farmaceutické přípravky mohou obsahovat ještě další pomocné látky, emulgátory, místní anestetika nebo soli pro úpravu osmotického tlaku. Sloučeniny podle vynálezu je také možno aplikovat místně ve formě mazání nebo krému na kůži nebo další orgány za účelem sterilizace nebo desinfekce.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady a srovnávacími příklady, které však nemají sloužit k omezení vynálezu. Není-li uvedeno jinak, jsou všechny dále uváděné díly, procenta a poměry hmotnostní.

Příklad 1

Výroba kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-natytidin-3-karboxamido)- α -p-hydroxyfenylacetamido]-3-azidomethyl-3-cefem-4-karboxylové



Roztok 2,0 g sodné soli kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxy-1,5-naftiridin-3-karboxamido)]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové, 0,328 gramu hydrogenuhličitanu sodného, 0,635 g azidu sodného a 40 ml fosfátového pufru o pH 6,4 se nechá reagovat 18 hodin při teplotě 55 °C za stálého míchání. Nerozpustný podíl se odfiltruje za zahřívání a filtrát se nechá stát při teplotě místnosti, vzniklý zákal se odfiltruje a výsledný roztok se upraví na pH 2 přidáním 6 N kyseliny chlorovodíkové a vysrážené krystalky se oddělí filtrací a suší kysličníkem fosforečným za sníženého tlaku, čímž se získá 0,80 g výsledného produktu.

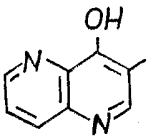
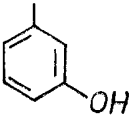
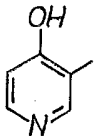
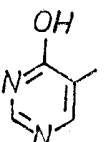
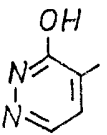
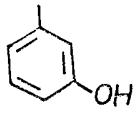
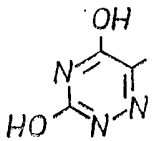
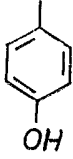
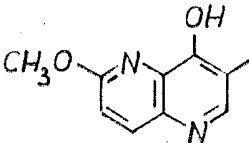
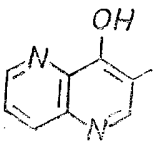
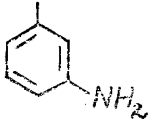
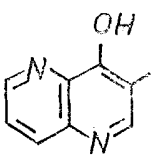
Tento produkt se rozpustí v 5 ml dimethylsulfoxidu a vzniklá směs se znovu sráží přidáním 30 ml methanolu, čímž se získá 0,55 gramu čistěného produktu.

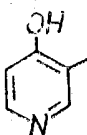
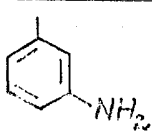
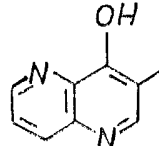
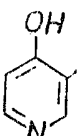
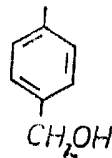
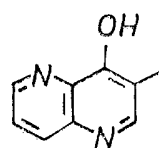
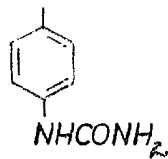
Tento produkt se opět rozpustí ve 3 ml dimethylsulfoxidu a přidá se 0,168 g 2-ethylhexanoátu sodíku. Směs se míchá 10 minut, načež se po kapkách přidá 30 ml acetonu. Vysrážená sodná sůl se oddělí filtrací, promyje se acetonem a suší kysličníkem fosforečným za sníženého tlaku, čímž se získá 0,50 g výsledného produktu ve formě sodné soli.

Teplota tání je 283 až 290 °C za rozkladu.

Absorpční spektrum v IČ světle: ν cm^{-1} = 2100, 1765, 1650, 1610.
nujol

Výše uvedeným způsobem je možno získat další sloučeniny, které jsou uvedeny v následující tabulce.

HO — A	R	Teplota tání °C
		> 270
		240 až 252
		238 až 246
		245 až 246
		225 až 235
		> 270
		> 270
		> 270

HO — A	R	Teplota tání °C
		238 až 250
		> 270
		239 až 246
		270

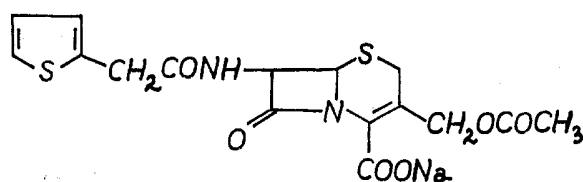
Minimální inhibiční koncentrace sloučenin podle vynálezu jsou ve srovnání se známými

látkami uvedeny v následující tabulce.

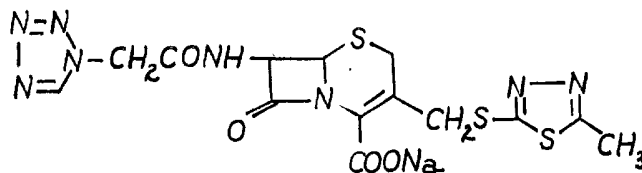
Minimální inhibiční koncentrace (μg/ml)

Mikroorganismus	příklad 1	Sloučenina podle vynálezu	
		CET*	CEZ**
Staphylococcus aureus 209P	3,13	0,1	0,2
Escherichia coli NIHJ	12,5	12,5	1,56
Klebsiella pneumoniae 602	12,5	3,13	1,56
Pseudomonas aeruginosa 104	3,13	> 200	> 200

* CET (Cefalothin)



** CEZ (Cefazolin)



Následující srovnávací příklady uvádějí způsoby výroby výchozích látek, jichž se užívá při výrobě sloučenin podle vynálezu. Další výchozí látky je možno vyrobit obdobným způsobem.

Srovnávací příklad 1

Způsob výroby kyseliny 7-[D-α-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-α-p-hydroxyfenylacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové

0,965 g kyseliny trifluorooctové ve formě soli s kyselinou 7-(D- α -p-hydroxyfenylacetamido)-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylovou se rozpustí v 8 ml dimethylsulfoxidu a přidá se 0,545 g triethylaminu. Postupně se pak přidá ještě 0,516 g N-hydroxysukcinimidesteru kyseliny 4-hydroxy-1,4-naftyridin-3-karboxylové a směs se míchá hodinu a 15 minut při teplotě místnosti. K výslednému roztoku se přidá 0,598 g 2-ethylhexanoátu sodného a směs se míchá ještě 10 minut, načež se nerozpustný podíl odfiltruje. K filtrátu se přidá 100 ml acetonu a vzniklá krystalická sraženina se oddělí filtrací a suší kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku, čímž se získá 0,93 g výsledné látky ve formě sodné soli o teplotě tání 261 až 265 °C za rozkladu.

Srovnávací příklad 2

Způsob výroby kyseliny 7-[D- α -(4-hydroxypyridin-3-karboxamido)- α -p-hydroxyfenylacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové

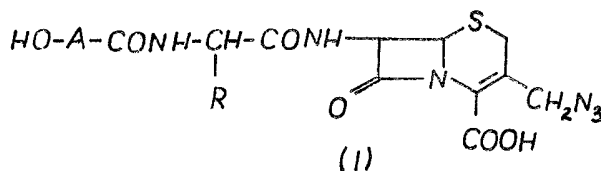
K roztoku 6 ml dimethylsulfoxidu se při-

dá 0,566 g triethylaminu a 0,441 g N-hydroxysukcinimidesteru kyseliny 4-hydroxypyridin-3-karboxylové, 1 g kyseliny trifluorooctové ve formě soli s kyselinou 7-(D- α -amino- α -p-hydroxyfenylacetamido)-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylovou a směs se nechá reagovat při teplotě místnosti za stálého míchání 14 minut. Pak se reakční směs po kapkách přidá k 250 ml acetonu a po skončeném přidávání acetonu se přidá ještě 100 mililitrů diethyletheru. Vzniklá krystalická sraženina se oddělí filtrací a suší kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 82,5 % získá 0,99 g výsledné látky ve formě soli s triethylaminem o teplotě tání 135 °C s rozkladem při teplotě 142 až 147 °C.

Uvedená sůl se přidá k roztoku 0,31 g 2-ethylhexanoátu sodného v 8 ml dimethylsulfoxidu a směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se k výsledné směsi přidá 180 ml acetonu a 50 ml diethyletheru. Vzniklá krystalická sraženina se oddělí filtrací a suší kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku, čímž se získá výsledná látka ve formě sodné soli o teplotě tání 150 až 165 °C za rozkladu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

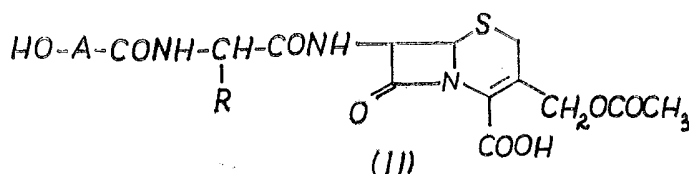
Způsob výroby 7-[N-acylamino- α -arylacetamido]-3-azidomethyl-3-cefem-4-karboxylových kyselin obecného vzorce I



kde

A znamená monocyklický nebo polycyklický heteroaromatický zbytek s obsahem alespoň jednoho atomu dusíku jako heteroatomu vybraný ze skupiny naftyridin, pyrimidin, pyridazin a pyridin, přičemž každý z těchto kruhů je popř. substituovaný substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxylová skupina a

R znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný 1 nebo 2 substituenty ze skupiny hydroxylová skupina, alkoxykupina o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupina, hydroxymethylová skupina, ureidoskupina nebo thienylová skupina, jakož i netoxických, z farmaceutického hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



kde

A a R mají shora uvedený význam, nebo sůl této sloučeniny s azidem sodíku

a popřípadě se připravená sloučenina převede na svoji netoxickou, z farmaceutického hlediska přijatelnou sůl.