



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236895
(11) (B2)

(22) Přihášeno 22 12 82
(21) [PV 7237-83]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 09 82
[429915] Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 17 09 84
(45) Vydáno 15 04 87

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/00
C 07 D 499/32
C 07 D 499/55
C 07 D 499/54
//A 61 K 31/43

(72)
Autor vynálezu

JASYS VYTAUTAS JOHN, NEW LONDON, CONNECTICUT,
KELLOGG MICHAEL STEPHEN, WATERFORD, CONNECTICUT
(Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby antibakteriálně účinných 1,1-alkandiol-dikarboxylátů

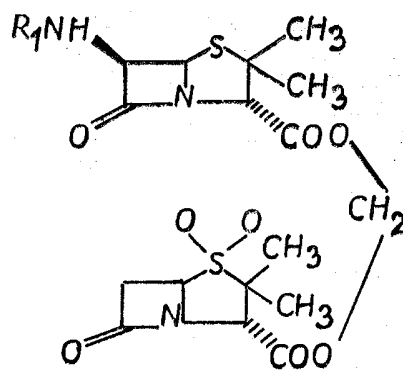
1

Vynález popisuje způsob výroby nových chemických sloučenin cenných jako antibakteriální činidla. Vynález se zejména týká způsobu výroby monoesterů a diesterů určitých 1,1-alkandiol-dikarboxylátů, v nichž karboxylová skupina penicilinu nebo/a karboxylová skupina určitých přítomných inhibitorů β -laktamasy je esterifikována.

Z amerického patentního spisu číslo 4 234 579 je známo, že 1,1-dioxid penicilainové kyseliny (sulbactam) je účinným inhibitorem β -laktamasy a antibakteriálním činidlem.

V americkém patentním spisu č. 4 244 951 jsou popsány bis-estery níže uvedeného obecného vzorce IX, v nichž je sulbactam napojen na známé antibakteriálně účinné peniciliny prostřednictvím methandiolu.

2

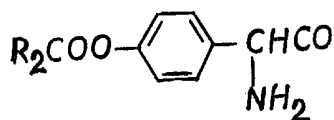


(IX)

Ve shora uvedeném obecném vzorci představuje R_1 určité acylové zbytky obsažené ve známých antibakteriálně účinných penicilínech. Tak například může R_1 znamenat 2-amino-2-fenylacetylovou skupinu nebo 2-amino-2-(p-hydroxyfenyl)acetylovou skupinu.

V americkém patentním spisu číslo 4 342 772, vydaném 3. srpna 1982, jsou popsány analogické sloučeniny, v nichž peniciliny a inhibitory β -laktamasy, jako 1,1-dioxid penicilanové kyseliny, klavulanová kyselina a 6 β -halogenpenicilanové kyseliny jsou spolu spojeny prostřednictvím 1,1-alkandiolových skupin.

Dále jsou popsány sloučeniny shora uvedeného vzorce IX, ve kterém R_1 znamená zbytek obecného vzorce



kde R_2 představuje určité alkylové nebo alkoxylové skupiny.

Ampicilin, tj. 6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]penicilanová kyselina, je popsán v americkém patentním spisu č. 2 985 648. Amoxicilin, tj. 6-[D-(2-amino-2-/p-hydroxyfenyl/acetamido)]penicilanová kyselina, je znám z amerického patentního spisu č. 3 192 198 a z obnoveného amerického patentního spisu č. 28 744. V amerických patentních spisech čís. 2 985 648, 3 520 876 a 4 053 360 jsou popsány p-acyladeriváty amoxicilinu.

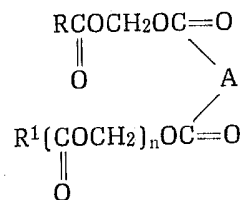
1,1-Dioxid 2 β -acetoxyethyl-2 α -methylpenam-3 α -karboxylové kyseliny je jako užitečný inhibitor β -laktamasy popsán v americkém patentním spisu č. 4 256 733.

1,1-Dioxid 2 β -chlormethyl-2 α -methylpenam-3 α -karboxylové kyseliny je jako inhibitor β -laktamasy popsán v britské zveřejněné přihlášce vynálezu č. 2 070 592.

Bis-estery 1,1-alkandiolů s 1,1-dioxidem 6 β -hydroxymethylpenicilanové kyseliny jsou popsány v americkém patentním spisu č. 4 342 768. Dále jsou popsány odpovídající deriváty 1,1-dioxidu 6 α -hydroxymethylpenicilanové kyseliny a inhibitory β -laktamasy na bázi 1,1-dioxidu 6-aminoalkylpenicilanové kyseliny.

Vynález popisuje způsob výroby antibakteriálně účinných sloučenin obecného vzorce I a určitých meziproduktů k jejich výrobě. Antibakteriálně účinné sloučeniny obecného vzorce I se účinně absorbují z gastrointestinálního traktu savce a jsou pak rychle přeměňovány na penicilinovou složku $R_P\text{COOH}$ nebo/a na složku inhibitoru β -laktamasy $R_B\text{COOH}$, nebo na soli těchto složek.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



(I)

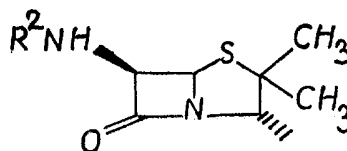
ve kterém

A znamená alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, isopropylidenovou skupinu, cyklohexylenovou skupinu nebo fenyleneovou skupinu,

n má hodnotu 0 nebo 1,

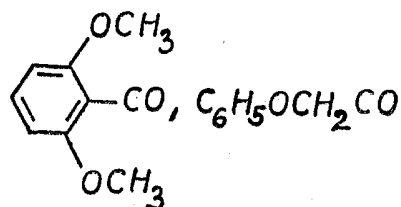
R a R^1 jsou rozdílné a R znamená zbytek R_P nebo R_B , přičemž má-li n hodnotu 0, znamená R^1 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, zbytek vzorce CH_2Cl , CH_2I nebo tetrabutylamoniovou skupinu, a má-li n hodnotu 1, znamená R^1 zbytek R_P nebo R_B .

R_P představuje zbytek obecného vzorce

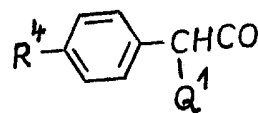


kde

R^2 znamená atom vodíku, skupinu



nebo



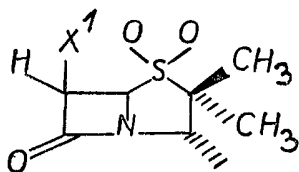
kde

Q^1 znamená atom vodíku, aminoskupinu, skupinu N_3 , benzyloxykarbonylaminoskupinu, 4-nitrobenzyloxykarbonylaminoskupinu nebo 1-methyl-2-methoxykarbonylvinylaminoskupinu a

R^4 představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkanoyloxyskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, alkoxykarbonyloxyskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce $\text{R}^5\text{C}_6\text{H}_4\text{COO}$, v němž R^5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až

4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru či bromu nebo kyanoskupinu, a

R_B představuje zbytek vzorce

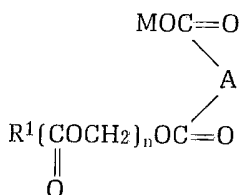


kde

X^1 představuje atom vodíku, skupinu CH_2OH , CH_2NH_2 nebo $CH_2NHCOOCH_2C_6H_5$,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných kationických solí nebo adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučeniny obecných vzorců

$RCOOCH_2X$ a

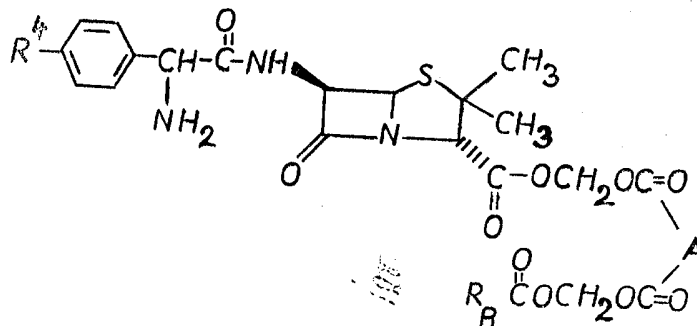


v nichž

n , A , R a R^1 mají shora uvedený význam, M znamená kationt tvořící sůl s karboxylovou skupinou a

X představuje odštěpitelnou skupinu,

podrobí vzájemné reakci v přítomnosti polárního organického rozpouštědla, s výhodou N,N -dimethylformamidu, ethylacetátu, dichlormethanu či acetonu, při teplotě od 0 do 80 °C, s výhodou od 25 do 50 °C, načež se v případě, že zbytek R nebo R^1 obsahuje substituent vybraný ze skupiny zahrnující azidoskupinu, benzyloxykarbonylaminoskupinu nebo 1-methyl-2-methoxykarbonylvinylaminoskupinu, převede tento substituent



(IV)

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A znamená skupinu $(CH_2)_m$, $(CH_3)_2C$, 1,4-cyklohexylenovou

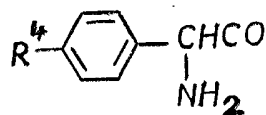
o sobě známým způsobem na aminoskupinu, a výsledný produkt se popřípadě převede na farmaceuticky upotřebitelnou kationickou sůl nebo na adiční sůl s kyselinou.

Farmaceuticky účinnými sloučeninami obecného vzorce I a jejich solemi jsou ty látky, v nichž

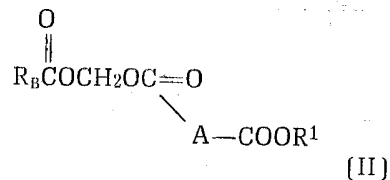
a) má-li n hodnotu 0, znamená R^1 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom vodíku, nebo jejich soli s alkalickými kovy, s výhodou soli sodné a draselné, a

b) má-li n hodnotu 1, představuje jeden ze symbolů R a R^1 zbytek R_B a druhý z těchto symbolů zbytek R_P , kde R^2 a R^4 mají shora uvedený význam a Q^1 znamená atom vodíku nebo aminoskupinu.

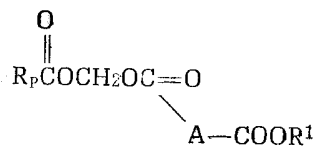
Zvláště výhodnými antibakteriálními činidly tohoto typu jsou ty látky, v nichž n má hodnotu 0 a R^1 znamená atom vodíku, nebo jejich kationické soli nebo adiční soli s kyselinami, a ty látky, v nichž n má hodnotu 1 a R^2 představuje zbytek vzorce



tj. sloučeniny níže uvedených obecných vzorců II a III, v nichž R^1 znamená atom vodíku, a sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce IV



(II)



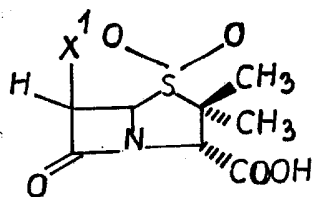
(III)

skupinu nebo fenylenovou skupinu, přičemž m má hodnotu 1 až 8.

Ještě výhodnějšími zbytky ve významu

symbolu A jsou skupina $[\text{CH}_2]_2$, $[\text{CH}_2]_3$, $[\text{CH}_2]_4$, $[\text{CH}_2]_6$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 1,4-fenylénová skupina a trans-1,4-cyklohexylenová skupina.

Zvlášť výhodnými karboxylovými kyselinami vzorce R_BCOOH , od nichž jsou odvozeny sloučeniny podle vynálezu, jsou 1,1-dioxokyseliny obecného vzorce X



(X)

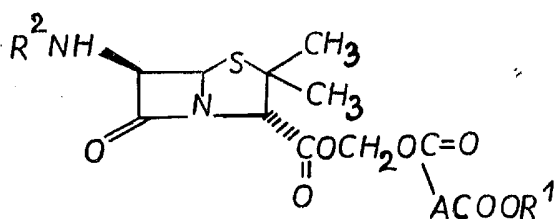
ve kterém

X^1 má shora uvedený význam.

Zvlášť výhodné zbytky ve významu symbolu R_B jsou zbytky odvozené od karboxylových kyselin obecného vzorce X, v němž X^1 představuje atom vodíku nebo skupinu

CH_2OH , a zejména pak kde X^1 znamená atom vodíku, tj. zbytky odvozené od 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny.

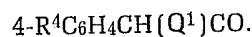
Vynález rovněž popisuje sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce IV a následujícího obecného vzorce VI



(VI)

ve kterém

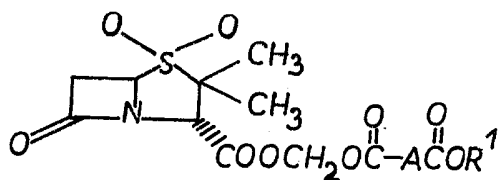
R^2 znamená zbytek vzorce



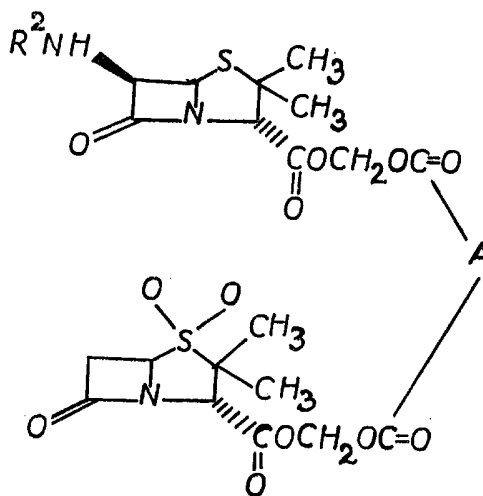
Zvlášť výhodnými zbytky ve významu symbolu R^4 jsou atom vodíku, hydroxyskupina, acetoxyskupina, terc.butylkarbonyloxyskupina nebo isobutoxykarbonyloxyskupina.

Zvlášť výhodnými zbytky ve významu symbolu Q^1 ve shora zmíněných sloučeninách, které tento symbol obsahují, jsou atom vodíku, aminoskupina, skupina N_3 , benzyloxykarbonylaminoskupina a 1-methyl-2-methoxykarbonylvinylaminoskupina, přičemž zvlášť výhodné jsou atom vodíku a aminoskupina, které jsou obsaženy ve výhodných antibakteriálních činidlech vyráběných způsobem podle vynálezu.

Další zvlášť výhodné sloučeniny odpovídají obecným vzorcům C a VII



(V)



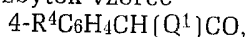
(VII)

kde

R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, skupinu CH_2Cl , skupinu CH_2I nebo kationt tvořící sůl s karboxylovou skupinou.

Zvláště výhodnými kationty jsou v daném případě tetrabutylamoniový kationt nebo kationt alkalického kovu. Výhodnými kationty alkalických kovů jsou kationt sodný a draselný.

Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu jsou cenné jako meziprodukty nebo jako aktivní prekursorů příslušného penicilinu nebo inhibitoru β -laktamasy, který je ve sloučenině podle vynálezu obsažen. Tak například sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce V, kde A má shora uvedený význam a R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom vodíku nebo farmaceuticky upotřebitelný kationt, jsou cennými prekursorů preparátu sulbactam; sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém R^2 znamená zbytek vzorce

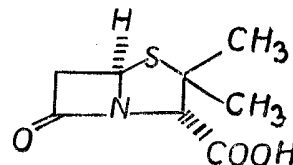


R^1 představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu, Q^1 znamená aminoskupinu, A má shora uvedený význam a R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom vodíku, nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné kationické soli nebo adiční soli s kyselinami, jsou užitečnými prekursorů ampicilinu ($R^4 = \text{H}$) nebo amoxicilinu ($R^4 = \text{OH}$). Ty sloučeniny obecných vzorců V a VI, v nichž R^1 znamená například skupinu CH_2Cl , benzylovou skupinu nebo tetrabutylamoniový zbytek, a sloučeniny obecného vzorce VI, v němž Q^1 má jiný význam než vodík nebo aminoskupina, jsou užitečné jako meziprodukty.

Obdobně pak ty sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu, obsahující oba zbytky R_B a R_P jsou cenné buď jako meziprodukty nebo jako antibakteriální činidla, která se účinně absorbují v gastrointestinálním traktu savce, kde jsou rychle přeměňována na prakticky ekvimolární množství penicilinu a inhibitoru β -laktamasy, které tvoří složky těchto sloučenin. Ty sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují volnou aminoskupinu v jednom nebo obou zbytcích R_P a R_B , jak jsou definovány výše, mohou tvořit adiční soli s kyselinami. Takovéto soli s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami spadají do rozsahu vynálezu. Jako příklady vhodných kyselin se uvádějí kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina citrónová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina

lina maleinová, kyselina fumarová, kyselina glukonová, kyselina cukrová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina p-chlorbensensulfonová a kyselina 2-naftalensulfonová.

Sloučeninami vyráběnými způsobem podle vynálezu jsou deriváty penicilanové kyseliny odpovídající strukturnímu vzorci



V derivátech penicilanové kyseliny značuje přerušovaná vazba (...) substituentu na bicyklické jádro, že tento substituent se nachází pod rovinou tohoto jádra. Takovýto substituent se označuje jako substituent mající α -konfiguraci. Naproti tomu zesílená vazba (—) substituentu na bicyklické jádro znamená, že tento substituent se nachází nad rovinou jádra a tato jeho poloha se označuje jako β -konfigurace. Vazba substituentu na bicyklické jádro, provedená normální plnou čarou (—) znamená, že tento substituent může být jak v α -konfiguraci tak v β -konfiguraci.

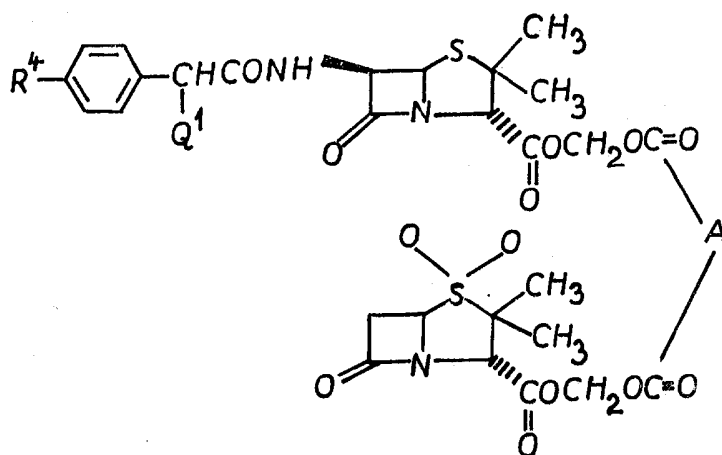
Sloučeniny odpovídající obecným vzorcům I až IX, se pojmenovávají jako diestery dikarboxylových kyselin obecného vzorce



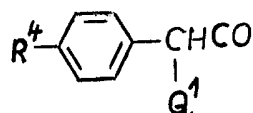
ve kterém

A má shora uvedený význam.

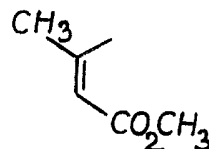
Tak například sloučenina níže uvedeného obecného vzorce VIII, v němž R^1 znamená atom vodíku, Q^1 představuje aminoskupinu a A znamená skupinu $(\text{CH}_2)_2$, se označuje jako 6-(2-amino-2-fenylacetamido)penicilanoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-sukcinát; sloučenina obecného vzorce VIII, v němž R^1 znamená hydroxyskupinu, A představuje zbytek $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ a Q^1 znamená azidoskupinu, se označuje jako 6-[2-azido-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]penicilanoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-dimethylmalonát a sloučenina obecného vzorce V, ve kterém R^1 znamená benzylovou skupinu a A znamená skupinu $(\text{CH}_2)_3$, se označuje jako benzyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-glutarát.



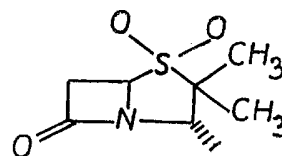
Dále je třeba zdůraznit, že kdekoli se v tomto textu vyskytnou odkazy na sloučeniny obsahující penicilinový zbytek R_p , definovaný výše, kde R^2 představuje substituent vzorce



Q^1 znamená skupinu N_3 , $C_6H_5CH_2OCONH$, $p-NO_2C_6H_4OCONH$ nebo



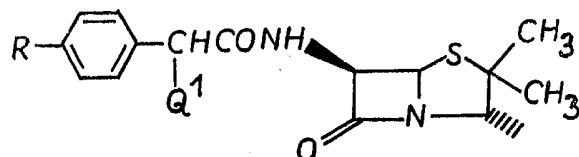
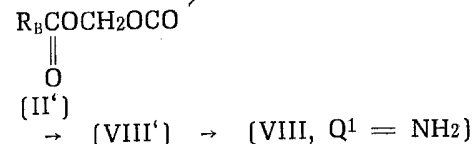
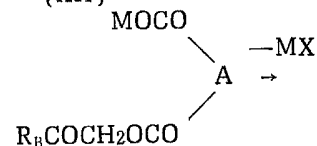
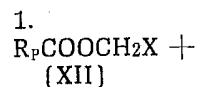
R_8 představuje zbytek vzorce



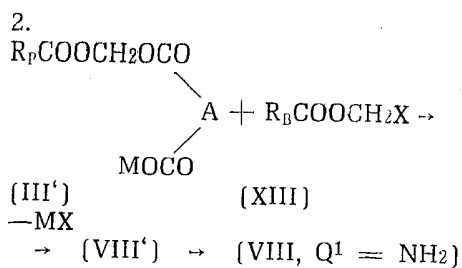
kde R^4 a Q^1 mají shora uvedený význam s tím, že Q^1 neznámá vodík, pokud to nebude v tom kterém případě přímo řečeno, jedná se vždy o sloučeninu, v níž tento substituent má D-konfiguraci.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno, v souladu s vynálezem, připravit řadou metod známých v daném oboru pro syntézu esterů. Výhodný postup však spočívá v tom, že se připraví sůl kondenzací soli karboxylové kyseliny s halogenmethylesterem, kde halogenem je odštěpitelná skupina X. Výhodnými zbytky ve významu symbolu X jsou chlor, brom, jod, methansulfonyloxyskupina a p-toluensulfonyloxyskupina. Tak například jsou dále uvedeny dvě obecné metody přípravy pro případ, že n má hodnotu 1, R představuje zbytek R_p , R^1 znamená zbytek R_B , R_p představuje zbytek vzorce

M znamená kationt tvořící sůl na karboxylové skupině, s výhodou kationt sodný, draselný nebo tetrabutylamoniový, a X má shora uvedený význam.



kde



V každé se shora uvedených reakcí, vedoucích k vzniku produktu obecného vzorce VIII', chráněného na aminoskupině, se příslušná sůl karboxylové kyseliny a halogenmethylester uvádějí do styku zhruba v ekvimolárních množstvích v přítomnosti polárního organického rozpouštědla při teplotě zhruba od 0 do 80 °C, s výhodou od 25 do 50 °C. I když, jak bylo řečeno výše, se používají zhruba ekvimolární množství reakčních složek, je možno použít i nadbytek buď soli karboxylové kyseliny nebo halogenmethylesteru, až do desetinásobného molárního nadbytku. K této reakci je možno použít širokou paletu rozpouštědel, obvykle se však dává přednost použití relativně polárního organického rozpouštědla, aby se reakční doba snížila na minimum. Mezi typická použitelná rozpouštědla náleží N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid, ethylacetát, dichlormethan, aceton a hexamethylfosfortriamid. Doba potřebná k prakticky úplnému proběhnutí reakce se mění v závislosti na řadě faktorů, jako na povaze reakčních složek, na reakční teplotě a na rozpouštědle. Obvykle však se při teplotě okolo 25 °C používají reakční doby pohybující se zhruba od 10 minut do 24 hodin.

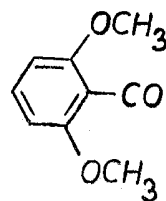
Vzniklá žádaná sloučenina obecného vzorce VIII', chráněná na aminoskupině, se pak izoluje o sobě známým způsobem. Postupuje se například tak, že se reakční směs vyjme rozpouštědlem nemísitelným s vodou, například ethylacetátem, chloroformem nebo dichlormethanem, organický roztok se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, a vysuší se. Odpařením rozpouštědla se získá meziprodukt obecného vzorce VIII', který je možno popřípadě vyčistit, například chromatografií na silikagelu.

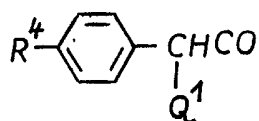
Odštěpení chránicí skupiny aminové funkce z meziproduktu obecného vzorce VIII' se provádí o sobě známými metodami [viz například Gross a spol., „The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology“, Academic Press, New York, N. Y., sv. 3, 1981], přičemž je však mít na zřeteli labilitu β-laktamového kruhu a esterových vazeb. Tak například pokud Q¹ znamená 1-methyl-2-methoxykarbonylvinyloaminoskupinu, je možno chránicí skupinu (1-methyl-2-methoxykarbonylvinylovou skupinu) odštěpit jednoduše reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII' s jedním ekvivalentem silné vodné kyseliny,

například kyseliny chlorovodíkové, v inertním rozpouštědle při teplotě v rozmezí od -10 do 30 °C. V souladu s typickým provedením se postupuje tak, že se na intermediární enamin působí jedním ekvivalentem kyseliny chlorovodíkové ve vodném acetonu. Reakce je obvykle ukončena v krátké době, například během 1 hodiny. Aceton se pak odpaří ve vakuu a acetocetan methylnatý, vznikající jako vedlejší produkt, se odstraní extrakcí etherem. Výsledná sloučenina obecného vzorce VIII (Q¹ = NH₂) se pak izoluje lyofilizací jako hydrochlorid.

Intermediární sloučeniny obecného vzorce VIII, ve kterém Q¹ znamená azidoskupinu nebo benzyloxykarbonylaminoskupinu, je pak možno převést na odpovídající aminosloučeninu (VIII, Q¹ = NH₂) tak, že se tento meziprodukt obecného vzorce VIII podrobí obvyklé katalytické hydrogenolyze. Tento meziprodukt se míchá nebo třepe ve vodíkové atmosféře nebo popřípadě v atmosféře směsi vodíku s inertním ředidlem, jako dusíkem nebo argonem, v přítomnosti katalytického množství katalyzátoru hydrogenolytické reakce. Vhodnými rozpouštědly pro tuto hydrogenolyzu jsou nižší alkanoly, jako methanol a isopropanol, ethery, jako tetrahydrofuran a dioxan, estery o nízké molekulové hmotnosti, jako ethylacetát a butylacetát, chlorované uhlovodíky, jako dichlormethan a chloroform, voda a směsi těchto rozpouštědel. Obvykle se volí taková rozpouštědla a podmínky, při nichž je výchozí materiál rozpustný. Hydrogenolyza se obecně provádí při teplotě v rozmezí od 0 do 60 °C, za tlaku od 0,1 do 1 MPa, s výhodou zhruba za tlaku 0,3 až 0,4 MPa. Při této hydrogenolytické reakci se jako katalyzátory používají takové látky o nichž je v daném oboru známo, že se hodí pro tento typ transformací. Jako typické příklady je možno uvést nikl a ušlechtilé kovy, jako je paládium, platina a rhodium. Katalyzátor se obvykle používá v množství od 0,5 do 5,0, s výhodou okolo 1,0 násobku hmotnosti meziproduktu obecného vzorce VIII. Často je účelné nanést katalyzátor na inertní nosič. Zvláště vhodným katalyzátorem je paládium na inertním nosiči, jako na uhlí.

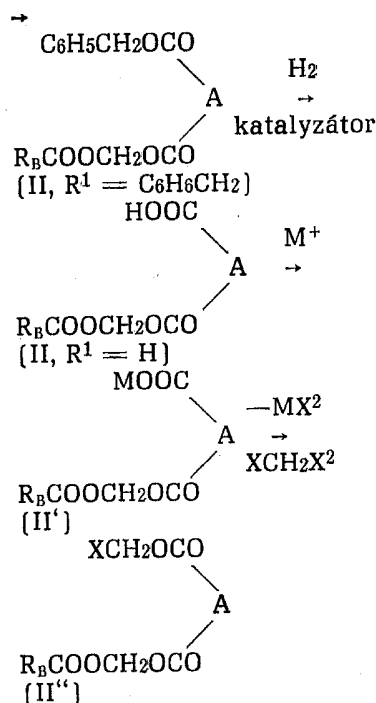
Zbývající sloučeniny podle vynálezu obsahují penicilinový zbytek R_p, jako sloučeniny vzorce III, VI, VII nebo VIII, ve kterém R² znamená zbytek vzorce



C₆H₅OCH₂CO nebo

kde Q¹ znamená atom vodíku, a které ve zbytku R_B neobsahují aminoskupinu, se vyrobí například stejnými metodami jako výše s tím rozdílem, že pochopitelně není nutno provádět poslední reakční stupeň spočívající v odštěpení chránicí skupiny aminové funkce.

Meziprodukty obecného vzorce II je možno získat například postupem znázorněným dále.



Ve vzorcích uvedených v tomto schématu mají symboly A, B, M a X shora uvedený význam a X² představuje zbytek X nebo snadněji odštěpitelnou skupinu než X, například v případě, znamená-li X chlor, může X² představovat chlor, brom, jod, chlórsulfonyloxyskupinu, methansulfonyloxyskupinu nebo p-toluensulfonyloxyskupinu. Zvláště výhodnými zbytky ve významu symbolu X² jsou brom a jod.

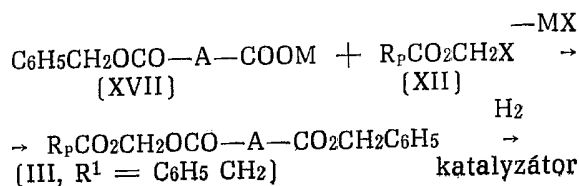
První z reakčních stupňů ve shora uvedeném reakčním schématu, v němž se sůl benzyl-polyesteru podrobuje reakci s halogenmethylesterem 1,1-dioxopenicilanové kyseliny za vzniku sloučenin obecného vzorce II, ve kterém R¹ znamená benzylovou skupinu, se provádí postupem popsáným výše pro přípravu meziproduktů obecného vzorce VIII.

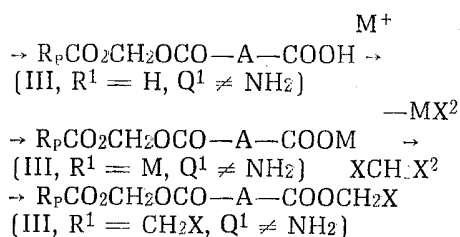
Selektivní odštěpení benzylové skupiny se obvykle provádí katalytickou hydrogenolýzou za použití stejných metod a podmínek jaké jsou popsány výše pro konverzi sloučenin obecného vzorce VIII, v němž Q¹ znamená azidoskupinu nebo benzyloxykarbonylamínoskupinu, na odpovídající sloučeniny obecného vzorce VIII podle vynálezu, v němž Q¹ znamená aminoskupinu. Zvláště výhodný postup spočívá v použití paládiumu na uhlí jako katalyzátoru a tetrahydrofuranu nebo ethylacetátu jako rozpouštědla, a v práci za tlaku 0,3 až 0,4 MPa. Karboxylovou kyselinu obecného vzorce II, v němž R¹ znamená atom vodíku, je pak možno izolovat standardními metodami nebo ji lze účelně podrobit reakci s příslušnou bází za vzniku odpovídající soli obecného vzorce II', v němž M znamená shora definovaný kationt tvořící sůl na karboxylové skupině. Výhodný způsob získávání sodných nebo draselných solí obecného vzorce II', spočívá v použití sodné nebo draselné soli 2-ethylhexanové kyseliny jako báze. Obvykle se postupuje tak, že se karboxylová kyselina obecného vzorce II rozpustí v ethylacetátu, za míchání se přidá ekvimolární množství 2-ethylhexanoátu sodného (nebo draselného), vystrážená sůl obecného vzorce II' se odfiltruje a promyje se.

Soli obecného vzorce II', v nichž M znamená tetrabutylamoniový zbytek, je možno získat z odpovídající kyseliny nebo její sodné či draselné soli. Tak například používají se karboxylové kyseliny obecného vzorce II postupuje se obvykle tak, že se tato kyselina nechá reagovat s ekvimolárním množstvím tetrabutylamoniumhydroxidu v přítomnosti organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, výhodně chloroformu. Vrstva rozpouštědla se oddělí a produkt se izoluje odpařením rozpouštědla.

Meziprodukty obecného vzorce II'' se získají eliminací elementů sloučeniny MX² při reakci odpovídajících sloučenin obecného vzorce II'' a obecného vzorce XCH₂X², v nichž M, X a X² mají shora uvedený význam. Tato reakce se provádí za stejných podmínek a stejnými metodami, jaké byly popsány výše pro přípravu meziproduktů obecného vzorce VIII.

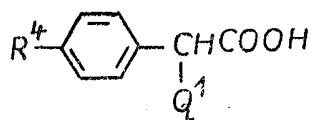
Meziprodukty obecného vzorce III lze získat za použití stejných metod a podmínek jaké byly popsány výše pro přípravu meziproduktů obecného vzorce II, ale za použití analogických penicilinových derivátů obecného vzorce R_PCOOCH₂X namísto sloučenin obecného vzorce R_BCOOCH₂X, jak například ilustruje následující reakční schéma.





Ve vzorcích uvedených v tomto schématu mají symboly A, M, X, X² a R_p shora uvedený význam. Chránicí skupinu aminové funkce je možno odštěpit způsobem popsaným výše pro konverzi intermediárních sloučenin obecného vzorce VIII na aminosloučeniny téhož obecného vzorce.

Ty sloučeniny, v nichž R⁴ znamená shora definovanou acyloxyskupinu nebo alkoxykarbonyloxyskupinu, je možno připravit za použití příslušného p-acylamoxicilinu nebo p-alkoxykarbonylamoxicilinu připraveného například acylací 6-aminopenicilanové kyseliny příslušnou kyselinou obecného vzorce



ve kterém

Q¹ má shora uvedený význam a

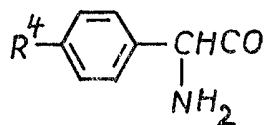
R⁴ představuje formyloxyskupinu, alkoxyloxyskupinu nebo alkoxykarbonyloxyskupinu, nebo jejím derivátem aktivovaným na karboxylové funkci, metodami popsanými v americkém patentním spisu č. 4 053 369. Alternativně je možno meziprodukty obecného vzorce VIII' a jejich prekursory obecných vzorců VI a XIII, kde R⁴ znamená hydroxyskupinu, připravit shora popsaným způsobem a meziprodukt obecného vzorce VIII', v němž R⁴ znamená hydroxyskupinu, pak acylovat nebo alkoxykarbonylovat za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž R⁴ znamená formyloxyskupinu, alkyloxyskupinu nebo alkoxykarbonyloxyskupinu.

Acylací nebo alkoxykarbonylací meziprodktu obecného vzorce VIII', ve kterém R⁴ znamená hydroxyskupinu a Q¹ má shora definovaný význam, je možno uskutečnit například reakcí shora uvedené sloučeniny obecného vzorce VIII' s příslušným chloridem kyseliny, anhydridem kyseliny nebo smíšeným anhydridem. Reakce se obvykle provádí v přítomnosti inertního rozpouštědlového systému. V souladu s typickým provedením se postupuje tak, že se 0,5 až 2,0 molekulivalentu, s výhodou zhruba 1 molekulivalent příslušného chloridu kyseliny nebo anhydridu kyseliny uvede do styku s výchozí sloučeninou obecného vzorce VIII, v němž R⁴ znamená hydroxyskupinu, v inert-

ním rozpouštědle, v přítomnosti terciárního aminu, při teplotě v rozmezí od -10 do 30° Celsia. Inertními rozpouštědly, která je možno při této acylaci použít, jsou chlorované uhlovodíky, jako chloroform a dichlormethan, ethery, jako diethylether a tetrahydrofuran, estery o nízké molekulové hmotnosti, jako ethylacetát a butylacetát, alifatické ketony o nízké molekulové hmotnosti, jako aceton a methylethylketon, terciární amidy, jako N,N-dimethylformamid a N-methylpyrrolidon, acetonitril a směsi těchto rozpouštědel. Terciární amin se obvykle používá v množství ekvivalentním množství výchozího chloridu nebo anhydridu kyseliny. Typickými použitelnými terciárními aminy jsou triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, pyridin a 4-dimethylaminopyridin.

Kromě toho, že sloučeniny obecných vzorců II až VI ve formě volných karboxylových kyselin a ve formě solí, kde R¹ znamená atom vodíku nebo kationt alkalického kovu, například sodíku nebo draslíku, jsou užitečnými meziprodukty pro výrobu antibakteriálně účinných sloučenin obecného vzorce I, v němž n má hodnotu 1, jsou rovněž užitečnými prekursory inhibitorů β-laktamasy obecného vzorce R_pCOOH nebo penicilinu obecného vzorce R_pCOOH, v nichž R_p a R_p mají shora uvedený význam. Zvláště výhodnými látkami inhibujícími β-laktamasu jsou sloučeniny obecného vzorce V, v němž R¹ znamená vodík, sodík nebo draslík a A a R¹ mají shora uvedený význam, které jsou užitečnými prekursory 1,1-dioxidu penicilanolové kyseliny (sulbactam).

Obdobně penicilinové deriváty obecného vzorce VI, ve kterém R¹ znamená vodík, sodík nebo draslík a R² představuje skupinu 2,6-(CH₃O)₂C₆H₃CO, C₆H₅OCH₂CO nebo 4-R⁴-C₆H₄CH(NH₂)CO, a farmaceuticky upotřebitelné adiční soli takovýchto sloučenin, v nichž R² má posledně zmíněný význam, jsou užitečnými prekursory odpovídajících penicilinů. Zvláště výhodnými sloučeninami jsou ty sloučeniny obecného vzorce VI, v němž R² znamená zbytek vzorce



a zejména pak ty, v nichž R⁴ znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu, kteréžto látky jsou užitečnými prekursory dobře známých antibakteriálních činidel ampicilinu a amoxicilinu.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují volnou aminoskupinu, mohou tvořit adiční soli s kyselinami, kteréžto soli rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Zmíněné adiční soli s kyselinami se připravují stan-

dardními metodami známými v chemii penicilinů, například tak, že se roztok sloučeniny obecného vzorce I ve vhodném rozpouštědle, například ve vodě, ethylacetátu, acetonu, methanolu, ethanolu nebo butanolu, smísí s roztokem obsahujících stechiometrický ekvivalent příslušné kyseliny. Pokud se sůl vysráží, izoluje se filtrací. Alternativně je možno sůl izolovat odpařením rozpouštědla nebo v případě vodných roztoků, lyofilizací. Zvláště cenné jsou soli s kyselinou sírovou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, dusičnou, fosforečnou, citrónovou, vinnou, pamoovou, chloristou, sulfosalicylovou, benzensulfonovou, 4-toluensulfonovou a 2-naftalensulfonovou.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli je možno čistit metodami obvyklými v chemii penicilinů, například překrystalováním nebo chromatografií, přičemž je ovšem třeba dbát na nestálost β -laktamového kruhového systému a esterových vazeb.

Jak již bylo uvedeno výše při popisu známého stavu techniky, jsou četné inhibitory β -laktamasy, používané jako výchozí látky pro syntézu sloučenin podle vynálezu, v daném oboru známé. 1,1-Dioxid 6α -hydroxymethylpenicilanové kyseliny se připravuje reakcí benzyl-6,6-dibrompenicilanátu s terc.butyllithiem nebo terc.butylmagnesiumchloridem v inertním rozpouštědle při teplotě od -70 do -20 °C. Na vzniklý enolát se pak působí formaldehydem a izoluje se výsledná směs isomerních benzyl-6-brom-6-hydroxymethylpenicilanátů. Tato směs se oxiduje na odpovídající 1,1-dioxid, například za použití organické perkyseliny, jako m-chlorperbenzooxové kyseliny. Izolovaný sulfon se hydrogenuje v přítomnosti paládía na uhličitá vápenatém jako katalyzátoru, čímž vznikne žádaný sulfon 6α -hydroxymethylpenicilanové kyseliny.

Jak již bylo uvedeno výše, je sulfon 6β -hydroxymethylpenicilanové kyseliny popsán v americkém patentním spisu číslo 4 342 768 vydaném 3. srpna 1982.

Výhodný způsob přípravy 1,1-dioxidů 7-aminomethyl- a 6-(1-amino)ethylpenicilanové kyseliny rovněž vychází z benzyl-6,6-dibrompenicilanátů. Tento výchozí materiál se nechá krátkou dobu reagovat s 1 molekviilentem methylmagnesiumbromidu v etherickém rozpouštědle při teplotě od -100 do -50 °C. Vzniklé Grignardovo činidlo se uvádí do styku s cca 0,5 molekviilentem benzyloxykarboxamidomethylacetátu nebo 1-benzyloxykarboxamidoethylacetátu při shora uvedených teplotě zhruba po dobu od 0,5 do 2 hodin, čímž se získá směs epimerů například benzyl-6-brom-6-benzyl-oxykarbonylaminomethylpenicilanátu. Tato směs se nechá reagovat v dalším reakčním stupni nebo ji lze rozdělit sloupcovou chromatografií. V následujícím reakčním stupni se odštěpí atom bromu, například halogenolýzou působením tri-n-butylcínhydridu,

popřípadě v přítomnosti malého množství iniciátoru volných radikálů, s výhodou 2,2'-azobisisobutyronitrilu, v uhlovodíkovém rozpouštědle, např. benzenu nebo toluenu, při teplotě 60 až 100 °C. Ester 6β -benzyloxykarbonylaminomethylpenicilanové kyseliny se pak izoluje krystalizací (v případně použití směsi epimerů jako výchozího materiálu) a 6α -epimer se získá odpařením matečného louhu a chromatografií zbytku. Epimerní sulfidy se pak oxidují na sulfony, například výše popsaným postupem pro 6-hydroxymethylpenicilanáty a benzylové chránicí skupiny se odstraní standardními hydrogenolytickými metodami.

Uvažuje-li se s terapeutickou aplikací soli antibakteriálně účinné sloučeniny podle vynálezu, je nutno použít farmaceuticky upotřebitelnou sůl, jiné než farmaceuticky upotřebitelné soli však lze užívat k řadě účelů, mezi něž náleží izolace a čištění určitých sloučenin, jakož i vzájemné převádění farmaceuticky upotřebitelných solí na příslušné sloučeniny, které nejsou ve formě soli.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, v němž n má hodnotu 1, jeden ze symbolů R a R^1 znamená zbytek R_B a druhý z těchto symbolů zbytek R_P , jak jsou definovány výše, R^2 představuje 2,6-dimethoxybenzoylovou skupinu, fenoxycetylovou skupinu nebo skupinu $4-R^4C_6H_4CHCO$, při-

NH₂

slušné karboxylové kyseliny, jejichž nižší alkylestery a soli s alkalickými kovy, obecných vzorců II nebo V, jakož i karboxylové kyseliny, nižší alkylestery a soli s alkalickými kovy obecného vzorce VI, v němž R^2 znamená 2,6-dimethoxybenzoylovou skupinu, fenoxycetylovou skupinu nebo zbytek vzorce $4-R^4C_6H_4CHCO$, stejně jako adiční so-

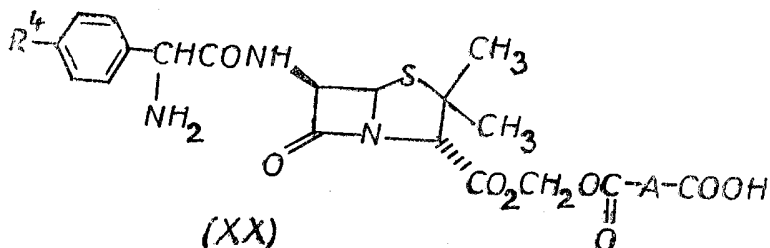
NH₂

li s kyselinami těchto sloučenin, které obsahují volnou aminoskupinu, vesměs vykazují in vivo u savců antibakteriální účinek. Tuto účinnost je možno prokázat standardními metodami používanými u sloučenin penicilinového typu. Tak například se shora zmíněná sloučenina obecného vzorce I, II, V nebo VI aplikuje myším, u nichž byla intraperitoneální inokulací standardizovanou patogenní bakteriální kulturou vyvolána akutní infekce. Síla infekce je standardizována tak, že myši dostanou jedno- až desetinásobek dávky LD₁₀₀ (minimální dávka inokula potřebná k spolehlivému vyhubení 100 % kontrolních myší). Po ukončení testu se vyhodnotí účinnost testované látky spočtením přežívajících myší, které byly infikovány bakteriemi a ošetřeny sloučeninou podle vynálezu. Antibakteriálně účinné sloučeniny obecného vzorce I, jakož i karboxylové kyseliny, estery a soli s alkalickými kovy obecných vzorců II, V a VI, je

možno aplikovat jak orálně, tak subkutánně.

Vzhledem k účinnosti antibakteriálně aktivních sloučenin podle vynálezu in vivo lze tyto látky používat k potírání bakteriálních infekcí u savců, včetně lidí a to jak při orálním tak při parenterálním způsobu podání. Popisované sloučeniny je možno používat k potírání infekcí vyvolaných u lidí citlivými bakteriemi.

Sloučenina podle vynálezu, například některá ze sloučenin obecného vzorce VIII, v němž Q^1 znamená aminoskupinu a R^4 znamená atom vodíku, se jak po orální tak po parenterální aplikaci savci štěpí na 6-[2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido]-penicilanovou kyselinu (amoxicilin) a 1,1-dioxid penicilanové kyseliny (sulbactam). Sulbactam pak působí jako inhibitor β -laktamasy a zvyšuje antibakteriální účinnost amoxicilinu. Podobně sloučenina obecného vzorce VIII, v němž R^4 znamená atom vodíku, se štěpí na 6-[2-amino-2-fenylacetamido]penicilanovou kyselinu (ampicilin) a sulbactam. Antibakteriálně účinné sloučeniny obecného vzorce I je tedy možno používat k potírání bakterií citlivých na zhruba ekvimolární směs penicilinu, $R_p\text{COOH}$ a $R_b\text{COOH}$, například na směs stejných dílů amoxicilinu a sulbactamu v případě sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž Q^1 znamená aminoskupinu a R^4 představuje hydroxylovou skupinu, nebo ampicilinu a sulbactamu v případě odpovídající sloučeniny,



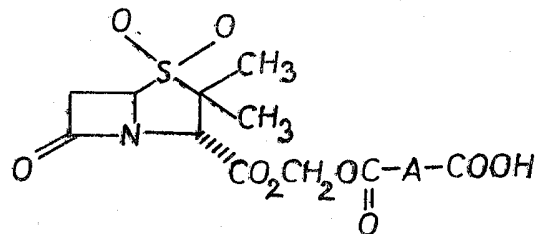
jejich alkylestery s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami a kationické soli, jsou použitelné jako orálně a parenterálně aplikovatelné prekursory amoxicilinu (má-li R^4 jiný význam než vodík) a ampicilinu (znamená-li R^4 vodík).

Jako příklady farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu obsahujících volnou aminoskupinu ve zbytku Q^1 nebo X^1 , lze uvést soli kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, fosforečné, octové, jantarové, mléčné, vinné, citrónové, glukonové, cukrové, benzensulfonové, p-toluensulfonové, p-chlorbenszensulfonové a 2-naftalensulfonové.

Jako příklady farmaceuticky upotřebitelných kationických solí karboxylových kyselin obecných vzorců II, III, V nebo VI je možno uvést soli s alkalickými kovy, jako

v níž R^4 znamená atom vodíku. Jako příklady takovýchto bakterií je možno uvést citlivé kmeny Escherichia coli a Staphylococcus aureus.

Karboxylové kyseliny obecného vzorce II, zejména pak kyseliny odpovídající obecnému vzorci



(V, $R^1 = H$)

jejich alkylestery obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, a soli s alkalickými kovy, zejména soli sodné a draselné, jsou použitelné jako orálně nebo parenterálně aplikovatelné prekursory sulbactamu a lze je tedy používat terapeuticky jako inhibitory β -laktamasy, jako je například popsáno pro sulbactam v americkém patentním spisu č. 4 234 579.

Antibakteriálně účinné karboxylové kyseliny, estery a soli obecného vzorce VI, jak jsou definovány výše, zejména pak látky odpovídající obecnému vzorci XX

soli sodné a draselné, jakož i soli amonné a soli s farmaceuticky upotřebitelnými aminy, jako s N-methylglukaminem, N,N-dibenzylethylendiaminem, ethanolaminem a prokainem.

Shora zmíněné prekursory obecných vzorců II a III, v nichž R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo vodík, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli lze rovněž aplikovat jako fyzikální směs těchto dvou sloučenin, přičemž hmotnostní poměr jednotlivých složek v takovéto směsi se pohybuje zhruba v rozmezí od 1 : 3 do 3 : 1. Tyto směsi po orální nebo parenterální aplikaci savci se rovněž štěpí na směsi inhibitorů β -laktamasy ($R_p\text{COOH}$) a penicilinů ($R_b\text{COOH}$).

K stanovení, zda příslušný kmen Escherichia coli nebo Staphylococcus aureus je citlivý na danou sloučeninu nebo směs, je možno použít shora popsany test in vivo.

Alternativně je možno měřit například minimální inhibiční koncentraci směsi stejných dílů amoxicilinu a sulbactamu nebo ampicilinu a sulbactamu. Minimální inhibiční koncentrace je možno měřit postupem, který je doporučen v publikaci International Collaborative Study od Antibiotic Sensitivity Testing [Ericsson a Sherris, Acta. Pathologica et Microbiologia Scandinav, Supp. 217, sekce B: 64–68 (1971)], při němž se používá agar s nálevem z mozku a srdce, a zařízení k opakované inokulaci. Jako standardní inokulum se používá stonásobně zředěný obsah zkumavek kultivovaných přes noc (na povrch agaru se nanáší 20 000 až 10 000 buněk v cca 0,002 ml, přičemž každá miska obsahuje 20 ml agaru s nálevem z mozku a srdce). Používá se 12 dvojnásobných ředění testované sloučeniny, přičemž počáteční koncentrace testované látky činí 200 $\mu\text{g/ml}$. Po osmnáctihodinové kultivaci desek při teplotě 37 °C se pokus vyhodnotí, přičemž na izolované kolonie se nebere zřetel. Za minimální inhibiční koncentraci čili citlivost pokusného organismu se pokládá nejnižší koncentrace testované látky schopná podle vizuálního vyhodnocení úplně inhibovat růst organismu.

Při použití antibakteriálně účinných sloučenin podle vynálezu nebo jejich solí u savců, zejména u lidí, je možno tuto sloučeninu aplikovat buď samotnou, nebo ji lze mísit s jinými antibioticky účinnými látkami nebo/a s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči nebo ředidly. Příslušný nosič nebo ředidlo se volí s přihlédnutím k zamýšlenému způsobu aplikace. Tak například uvažuje-li se s orálním podáním, je možno antibakteriálně účinnou látku podle vynálezu používat ve formě tablet, kapslí, kosočtverečných pastilek, trochejí, prášků, sirupů, elixírů, vodných roztoků a suspenzí apod., v souladu se standardní farmaceutickou praxí. Vzájemný poměr účinné látky a nosiče přirozeně závisí na chemické povaze, rozpustnosti a stabilitě účinné látky, jakož i na uvažovaném dávkování.

Jako běžně používané nosiče při přípravě tablet k orálnímu podání je možno uvést laktózu, citrónan sodný a soli fosforečné kyseliny. K přípravě tablet se rovněž používají různá desintegrační činidla, jako škrob, a kluzné látky, jako stearat hořečnatý, natrium-laurylsulfát a mastek. Vhodnými ředidly pro přípravu kapslí k orálnímu podání jsou laktóza a polyethylenglykoly s vysokou molekulovou hmotností, například polyethylenglykoly s molekulovou hmotností od 2000 do 4000. K přípravě vodných suspenzí pro orální podání se účinná látka kombinuje s emulgátory a suspendačními činidly, přičemž je možno přidávat i sladidla nebo/a aromatické přísady.

K parenterální aplikaci, která zahrnuje intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenózní podání, se obvykle připravují sterilní roztoky účinné látky, je-

jichž pH se vhodně nastaví a pufruje. Při přípravě preparátů k intravenóznímu podání je třeba regulovat celkovou koncentraci rozpustných složek tak, aby výsledný preparát byl isotonický.

Jak již bylo uvedeno výše, používají se antibakteriálně účinné sloučeniny podle vynálezu v humánní medicíně, přičemž jejich denní dávkování se nebude výrazně lišit od dávek jiných klinicky používaných antibiotik penicilinového typu. Definitivní stanovení příslušné dávky pro toho kterého pacienta v humánní medicíně je věcí ošetřujícího lékaře. Dá se očekávat, že tato dávka se bude měnit v závislosti na věku, hmotnosti a odezvě příslušného pacienta na preparát, jakož i na povaze a rozsahu infekce. Sloučeniny podle vynálezu se budou normálně používat orálně v dávkách pohybujících se zhruba od 20 do 100 mg na kg tělesné hmotnosti pacienta denně, a parenterálně v dávkách pohybujících se zhruba od 10 do 100 mg na kg tělesné hmotnosti pacienta denně, kterážto celková dávka se bude obvykle podávat v několika dávkách dílčích. V některých případech může být nutné použití dávek vymykajících se z tohoto rozmezí.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Pro měření NMR spekter se používají roztoky v deuterovaném chloroformu (CDCl_3) nebo deuterovaném dimethylsulfoxidu (DMSO-d_6), a polohy signálů jsou vyjadřovány v hodnotách ppm oproti tetramethylsilanu. Tvary signálů se označují následujícími zkratkami:

s = singlet
d = dublet
t = triplet
q = kvartet
m = multiplet
dd = dvojitý dublet
šs = široký singlet

Příklad 1

Monobenzylestery dikarboxylových kyselin

A. Monobenzylester trans-1,4-cyklohexandikarboxylové kyseliny

K roztoku 1,0 g (2,8 mmol) dibenzyl-trans-1,4-cyklohexandikarboxylátu ve 20 ml teplého terc.butanolu se přidá roztok 1,9 g hydroxidu draselného v 10 ml terc.butanolu. Směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, kalná reakční směs se odpařením zbaví rozpouštědla, zbytek se vyjme vodou a okyselí se nejprve na pH 5,3 a po 30 minutách pak na pH 5,25. Okyselení se provádí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážený pevný produkt se odfiltruje, znovu se rozpustí ve zředěném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a hodnota pH se

znovu nastaví na 5,25, čímž se vysráží vyčištěný monoester.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm): 1,1 až 2,3 (m, (10H), 5,1 (s, 1H), 7,35 (s, 5H).

B. Monobenzyl-tereftalát

K teplému roztoku 10 g dibenzyl-tereftalátu ve 200 ml terc.butanolu se přidá roztok 1,9 g hydroxidu draselného ve 100 ml terc.butanolu a 10 ml vody. Výsledná směs se 60 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme vodou, okyselí se na pH 5,3 a zpracuje se analogickým způsobem jako v části A. Ve výtěžku 56 % se získá žádaný monoester tající při 178 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, hodnoty δ v ppm): 5,3 (s, 2H), 7,4 (s, 5H), 8,1 (s, 4H).

ÍČ: maxima absorpce při 1690 a 1710 cm^{-1} .

15 g dibenzyl-tereftalátu ve 225 ml benzylalkoholu obsahujícího ekvimolární množství hydroxidu draselného se zmýdelní mícháním přes noc při teplotě místnosti. Po tritraci s ethyletherem se ve výtěžku 75 procent získá draselná sůl monobenzyl-tereftalátu.

Příklad 2

Monobenzylester cis-1,2-cyklohexandikarboxylové kyseliny

K 15,4 g (0,10 mol) anhydridu cis-1,2-cyklohexandikarboxylové kyseliny ve 200 ml toluenu se přikape roztok 10,8 g (0,10 mol) benzylalkoholu v 50 ml toluenu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se zahřeje na 60 °C a na této teplotě se udržuje 1 hodinu. Rozpouštědlo se odpaří na malý objem, odparek se ochladí a vysrážený pevný monoester se odfiltruje.

Alternativně se postupuje tak, že se na reakční směs v toluenu působí ekvimolárním množstvím ethanolického roztoku hydroxidu draselného, čímž se získá draselná sůl monobenzylesteru. Sodná sůl se získá analogickým způsobem za použití methanolickeho roztoku hydroxidu sodného.

Shora popsáním postupem se z následujících anhydridů dikarboxylových kyselin získají odpovídající monobenzylestery nebo jejich sodné či draselné soli:

anhydrid kyseliny jantarové
anhydrid kyseliny glutarové (var pod zpětným chladičem v toluenu přes noc)
anhydrid cis-1,2-cyklobutandikarboxylové kyseliny
anhydrid kyseliny ftalové
anhydrid 1,2-naftalendikarboxylové kyseliny
3,4-furandikarboxylová kyselina

2,3-pyridindikarboxylová kyselina
2,3-pyrazindikarboxylová kyselina.

Příklad 3

Benzyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-sukcinát

K směsi 9,2 g (0,044 mol) benzylpoloesteru kyseliny jantarové, 200 ml chloroformu a 25 ml vody se za intenzivního míchání přidává 40% vodný roztok tetrabutylamoniuhydroxidu až do pH 8,5. Chloroformová vrstva se oddělí a vodná vrstva se jednou extrahuje 100 ml chloroformu. Spojené chloroformové fáze se vysuší síranem sodným a ve vakuu se zahustí na olejovitý zbytek. Tento olejovitý materiál se smísí s 200 mililitry toluenu a přidá se 16,2 g (0,044 mol) jodmethyl-penicilanát-1,1-dioxidu. Směs se 30 min míchá, pak se zředí ethylacetátem na objem 400 ml a vysrážený tetra-
koláč se promyje 100 ml ethylacetátu, spojené filtráty se promyjí jednou 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, jednou 100 ml vody a jednou 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a ve vakuu se zahustí na olejovitý zbytek, který chromatografií na 1 kg silikagelu za použití směsi stejných objemových dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla poskytne 8,5 g (43 %) bílého pevného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,45 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,77 (s, 4H), 3,47 (d, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,62 (t, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,84 (AB kvartet, 2H), 7,4 (s, 5H).

Analogickým způsobem se z příslušného monobenzylesteru rovněž připraví následující sloučeniny:

a) Benzyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-glutarát

Produkt rezultuje ve výtěžku 61 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,42 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,8–2,2 (m, 2H), 2,28 až 2,68 (m, 4H), 3,45 (d, 2H), 4,4 (s, 1H), 4,6 (t, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,8 (AB kvartet, 2H), 7,37 (s, 5H).

b) Benzyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-adipát

Produkt rezultuje ve výtěžku 47 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,46 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,53–1,86 (m, 4H), 2,22 až 2,6 (m, 4H), 3,46 (d, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,6 (t, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,82 (AB kvartet, 2H), 7,33 (s, 5H).

c) Benzyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-dimethylmalonát

Produkt rezultuje ve výtěžku 73,8 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,4 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 3,45 (d, 2H), 4,4 (s, 1H), 4,56 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,78 (AB kvartet, 2H), 7,35 (s, 5H).

d) Benzyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-malonát

Produkt rezultuje ve výtěžku 45 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,43 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 3,46 (d, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,6 (t, 1H), 5,2 (s, 2H), 5,85 (AB kvartet, 2H), 7,39 (s, 5H).

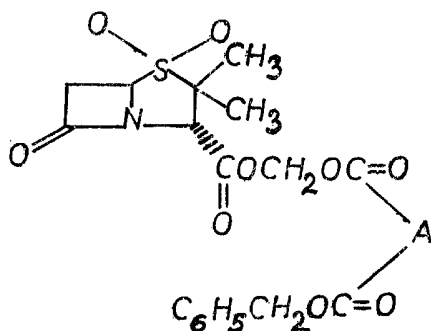
IČ (nujol): 1795, 1790 cm^{-1} .

e) Benzyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-sebakát

Produkt rezultuje v olejovité formě ve výtěžku 54 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,2–1,9 (m, 18H), 2,1–2,5 (m, 4H), 3,4 (d, 2H), 4,4 (s, 1H), 4,6 (t, 1H), 5,1 (s, 2H), 5,8 (q, 2H), 7,3 (s, 5H).

f) Analogickým způsobem se zbývající monobenzylestery uvedené v příkladech 1 a 2 převedou na odpovídající sloučeniny obecného vzorce



ve kterém A má význam definovaný u výchozího monobenzylesteru.

Příklad 4

Natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-sukcinát

K suspenzi 4 g 10% (hmotnost/hmotnost) paládia na uhlí v tetrahydrofuranu se přidá roztok 8,4 g (0,019 mol) benzyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-sukcinátu v 75 ml tetrahydrofuranu a směs se v hydrogenační aparatuře třepe za tlaku vodíku 0,352

MPa. Po 30 minutách se katalyzátor odstraní filtrací přes pomocný filtrační prostředek, filtrační koláč se promyje 75 ml tetrahydrofuranu, spojené filtráty se zahustí ve vakuu a odparek se vyjme 75 ml ethylacetátu. K vzniklému roztoku se za míchání přidá 3,07 g (0,019 mol) natrium-2-ethylhexanoátu. Po 15 minutách se vyloučená sraženina odfiltruje, promyje se diethyletherem a vysuší se pod dusíkem, čímž se získá 6,8 g (95 %) bílé pevné látky.

Následující sodné soli se připraví analogickým způsobem, pouze s tím rozdílem, že v případech, kdy se po přidání natrium-2-ethylhexanoátu nevyloučí žádná sraženina, se vysrážení provede přidáním etheru.

a) Natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-glutarát

Produkt rezultuje ve výtěžku 93 %.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , hodnoty δ v ppm): 1,48 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,6–2,7 (m, 6H), 3,22 až 3,98 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,8–5,13 (m, 1H), 5,86 (AB kvartet, 2H).

b) Natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-adipát

Produkt rezultuje ve výtěžku 79 %.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , hodnoty δ v ppm): 1,46 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,44–1,8 (m, 4H), 2,1 až 2,6 (m, 4H), 3,1–3,96 (m, 2H), 4,56–4,76 (signál pro HOD, zakrývající $\text{C}_3\text{-H}$), 5,0 až 5,16 (m, 1H), 5,92 (AB kvartet, 2H).

c) Natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-dimethylmalonát

Produkt rezultuje ve výtěžku 94,5 % (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu se získají jehličkovité krystaly).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , hodnoty δ v ppm): 1,33 (s, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 3,16–3,9 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,93–5,1 (m, 1H), 5,93 (AB kvartet, 2H).

IČ (nujol): 1780 cm^{-1} .

d) Natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-malonát

Produkt rezultuje ve výtěžku 88 %.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , hodnoty δ v ppm): 1,45 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 3,2–3,93 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,96–5,13 (m, 1H), 5,88 (AB kvartet, 2H).

Bylo zjištěno, že vodíkové atomy ve skupině CH_2 v malonátovém zbytku se vyměňují s D_2O .

e) Natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxy-methyl-sebakát

Produkt rezultuje ve výtěžku 80 %.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , hodnoty δ v ppm): 1,2–1,7 (m, 18H), 2,15 (t, 1H), 2,45 (t, 2H), 3,45 (d, 1H), 3,65–3,75 (dd, 1H), 4,75 (s, 1H), 5,15 až 5,25 (m, 1H), 5,8–6,0 (dd, 2H).

IČ (KBr-technika): 1570, 1770, 1800 cm^{-1} .

f) Shora popsaným způsobem se i zbývající benzylestery vyrobené v příkladu 3 hydrogenují a převedou na odpovídající sodné soli. Odpovídající draselné soli se získají tak, že se při shora popsaném postupu použije kalium-2-ethylhexanoát.

Příklad 5

A. Chlormethyl-6-[D-(2/-1-methyl-2-methoxykarbonylvinylnamino/-2-fenylacetamido)]penicilanát

K 42,9 g (0,062 mol) tetrabutylamonium-6-[D-(2/-1-methyl-2-methoxykarbonylvinylnamino/-2-fenylacetamido)]penicilanátu se přidá 500 ml chlorjodmethanu, směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se zahustí. Zbytek se chromatografuje na 1 kg silikagelu, který se vymývá směsí ethylacetátu a hexanu (80 : 20 objemově), přičemž se odebírají frakce o objemu 75 ml. Frakce č. 5 až 13 se spojí a odpaří se k suchu na žlutý olejovitý zbytek, který se znovu podrobí chromatografii. Elucí směsí stejných objemových dílů shora uvedených rozpouštědel se získá 30,6 g (80 procent) žádaného chlormethylesteru ve formě pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,5 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,9 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,42 až 5,7 (m, 2H), 5,75 (dvojitý d, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,4 (s, 5H), 9,35 (d, 1H).

B. Jodmethyl-6-[D-(2/-1-methyl-2-methoxykarbonylvinylnamino/-2-fenylacetamido)]penicilanát

V 50 ml acetonu se smísí 4,96 g (10 mmol) shora připraveného chlormethylesteru s 7,5 g (50 mmol) jodidu sodného, směs se přes noc míchá a pak se zahustí k suchu. Zbytek se vyjme 150 ml ethylacetátu, roztok se promyje třikrát vždy 50 ml vody a jednou 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se. Získá se 6,0 g produktu ve formě světle žluté pěny. Triturací tohoto materiálu s petroletherem se získá 5,2 g (89 %) světle žluté pevné látky.

C. Použije-li se při shora uvedených reakcích jako výchozí materiál tetrabutylamo-

nium-6-[D-(2/-1-methyl-2-methoxykarbonylvinylnamino/-2/-4-hydroxyfenyl/-acetamido)]penicilanát s tím, že se jako rozpouštědlo v části A použije dimethylformamid, získá se jodmethylester příslušného enamínového derivátu amoxicilinu.

Příklad 6

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[D-(2/-1-methyl-2-methoxykarbonylvinylnamino/-2-fenylacetamido)]penicilanoyloxymethyl-trans-1,4-cyklohexandikarboxylát

Směs 2,33 g (3,97 mmol) natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-trans-1,4-cyklohexandikarboxylátu, 1,72 g (3,97 mmol) jodmethyl-6-[D-(2/-1-methyl-2-methoxykarbonylvinylnamino/-2-fenylacetamido)]penicilanátu a 40 ml dimethylformamidu se 5 minut míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ethylacetátem, promyje se třikrát malým množstvím vody a jednou roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu (7 : 3) jako elučního činidla. Získá se 1,4 g (40 %) žádaného enaminu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,3–2,4 (m, 16H), 3,3–3,7 (m, 5H), 4,3–4,4 (s, 2H), 4,5–4,7 (m, 2H), 5,0–5,2 (d, 1H), 5,3–5,4 (m, 2H), 5,5–5,9 (m, 4H), 6,5–6,8 (d, 1H), 7,3 (s, 5H).

IČ (KBr-technika): 1600, 1760, 1800 cm^{-1} .

Příklad 7

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]penicilanoyloxymethyl-trans-1,4-cyklohexandikarboxylát-hydrochlorid

K roztoku 1,4 g (1,61 mmol) 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[D-(2/-1-methyl-2-methoxykarbonylvinylnamino/-2-fenylacetamido)]penicilanoyloxymethyl-trans-1,4-cyklohexandikarboxylátu ve 150 mililitrech acetonu se přidá 20 ml 0,1N kyseliny chlorovodíkové, roztok se 5 minut míchá, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Zbytek se zředí vodou a vodná fáze se dvakrát promyje směsí stejných dílů ethyl-etheru a ethylacetátu. Vodná fáze se zfiltruje a lyofilizuje se. Získá se 634 mg (48 procent) sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 155 až 170 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 s výměnou D_2O , hodnoty δ v ppm): 1,25–1,5 (m, 16H), 1,85–1,95 (m, 4H), 2,35–2,5 (m, 2H), 3,3 (dd, 1H), 3,7 (dd, 1H), 4,4 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 5,1 (s,

1H), 5,2 (q, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,5—5,65 (q, 1H), 5,7—5,95 (m, 4H), 7,4—7,6 (m, 5H), 8,85 (šs, 3H), 9,45 (d, 1H).

IČ (KBr-technika): 1690, 1760, 1800 cm^{-1} .

Příklad 8

Benzyl-chlormethyl-sebakát

K směsi 48,67 g (0,155 mol) monobenzyl-sebakátu, 26,04 g (0,310 mol) hydrogenuhlitanu sodného, 200 ml vody a 52,55 g (0,155 mol) tetrabutylamonium-hydrogensulfátu se přidá 100 ml chloroformu. Po protřepání se organická vrstva oddělí, vodná fáze se znovu extrahuje chloroformem a spojené chloroformové vrstvy se vysuší síranem sodným. Zbytek po odpaření rozpouštědla se vyjme 50 ml bromchlormethanu, roztok se přes noc míchá při teplotě místnosti, odpaří se ve vakuu, odparek se rozmíchá s ethylacetátem, směs se zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbýlý surový produkt se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, čímž se získají 2 g vyčištěného monoesteru ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,1 až 1,9 (m, 12H), 2,2—2,5 (m, 4H), 5,0 (s, 2H), 5,6 (s, 2H), 7,3 (s, 5H).

Příklad 9

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[D-(2-/1-methyl-2-methoxykarbonylvinylamino/-2-fenylacetamido)]-penicilanoyloxymethyl-sebakát

K roztoku 0,59 g (1,0 mmol) jodmethyl-6-[D-(2-/1-methyl-2-methoxykarbonylvinylamino/-2-fenylacetamido)]penicilanátu v 10 mililitrech dimethylformamidu se přidá 0,47 gramu (1,0 mmol) natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-sebakátu a směs se míchá až do úplného rozpuštění. Reakční směs se rychle chromatografuje na sloupci silikagelu (23 cm) za použití směsi ethylacetátu a hexanu (7 : 3) jako elučního činidla. Získá se 200 mg (22 %) žádaného enaminu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,2—1,8 (m, 24H), 1,9 (s, 3H), 2,2—2,6 (m, 4H), 3,4 až 3,8 (m, 5H), 4,4 (s, 2H), 4,6—4,7 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,3 (s, 1H), 5,6—6,0 (m, 4H), 6,9 (d, 1H), 7,3 (s, 5H).

Příklad 10

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-penicilanoyloxymethyl-sebakát-hydrochlorid

K roztoku 200 mg (0,22 mmol) penicilanoyloxymethyl-6-[D-(2-/1-methyl-2-methoxykarbonylvinylamino/-2-fenylacetamido)]

do]]penicilanoyloxymethyl-sebakátu ve 25 mililitrech acetonu se přidá 3,2 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové, směs se několik minut míchá, pak se k ní přidá dalších 1,0 mililitru kyseliny chlorovodíkové a v míchání se pokračuje ještě minutu. Aceton se odpaří, zbytek se zředí vodou a dvakrát se promyje směsí stejných dílů ethyletheru a ethylacetátu. Vodná vrstva se zfiltruje a lyofilizuje se, čímž se získá 110 mg (59 %) produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 + výměna s D_2O , hodnoty δ v ppm): 1,2—1,6 (m, 24H), 2,4 (q, 4H), 3,3 (d, 1H), 3,65—3,75 (dd, 1H), 4,4 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,2 (q, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,55—5,65 (m, 1H), 5,7—5,9 (m, 4H), 7,35—7,55 (m, 5H), 8,65 (šs, 3H), 9,45 (d, 1H).

Příklad 11

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-penicilanoyloxymethyl-tereftalát-hydrochlorid

A. 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[D-(2-/1-methyl-2-methoxykarbonylvinylamino/-2-fenylacetamido)]penicilanoyloxymethyl-tereftalát

K roztoku 0,59 g (1 mmol) jodmethyl-6-[D-(2-/1-methyl-2-methoxykarbonylvinylamino/-2-fenylacetamido)]penicilanátu v 10 ml dimethylformamidu se přidá 0,48 g (1,1 mmol) natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-tereftalátu a směs se míchá až do vzniku roztoku, který se zředí ethylacetátem a promyje se třikrát malým množstvím vody, jednou roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme malým množstvím ethylacetátu a vyčistí se chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu (6 : 4) jako elučního činidla. Odpařením frakcí obsahujících produkt se získá 0,3 g (23 %) sloučeniny chráněné formou enaminového seskupení.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,1—1,5 (m, 12H), 1,7 (s, 3H), 3,3—3,6 (m, 5H), 4,4 (s, 2H), 4,4—4,6 (m, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,4 (s, 1H), 5,8—6,1 (m, 4H), 6,9 (d, 1H), 7,2 (s, 5H), 8,0 (s, 4H).

B. K roztoku 0,3 g (0,35 mol) shora připraveného produktu chráněného formou enaminového seskupení ve 25 ml acetonu se za míchání přidá 4,5 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové, výsledná směs se několik minut míchá, pak se rozpouštědlo odpaří a zbytek se roztřepe mezi vodu a ethylether. Vodná fáze se promyje směsí stejných dílů ethyl-

etheru a ethylacetátu, zfiltruje se a filtrát se lyofilizuje. Získá se 222 mg (78 %) hydrochloridu uvedeného v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (dimethylsulfoxid + D_2O , hodnoty δ v ppm): 1,25–1,4 (d, 6H), 1,4–1,5 (d, 6H), 3,2–3,3 (d, 1H), 3,65–3,75 (dd, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,6 (s, 1H), 5,1 (s, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,45–5,5 (d, 1H), 5,55–5,65 (m, 1H), 6,0–6,4 (m, 4H), 7,35–7,55 (m, 5H), 8,15 (s, 4H), 8,85 (šs, 3H), 9,45 (d, 1H).

IČ (KBr-technika): 1690, 1740, 1800 cm^{-1} .

Příklad 12

1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]penicilanoyloxymethyl-isoftalát-hydrochlorid

A. 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[D-(2-/1-methyl-2-methoxykarbonylvinylamino-/2-fenylacetamido)]penicilanoyloxymethyl-isoftalát

K roztoku 0,59 (110 mmol) jodmethyl-6-[D-(2-/1-methyl-2-methoxykarbonylvinylamino-/2-fenylacetamido)]penicilanátu v 10 ml dimethylformamidu se přidá 0,43 g (1,0 mmol) natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-isoftalátu a směs se míchá při teplotě místnosti až do úplného rozpuštění. Po zpracování reakční směsi postupem popsaným v části A předcházejícího příkladu se získá 200 mg (23 %) žádaného enaminu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,3–1,6 (m, 12H), 1,85 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,4–3,55 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,6–4,7 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,4–5,7 (m, 2H), 5,9–6,2 (m, 4H), 6,9 (šd, 1H), 7,3 (s, 5H), 7,5–7,7 (m, 1H), 8,1–8,4 (m, 2H), 8,7 (šs, 1H), 9,4 (d, 1H).

B. Postupem popsaným v části B předcházejícího příkladu se odstraní enaminové chránící seskupení a připraví se hydrochlorid. Výtěžek produktu činí 94 %.

$^1\text{H-NMR}$ (dimethylsulfoxid + D_2O , hodnoty δ v ppm): 1,3 (d, 6H), 1,5 (d, 6H), 3,7 (dd, 1H), 3,3 (d, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 5,1 (s, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,55 až 5,65 (m, 1H), 6,0–6,2 (m, 4H), 7,35–7,55 (m, 5H), 7,0 (t, 1H), 8,25–8,35 (m, 2H), 8,48 (t, 1H), 8,85 (šs, 3H), 9,45 (d, 1H).

IČ (KBr-technika): 1750–1800 cm^{-1} (široký pás)

Příklad 13

6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]penicilanoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-

-sukcinát-hydrochlorid

[VIII, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{Q}^1 = \text{NH}_2$, $\text{A} = (\text{CH}_2)_2$]

K roztoku 5,9 g (0,01 mol) jodmethyl-6-[D-(2-/1-methyl-2-methoxykarbonylvinylamino-/2-fenylacetamido)]penicilanátu ve 30 ml dimethylformamidu se za míchání přidá 5,5 g (0,014 mol) natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-sukcinátu. Po 20 minutách se přidá 150 ml ethylacetátu, směs se promyje třikrát vždy 50 ml vody, 50 ml roztoku chloridu sodného, dvakrát vždy 50 ml vody, 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se. Získá se 6,3 g žlutého pěnitého produktu, který se rozpustí v 60 ml acetonu a hydrolyzuje se patnáctiminutovým mícháním s 80 ml 0,1N kyseliny chlorovodíkové. Aceton se odpaří ve vakuu a vodný zbytek se postupně extrahuje 50 ml ethylacetátu, 75 ml směsi stejných dílů ethylacetátu a ethyletheru, a znovu 50 ml ethylacetátu. Vodná fáze se zfiltruje na čirý roztok, z něhož se lyofilizací získá 2,95 g pevného materiálu, který chromatografií na iontoměničích Sephadex LH-20 [voda] poskytne 0,26 g (3 %) čistého hydrochloridu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , hodnoty δ v ppm): 1,4 (s, 6H), 1,52 (s, 6H), 2,7 (s, 4H), 3,1–3,95 (m, 2H), 4,4 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 5,0–5,28 (m, 2H), 5,3–5,68 (m, 2H), 5,68–6,0 (m, 4H), 7,43 (šs, 5H).

IČ (nujol): 1810–1730 cm^{-1} (široký pás).

a) 6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]penicilanoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-glutarát-hydrochlorid

[VIII, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{Q}^1 = \text{NH}_2$, $\text{A} = (\text{CH}_2)_3$]

Obdobným způsobem se 2,94 g (5 mmol) téhož jodmethylesteru ampicilinu chráněného ve formě methyl-methoxykarbonylvinylaminoderivátu, a 3,0 g (7,5 mmol) natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-glutarátu míchá 5 minut ve 20 ml dimethylformamidu. K reakční směsi se přidá 150 ml ethylacetátu, směs se promyje třikrát vždy 50 ml vody a 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu k suchu. Zbytek se vyčistí chromatografií na 100 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu (60 ku 40 objemově) jako elučního činidla, přičemž frakce se odebírají každých 60 sec. Frakce č. 16 až 24 se spojí a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 1,8 g pěnitého materiálu, který se rozpustí ve 30 ml acetonu. K roztoku se přidá 21,5 ml 0,1N kyseliny chlorovodíkové, směs se 20 minut míchá, pak se aceton odpaří za sníženého tlaku a vodná fáze se extrahuje nejprve 30 mililitry ethyletheru a pak směsí stejných dílů ethylacetátu a ethyletheru. Vodná

vrstva se zfiltruje přes infusoriovou hlinku a filtrát se lyofilizuje. Získá se 1,45 g (37 procent) žádaného hydrochloridu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm): 1,4 (s, 6H), 1,52 (s, 6H), 1,5–2,0 (m, 2H), 2,2 až 2,5 (m, 4H), 3,06–3,9 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,5 (s, 1H), 5,03–5,26 (m, 2H), 5,33 až 5,63 (m, 2H), 5,63–5,93 (m, 4H), 7,43 (šs, 5H).

IČ (nujol): 1815–1730 cm^{-1} .

Shora popsáním postupem se získají rovněž následující sloučeniny:

- b) 6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-penicilanoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-adipát-hydrochlorid
[VIII, $R^4 = \text{H}$, $Q^1 = \text{NH}_2$, $A = (\text{CH}_2)_4$]

Po vyčištění chromatografií na iontoměniči se získá produkt o čistotě 95 % (podle vysokotlaké kapalinové chromatografie).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm): 1,4 (s, 6H), 1,5 (s, 6H), oba tyto singlety se nacházejí na vrcholu multipletu pro 4H), 2,2 až 2,6 (m, 4H), 3,06–3,93 (m, 2H), 4,4 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 5,06–5,26 (m, 2H), 5,36 až 5,96 (m, 6H), 7,46 (šs, 5H).

IČ (nujol): 1815–1725 cm^{-1} .

- c) 6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-penicilanoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-dimethylmalonát-hydrochlorid
[VIII, $R^4 = \text{H}$, $Q^1 = \text{NH}_2$, $A = (\text{CH}_3)_2\text{C}$]

Produkt rezultuje ve výtěžku 76 %.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm): 1,341 (s, 6H), 1,366 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 3,0–3,9 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 5,116 (šs, 1H), 5,2 (šs, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,55–5,65 (m, 1H), 5,7–6,0 (m, 4H), 7,33–7,64 (m, 5H), 8,88 (šs, 3H), 9,45 (d, 1H).

IČ (nujol): 1815–1770 cm^{-1} .

- d) 6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-penicilanoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-malonát-hydrochlorid
[VIII, $R^4 = \text{H}$, $Q^1 = \text{NH}_2$, $A = \text{CH}_2$]

Produkt rezultuje ve výtěžku 80 %.

$^1\text{H-NMR}$ (dimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm): 1,33 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 3,0–3,9 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 5,0–5,26 (m, 2H), 5,3–5,96 (m, 6H), 7,4 (šs, 5H).

Příklad 14

- 6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-penicilanoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-glutarát-hydrochlorid
[VIII, $R^4 = \text{H}$, $Q^1 = \text{NH}_2$, $A = (\text{CH}_2)_3$]

- A. 6-[D-(2-azido-2-fenylacetamido)]-penicilanoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-glutarát

K směsi 1,18 g (0,0023 mol) jodmethyl-6-[D-(2-azido-2-fenylacetamido)]penicilanátu a 1,2 g (0,003 mol) natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-glutarátu se přidá 15 ml dimethylformamidu a směs se míchá až do vzniku roztoku. Po jedné hodině se přidá dalších 1,0 g sodné soli, roztok se míchá ještě 30 minut, pak se zředí 100 ml ethylacetátu, promyje se dvakrát vždy 30 mililitry roztoku chloridu sodného, dvakrát vždy 30 ml vody a jednou 30 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu na pěnovitý zbytek. Chromatografií na 100 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu (7 : 3) jako elučního činidla se získá 0,72 g (43 %) vyčištěného azidoderivátu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm): 1,41 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,77–2,23 (m, 2H), 2,26–2,66 (m, 4H), 3,42 (d, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,58 (t, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,4–5,9 (m, 6H), 7,1 (d, 1H), 7,33 (s, 5H).

B. Shora připravený azidoderivát se rozpustí v 15 ml dichlormethanu a 15 ml isopropanolu, přidá se 0,5 g 10% paládia na uhlí a směs se 45 minut hydrogenuje za tlaku vodíku 0,352 MPa. Po přidání dalších 0,25 g katalyzátoru se v hydrogenaci pokračuje ještě 30 minut, pak se katalyzátor odfiltruje, promyje se směsí dichlormethanu a isopropanolu, a filtrát se zahustí ve vakuu. Získají se zhruba 3 ml suspenze, z níž se po přidání 30 ml diethyletheru vyloučí sraženina. Po pětiminutovém míchání a filtraci se získá 0,24 g (35 %) volné báze, z níž se 0,21 g rozpustí ve 2,8 ml 0,1N kyseliny chlorovodíkové a roztok se zfiltruje přes infusoriovou hlinku. Lyofilizací filtrátu se získá 0,14 g hydrochloridu.

Vzorek volné báze se použije k stanovení NMR spektra.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm): 1,38 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,65–2,0 (m, 2H), 2,25–2,6 (m, 4H), (parciálně zakryté DMSO), 3,1–3,9 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,5 (šs, 2H), 5,03–5,2 (m, 1H), 5,36–5,6 (m, 2H), 5,6–5,9 (m, 4H), 7,26 (šs, 5H).

Příklad 15

6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-
penicilanoyloxymethyl-1,1-
-dioxopenicilanoyloxymethyl-
-adipát-hydrochlorid

A. Postupem podle příkladu 13 se za použití natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-adipátu namísto natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-glutarátu se ve výtěžku 37,7 % získá 6-[D-(2-azido-2-fenylacetamido)]penicilanoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-adipát.

¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm): 1,45 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,68 (s, 3H) (předcházející singlety se nacházejí na vrcholu multipletu pro 4H), 2,2–2,6 (m, 4H), 3,48 (d, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,65 (t, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,5–5,95 (m, 6H), 7,15 (d, 1H), 7,38 (s, 5H).

B. Sloučenina uvedená v názvu ve formě volné báze se získá hydrogenací azidosloučeniny připravené v odstavci A za použití postupu popsaného v části B příkladu 13. Tato báze se, rovněž postupem popsaným v části B příkladu 13, převede na hydrochlorid, který je identický se sloučeninou získanou v části b) příkladu 13.

Příklad 16

6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-
penicilanoyloxymethyl-1,1-
-dioxopenicilanoyloxymethyl-
-dimethylmalonát-p-toluensulfonát

A. 6-[D-(2-/1-methyl-2-methoxykarbonylvinylamino/-2-fenylacetamido)]penicilanoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-dimethylmalonát

K 4,0 g (0,01 mol) natrium-1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-dimethylmalonátu a 6,0 gramu (0,01 mol) jodmethyl-6-[D-(2-/1-methyl-2-methoxykarbonylvinylamino/-2-fenylacetamido)]penicilanátu se přidá 40 mililitrů dimethylformamidu a směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vylije do 300 ml ethylacetátu, promyje se čtyřikrát vždy 100 ml vody a jednou 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Získá se 9,3 g pěnovitého materiálu, který se vyčistí chromatografií na 300 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu (60 : 40) jako elučního činidla, přičemž se odebírají frakce o objemu 25 ml. Frakce č. 39 až 65 se spojí a odpaří se ve vakuu, čímž se získá 4,3 g (51 %) červeno-hnědě zbarveného pěnovitého produktu.

¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm): 1,43 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 1,6 (s, 3H),

1,9 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,53–4,57 (m, 2H), 5,06 (d, 1H), 5,35–5,93 (m, 6H), 6,73 (d, 1H), 7,33 (s, 5H), 9,4 (d, 1H).

B. Do 30 ml ethylacetátu se vnese 0,836 g (1 mmol) enamínu připraveného v části A a směs se míchá tak dlouho, až přejde na roztok. Přidá se roztok 0,19 g (1 mmol) hydrátu p-toluensulfonové kyseliny v 5 ml ethylacetátu, směs se 15 minut míchá, načež se rozpouštědlo odpaří. Tvrdý pryskyřičnatý zbytek se trituruje se 150 ml ethyletheru, směs se přes noc míchá, pak se zfiltruje, promyje se ethyletherem a vysuší se na vzduchu. Získá se 0,84 g (92 %) příslušné soli s kyselinou p-toluensulfonovou.

¹H-NMR (DMSO-d₆, hodnoty δ v ppm): 1,4 (s, 12H), 1,5 (s, 6H), 2,3 (s, 3H), 3,1–3,9 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,5 (s, 1H), 5,0–5,26 (m, 2H), 5,33–6,0 (m, 6H), 7,06 (d, 2H), 7,3–7,63 (m, 7H).

Příklad 17

6 β -brompenicilanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-
penicilanoyloxymethyl-glutarát

A. Jodmethyl-6 β -brompenicilanát

K roztoku 0,96 g (3 mmol) kalium-6 β -brompenicilanátu a 1,80 g (18 mmol) hydrogenuhlčitanu draselného v 9 ml vody a 9 ml ethylacetátu se přidá 0,10 g (0,3 mmol) tetrabutylamonium-hydrogensulfátu a pak 0,45 g (4,5 mmol) chlormethyl-chlorsulfonátu. Reakční směs se 1,5 hodiny míchá, pak se organická fáze oddělí, vodná fáze se extrahuje ethylacetátem, spojené organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší se a zahustí se ve vakuu na objem cca 5 ml. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi petroletheru a ethylacetátu (9 : 1) jako elučního činidla. Získá se chlormethyl-6 β -brompenicilanát ve formě téměř bezbarvého oleje.

K roztoku 0,82 g (2,5 mmol) tohoto chlormethylesteru v 5 ml acetonu se přidá 0,75 gramu (5 mmol) jodidu sodného a směs se 24 hodiny míchá. Vysrážená sůl se odfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu a olejovitý zbytek se vyjme ethylacetátem. Roztok se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zahustí se na malý objem a vyčistí se stejným způsobem jako shora uvedený chlormethylester. Získá se žádaný jodmethylester ve formě žlutého oleje.

¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm): 1,55 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 5,34 a 5,57 (2d, J = 4 Hz, 2H), 5,97 (ABq, J = 5 Hz, 2H).

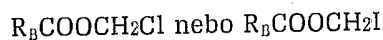
K roztok 832 mg (1 mmol) tetrabutylamonium-6-[D-(2-methyl-2-methoxykarbonylamino)-2-fenylacetamido]penicilanyloxymethyl-glutarátu ve 3 ml ethylacetátu a 3 ml dichlormethanu se přidá roztok 430 mg (1 mmol) jodmethyl-6 β -brompenicilánátu v 5 ml ethylacetátu. Po několikaminutovém míchání se z výsledné suspenze odpaří dichlormethan, vyšrážená sůl se odfiltruje a filtrát se promyje 5 ml vody. K organické fázi se přidá 10 ml čerstvé vody a pH se 1N kyselinou chlorovodíkovou upra-

 R_B

ví na hodnotu 3. Vodná fáze se oddělí a lyofilizací se z ní získá sloučenina uvedená v názvu ve formě hydrochloridu.

Příklad 18

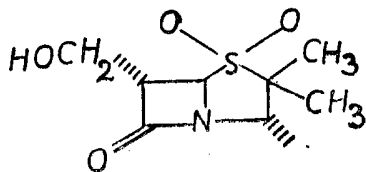
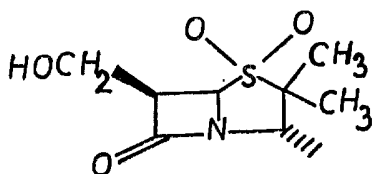
Použije-li se při postupech popsaných níže v přípravách A a B nebo v části A předcházejícího příkladu vždy příslušná výchozí sloučenina obecného vzorce R_BCOOH nebo její sodná či draselná sůl, získají se analogickým způsobem odpovídající sloučeniny obecného vzorce



kde

R_B má níže uvedený význam.

sloučenina $R_B\text{COOH}$
nebo její sůl připravena
postupem podle



podle amerického patentního
spisu č. 4 342 768

přípravy E

Příklad 19

Krystalické kyseliny obecného vzorce V, v němž $R^1 = H$

A. 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-
-glutarová kyselina

Benzyl-1,1-dioxopenicilanoyloxymethylglutarát se v ethylacetátu podrobí hydrogenulyze v přítomnosti 10% paládía na uhlí jako katalyzátoru. Po odpaření ethylacetátu z filtrátu se olejovitý zbytek vyjme isopropanolem, směs se 60 minut míchá při teplotě 22 °C a pak se nechá přes noc stát při teplotě 50 °C. Vzniklý pevný materiál se vyjme isopropanolem, po odfiltrování se promyje studeným isopropanolem a pak hexanem. Výsledná krystalická 1,1-dioxopenicilanoyloxymethylglutarová kyselina se vysuší ve vakuu při teplotě místnosti. Produkt tající při 76 až 78 °C rezultuje ve výtěžku 63 %.

B. 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-
-dimethylmalonová kyselina

K roztoku 10 g natrium-1,1-dioxopenicililaynoxyloxymethyl-dimethylmalonátu ve 100 ml ethylacetátu se přidá 23 ml 1N kyseliny chlorovodíkové v 50 ml vody. Směs se promíchá, pak se nechá stát, organická vrstva se oddělí, vysuší se, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se chromatografuje na 400 g silikagelu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a acetonu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí, rozpouštědlo se odpaří, viskózní olejovitý zbytek se rozpustí v ethyletheru, roztok se filtrací zbaví nerozpustných podílů a filtrát se odpaří na olejovitý zbytek, který po poškrábání stěn nádoby skleněnou tyčinkou zkrystaluje. Získá se 7,2 g bílého krystalického produktu o teplotě tání 121 až 123 stupně Celsia.

Analýza:

pro $C_{14}H_{19}O_3NS$

vypočteno

44,56 % C, 5,07 % H, 3,71 % N;

nalezeno

44,13 % C, 5,19 % H, 3,65 % N.

Příprava A

Chlormethyl-penicilanát-1,1-dioxid

K směsi 4,66 g 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny, 50 ml dichlormethanu a 35 ml vody se přidává 40% vodný tetrabutylamoniumhydroxid až k dosažení pH 6,0. Dichlormethanová vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 50 ml čerstvého dichlormethanu. Organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem sodným a zahustí se. Získá se 10,1 g tetrabutylamoniové soli 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny.

Shora získaný tetrabutylamonium-penicilanát-1,1-dioxid se vnese do 50 ml chlorjodmethanu a reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. Výsledná směs se ve vakuu zahustí na poloviční objem a chromatografuje se na 200 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Každých 30 sekund se odebírá frakce o objemu 12 ml. Frakce č. 41 až 73 se spojí a zahustí se k suchu, čímž se získá 3,2 g sloučeniny uvedené v názvu.

NMR ($CDCl_3$, hodnoty δ v ppm): 1,5 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,6 (t, 1H), a 5,7 (dd, 2H).

Příprava B

Jodmethyl-penicilanát-1,1-dioxid

K roztoku 7,9 g chlormethyl-penicilanát-1,1-dioxidu ve 100 ml suchého acetonu se v dusíkové atmosféře přidá 21,0 g jodidu sodného, reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se zahustí ve vakuu a zbytek se rozpustí ve 150 ml ethylacetátu a 150 ml vody. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje čerstvým ethylacetátem. Organické podíly se spojí, promyjí se jednou 500 ml vody a jednou 50 mililitry roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 10,5 g produktu uvedeného v názvu, o teplotě tání 100 až 102 °C.

NMR ($CDCl_3$, hodnoty δ v ppm): 1,55 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 3,5 (d, 2H), 4,4 (s, 1H), 4,65 (t, 1H), 6,0 (dd, 2H).

Příprava C

Chlormethyl-6-[D-(2-azido-2-fenylacetamido)]penicilanát

Roztok 12,0 g (0,03 mol) sodné soli 6-[D-(2-azido-2-fenylacetamido)]penicilanové kyseliny ve 25 ml vody se smísí se 100 ml methylenchloridu a 10,17 g (0,03 mol) tetrabutylamonium-hydrogensulfátu. Směs mající pH 3,0 se hydrogenuhlíčitanem sodným upraví na pH 7,5, organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dvakrát vždy 100 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Pevný zbytek se trituruje s 300 ml ethylacetátu, směs se zfiltruje, filtrační koláč se promyje nejprve ethylacetátem a pak ethyletherem, a vysuší se pod dusíkem. Získá se 16,5 g (89 %) tetrabutylamoniové soli.

12,32 g (0,02 mol) shora připravené soli se smísí se 70 ml chlorjodmethanu a směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí k suchu a zbytek se vyčistí chromatografií na 600 g silikagelu, za použití směsi stejných objemových dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Získá se 8,1 (95 %) žádaného chlormethyl-esteru ve formě nažloutlého viskózního oleje.

Analogickým způsobem se připraví chlormethyl-6-[2-azido-2-(p-hydroxyfenyl)-acetamido]penicilanát.

Příprava D

Jodmethyl-6-[D-(2-azido-2-fenylacetamido)]penicilanát

V uzavřené baňce se smísí 1,27 g (3 mmol) chlormethyl-6-[D-(2-azido-2-fenylacetamido)]penicilanátu, 20 ml acetonu a 2,25 g (15 mmol) jodidu sodného. Směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, výsledná suspenze se zahustí, zbytek se vyjme 100 ml ethylacetátu, promyje se třikrát vždy 30 ml vody a jednou 30 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Světle žlutý pěnovitý zbytek se vyčistí chromatografií na 75 g silikagelu, za použití směsi stejných objemových dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Odebírají se frakce o objemu 20 ml. Frakce č. 11 až 15 se spojí a zahustí se ve vakuu, čímž se získá 1,18 g (76 %) žádaného produktu ve formě světle žluté pryskyřice.

Příprava E

Sulfon 6 α -hydroxymethylpenicilanové kyseliny

A. Benzyl-6-brom-6-hydroxymethylpenicilanát

Roztok 44,9 g benzyl-6,6-dibrompenicilanátu v 600 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na -78 °C a v inertní atmosféře se k němu za intenzivního míchání a udržová-

ní teploty na -60°C přikape 56,4 ml terc.-butylmagnesiumchloridu. Po třicetiminutovém míchání při teplotě -78°C se k výslednému roztoku přidává plynný formaldehyd v proudu dusíku tak dlouho, až se do směsi uvede 5 molekvivalentů formaldehydu. Reakce se přeruší při teplotě -78°C tak, že se k směsi během 25 minut přikape 5,7 mililitru kyseliny octové. Reakční roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a zahustí se ve vakuu. K zbytku se přidá 200 ml vody a 200 ml ethylacetátu, organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se znovu extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se spojí, postupně se promyje 200 ml vody, 200 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 200 ml vody, a vysuší se síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 38,2 g žádaného produktu, epimerního na C6.

B. Benzyl-6-brom-6-hydroxymethylpenicilanát-sulfon

K roztoku 500 mg benzyl-6-brom-6-hydroxymethylpenicilanátu ve 30 ml methylenchloridu, chlazenému v ledu na 0 až 5°C , se během 20 minut po částech přidá 633 mg 85% kyseliny m-chlorperbenzoové. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, zhruba 40 hodin se míchá, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a zbytek se rozmíchá s vodou a ethylacetátem. Hodnota pH směsi se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného upraví na 7,4, organická fáze se oddělí a přidá se k ní 30 ml čerstvé vo-

dy. Hodnota pH směsi se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného upraví na 8,2, ethylacetátová vrstva se oddělí a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Ethylacetátová vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na olejovitý zbytek, který se získá ve výtěžku 500 mg.

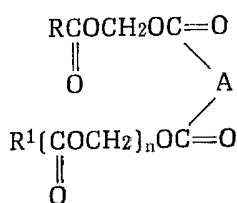
C. Sulfon 6 α -hydroxymethylpenicilanové kyseliny

Suspenze 500 mg 5% paládia na uhlí a 500 mg benzyl-6-brom-6-hydroxymethylpenicilanát-sulfonu ve 200 ml 50% vodného methanolu se 20 minut třepe ve vodíkové atmosféře za počátečního tlaku 0,34 MPa, pak se přidá dalších 500 mg čerstvého katalyzátoru a tlak vodíku se upraví na 0,36 MPa. Po jednogodinovém třepání se katalyzátor odfiltruje a methanol se odpaří ve vakuu. Hodnota pH zbylého roztoku se upraví na 8,0 a roztok se extrahuje ethylacetátem. Vodná vrstva se okyslí na pH 2 (za použití 6N kyseliny chlorovodíkové) a produkt se extrahuje ethylacetátem. Po odpaření rozpouštědla se získá 100 mg žádaného produktu, který po krystalizaci ze směsi chloroformu a ethylacetátu, obsahující kapku dimethylsulfoxidu, taje za rozkladu při 211 až 212°C .

NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm): 4,93 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 4,27 (s, 1H), 3,76 (m, 3H), 1,5 (s, 3H), 1,4 (s, 3H).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby antibakteriálně účinných 1,1-alkandiol-dikarboxylátů obecného vzorce I



(I)

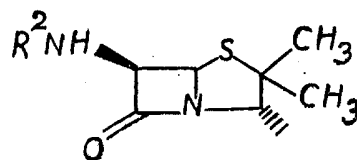
ve kterém

A znamená alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, isopropylidenovou skupinu, cyklohexylenovou skupinu nebo fenylenovou skupinu,

n má hodnotu 0 nebo 1,

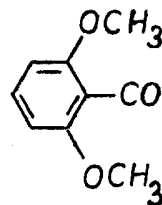
R a R^1 jsou rozdílné a R znamená zbytek R_P nebo R_B , přičemž má-li n hodnotu 0, znamená R^1 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, zbytek vzorce CH_2Cl , CH_2I nebo tetra-butylamoniovou skupinu, a má-li n hodnotu 1, znamená R^1 zbytek R_P nebo R_B

R_P představuje zbytek obecného vzorce

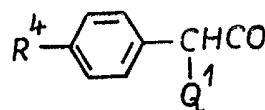


kde

R^2 znamená atom vodíku, skupinu



$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CO}$ nebo

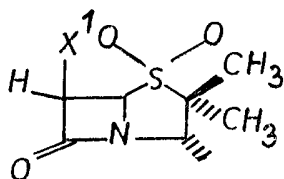


kde

Q^1 znamená atom vodíku, aminoskupinu, skupinu N_3 , benzyloxykarbonylaminoskupinu, 4-nitrobenzyloxykarbonylaminoskupinu nebo 1-methyl-2-methoxykarbonylvinyliamnoskupinu a

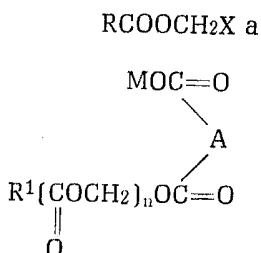
R^4 představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkanoyloxyskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, alkoxykarbonyloxyskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce $R^5C_6H_4COO$, v němž R^5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru či bromu nebo kyanoskupinu, a

R_B představuje zbytek vzorce



kde

X^1 představuje atom vodíku, skupinu CH_2OH , CH_2NH_2 nebo $CH_2NHCOOCH_2C_6H_5$, a jejich farmaceuticky upotřebitelných kationických solí nebo adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučeniny obecných vzorců



v nichž

n , A , R a R^1 mají shora uvedený význam,

M znamená kationt tvořící sůl s karboxylovou skupinou a

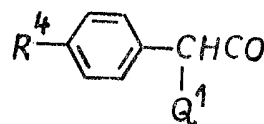
X představuje odštěpitelnou skupinu, podrobí vzájemné reakci v přítomnosti polárního organického rozpouštědla, s výhodou N,N -dimethylformamidu, ethylacetátu, dichlormethanu či acetonu, při teplotě od 0 do 80 °C, s výhodou od 25 do 50 °C, načež se v případě, že zbytek R nebo R^1 obsahuje substituent vybraný ze skupiny zahrnující azidoskupinu, benzyloxykarbonylaminosku-

pinu nebo 1-methyl-2-methoxykarbonylvinyliamnoskupinu, převede tento substituent na aminoskupinu, a výsledný produkt se popřípadě převede na farmaceuticky upotřebitelnou kationickou sůl nebo na adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 0, R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, sodík, draslík nebo tetrabutylamoniový zbytek a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.

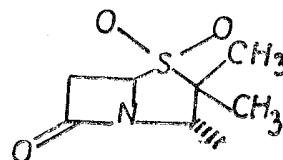
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 1, jeden ze symbolů R a R^1 představuje zbytek R_B a druhý zbytek R_P , a A má shora uvedený význam.

4. Způsob podle bodu 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 představuje zbytek obecného vzorce



kde

R^4 a Q^1 mají shora uvedený význam a R_B znamená zbytek vzorce



a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku sloučenin podle bodu 4, v nichž R^4 představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku sloučenin podle bodu 5, v nichž R^4 znamená atom vodíku a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.