

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

273 349

(11)

(13) 82

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 501/34
C 07 D 501/46
C 07 D 501/56

(21) PV 1893-89.P
(22) Přihlášeno 28 03 89
(23) Práva přednosti od 31 03 88 (175471)
24 05 88 US (197943)

(40) Zveřejněno 14 08 90

(45) Vydáno 26 01 92

(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

ALBRECHT HARRY ALLEN, TOWACO, N. J.
KEITH DENNIS DALTON, MONTCLAIR, N. J.
KONZELMANN FREDERICK MARTIN, WEST PATERSON, N. J.
ROSSMAN PAMELA LOREEN, NUTLEY, N. J.
WEI CHUNG-CHEN, CEDAR KNOLLS, N. J.
WEIGELE MANFRED, NORTH CALDWELL, N. J.
YANG ROXANA, WEST CALDWELL, N. J. (US)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, BASILEJ (CH)

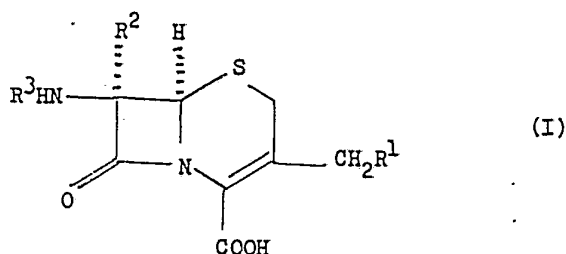
(54)

Způsob výroby nových derivátů cefalosporinu

(57) Nové sloučeniny vzorce I, ve kterém R¹ znamená substituovaný N-heterocyklický zbytek vzorců (a), (b) nebo (c), přičemž R¹⁰ znamená skupiny vzorců (c1), (c2), (c3) nebo (c4) a Q znamená substituovanou chinolinovou skupinu s až 18 atomy uhlíku, přičemž N-heterocyklický zbytek je popřípadě substituovaný alespoň jedním C₁-8-alkylem, R² znamená vodík, C₁-8-alkoxy, C₁-8-alkylthio nebo C₁-7-alkanoylamino, R³ znamená acyl s až 22 atomy uhlíku a A znamená farmaceuticky snášitelný aniont, jakož i farmaceuticky snášitelné soli těchto sloučenin a hydráty sloučenin vzorce I, popřípadě hydráty jejich solí se připravují reakcí sloučeniny vzorce II nebo jejího snadno hydrolyzovatelného esteru nebo její soli s karboxylovou kyselinou R³-OH, přičemž se případně přítomné aminoskupiny chrání, nebo s reaktivním derivátem této kyseliny, případně přítomné chránicí skupiny, popřípadě snadno hydrolyzovatelné esterové skupiny se odštěpí a k přípravě solí nebo hydrátů sloučeniny vzorce I, popřípadě hydrátů těchto solí, se sloučenina vzorce I převede na sůl nebo na hydrát, popřípadě na hydrát této soli. Vyráběné sloučeniny mají antimikrobiální účinky a mohou se používat jako léčiva.

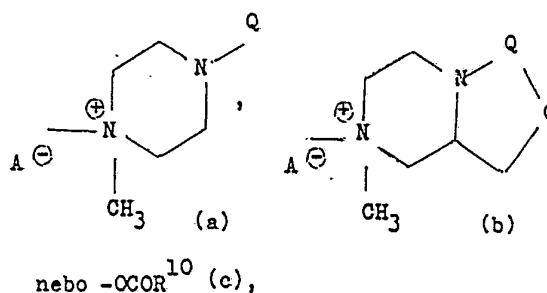
Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů cefalosporinu, které jsou substituovány N-heterocyklickým zbytkem v poloze 3. Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby nových derivátů cefalosporinu, které jsou substituovány N-heterocyklickým zbytkem v poloze 3; obecného vzorce I



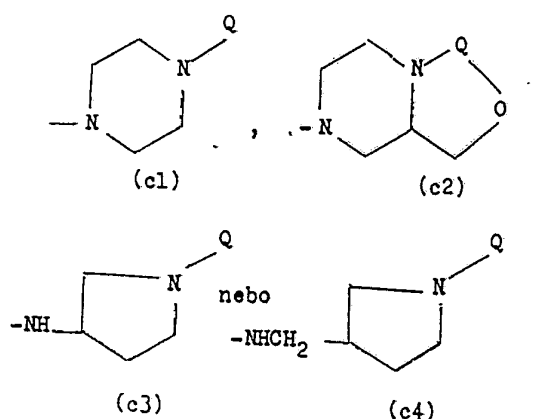
ve kterém

R^1 znamená substituovaný N-heterocyklický zbytek vzorců (a), (b) nebo (c)



příčemž

R^{10} znamená jednu ze skupin obecných vzorců (c1), (c2), (c3) nebo (c4)



Q znamená substituovanou chinolinylovou skupinu s až 18 atomy uhlíku, příčemž N-heterocyklický zbytek je popřípadě substituován alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku,

R^2 znamená atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku; alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkanoylamínoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^3 znamená acylovou skupinu s až 22 atomy uhlíku; a

A znamená farmaceuticky snášitelný aniont, jakož i farmaceuticky snášitelné soli těchto sloučenin a hydrátů sloučenin vzorce I; popřípadě hydrátů jejich soli.

Výraz "alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku" označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku; výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku; jako například metylovou skupinu; ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu; terc.butylovou skupinu apod.

Výraz "alkoxy skupina s 1 až 8 atomy uhlíku" označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové oxyskupiny, ve kterých má alkylová skupina shora uvedený výňnam. Jako příklady lze uvést methoxy skupinu; ethoxy skupinu, n-propoxy skupinu apod.

Výraz "halogen" označuje chlor, brom, jod nebo fluor, pokud není definován jinak.

Výraz "arylová skupina" označuje popřípadě substituovanou aromatickou skupinu; jako například fenylovou skupinu, tolylovou skupinu, xylylovou skupinu, meitylovou skupinu, kumylovou skupinu (isopropylfenylovou skupinu); naftylovou skupinu apod., přičemž arylová skupina může nést například 1 až 3 vhodné substituenty, jako atomy halogenu (například fluoru, chloru, bromu); hydroxy skupinu apod.

Výraz "alkanoylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku" označuje skupinu obecného vzorce



ve kterém

R^{25} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Jako příklady těchto skupin lze uvést formylovou skupinu; acetylovou skupinu, propionylovou skupinu; n-butyrylovou skupinu apod.

Výraz "substituovaná fenylová skupina" označuje monosubstituovanou nebo disubstituovanou fenylovou skupinu; přičemž jako substituenty přicházejí v úvahu halogen (například chlor, brom, fluor); alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupina, nitroskupina nebo trifluormethylová skupina.

Výraz "substituovaná alkylová skupina" označuje alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována například atomem halogenu (například chloru, fluoru, bromu), trifluormethylovou skupinou; aminoskupinou; kyanoskupinou atd.

Výraz "alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku" označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny s olefinickou dvojnou vazbou a se 2 až 6 atomy uhlíku, tj. zbytek sloučenin obecného vzorce C_nH_{2n} , ve kterém n znamená číslo od 2 do 6; jako například allylovou skupinu, vinylovou skupinu atd.

Výraz "aralkylová skupina" označuje uhlovodíkovou skupinu s aromatickou a alifatickou strukturou; tj. uhlovodíkovou skupinu; ve které je jeden atom vodíku alkylová skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku substituován monocyklickou arylovou skupinou; jako například fenylovou skupinou; tolylovou skupinou atd.

Výraz "5-, 6- nebo 7-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 atomy kyslíku, dusíku nebo/a síry" označuje například následující skupiny:
6-členné heterocyklické kruhy obsahující dusík; jako pyridyl, piperidyl, piperidino, N-oxidopyridyl; pyrimidyl; piperaziny, pyridaziny, N-oxidopyridaziny; atd.;
6-členné heterocyklické kruhy obsahující dusík; jako například pyrazolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl atd. Tyto heterocyklické kruhy mohou být dále substituovány, přičemž přicházejí v úvahu například následující substituenty:

alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina atd., alkoxy skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako například methoxy skupina, ethoxy skupina atd., atom halogenu, jako chloru, bromu atd., halogenalkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako trifluormethylová skupina, trichlorethylová skupina atd., aminoskupina, merkaptoskupina, hydroxyskupina, karbamoylová skupina nebo karboxyskupina atd.

Výraz "cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku" označuje 3- až 7-člennou nasycenou karbocyklickou skupinu, jako například cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu atd.

Výraz "acylová skupina s až 22 atomy uhlíku" (srov. substituent R^3) označuje všechny organické skupiny, které vzniknou odstraněním hydroxyskupiny z karboxylové kyseliny. Určité acylové skupiny jsou výhodné. Příklady takovýchto výhodných acylových skupin jsou ty, které se dosud používaly k acylaci β -laktamových antibiotik, včetně 6-aminopenicilanové kyseliny a jejích derivátů, jakož i 7-aminocefalosporanové kyseliny a jejích derivátů; srov. například Cephalosporine and Penicillins, Verlag Flynn, Academic Press (1972), belgický patentový spis č. 866 038, zveřejněný 17. 10. 1978, belgický patentový spis č. 867 994, zveřejněný 11. 12. 1978; americký patentový spis č. 4 152 432, zveřejněný 1. 5. 1979, americký patentový spis č. 3 971 778, zveřejněný 27. 7. 1976 a americký patentový spis č. 4 173 199, zveřejněný 23. 10. 1979. V těchto publikacích se uvádějí různé acylové skupiny, které se používají v daném případě. Dále uvedené acylové skupiny dále blíže objasňují výraz "acylová skupina", avšak v žádném směru jej neomezuji. Jako příklady acylových skupin lze uvést:

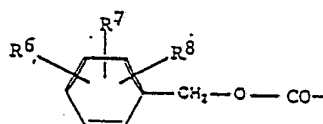
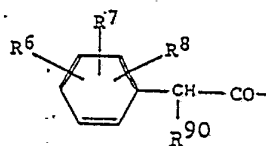
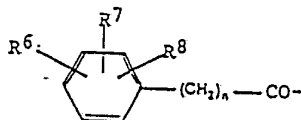
a) alifatické acylové skupiny obecného vzorce

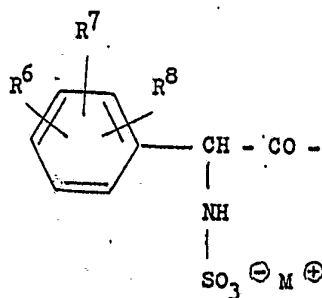
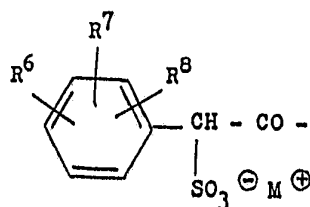
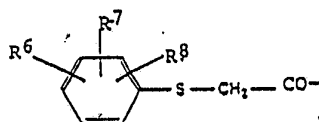
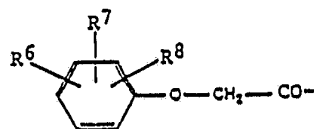


ve kterém

R^5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo cyklohexadienylovou skupinu; nebo znamená jedním nebo několika substituenty zvolenými ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo kyanomethylthioskupinou, substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku;

b) aromatické acylové skupiny obecných vzorců





ve kterých

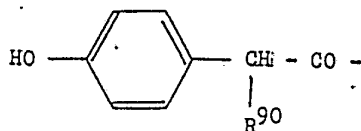
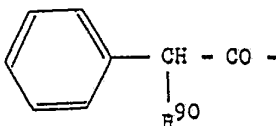
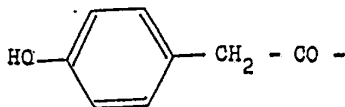
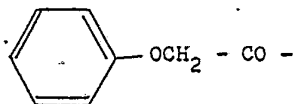
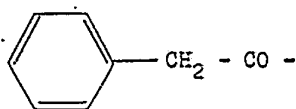
n znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3;

R^6 , R^7 a R^8 znamenají atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, alkyllovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminomethylovou skupinu,

R^{90} znamená aminoskupinu, alkanoylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinu karboxyskupinu ve formě soli, chráněnou karboxyskupinu, jako například benzyloxykarbonylovou skupinu, formyloxyskupinu, azidoskupinu nebo sulfo skupinu ve formě soli a

M znamená kationt.

Výhodnými karbocyklickými aromatickými acylovými skupinami jsou acylové skupiny vzorců



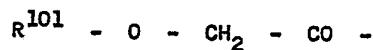
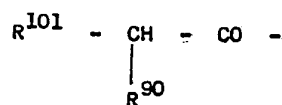
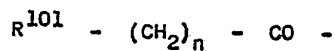
Zvláště výhodnou je druhá ze shora uvedených skupin (tj. fenoxycetylová skupina)

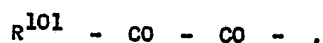
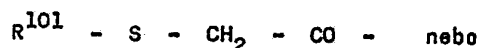
Substituent R^{90} znamená výhodně aminoskupinu, hydroxyskupinu nebo karboxyskupinu přítomnou ve formě soli či sulfeskupinu přítomnou ve formě soli.

Jako příklady dalších acylových skupin, které jsou použitelné podle vynálezu, lze uvést:

sulfofenylacetylovou skupinu,
 hydroxysulfonyloxyfenylacetylovou skupinu,
 sulfamoylphenylacetylovou skupinu,
 (fenoxycarbonyl)fenylacetylovou skupinu,
 (p-tolyloxykarbonyl)fenylacetylovou skupinu,
 formyloxyfenylacetylovou skupinu,
 karboxyfenylacetylovou skupinu,
 formylaminofenylacetylovou skupinu,
 benzyloxykarbonylphenylacetylovou skupinu,
 2-(N,N-dimethylsulfamoyl)-2-fenylacetylovou skupinu,
 atd.

c) heteroaromatické acylové skupiny obecných vzorců





ve kterých

R^{90} má shora uvedený význam,

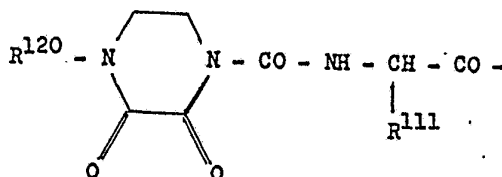
n znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3 a

R^{101} znamená popřípadě atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, difluormethylou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaný 5-, 6- nebo 7-členný heterocyklický kruh s 1, 2, 3 nebo 4 (výhodně s 1 nebo 2) atomy dusíku, kyslíku nebo/a síry.

Jako příklady heterocyklických kruhů lze uvést thienylovou skupinu; furylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, pyridinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu; thiazolylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a tetrazolylovou skupinu.

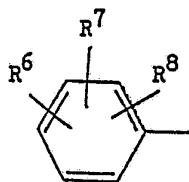
Výhodnými heteroaromatickými acylovými skupinami jsou ty, ve kterých R^{101} znamená 2-amino-4-thiazolylovou skupinu, 2-amino-5-halogen-4-thiazolylovou skupinu, 4-aminopyridin-2-yllovou skupinu, 2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yllovou skupinu; 2-thienylovou skupinu; 2-furylovou skupinu, 4-pyridinylovou skupinu nebo 2,6-dichlor-4-pyridinylovou skupinu.

d) //4-subst.-2,3-dioxo-1-piperazinyl)karbonyl/amino/-arylacetylové skupiny obecného vzorce



ve kterém

R^{111} znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku; hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo aromatickou skupinu obecného vzorce



kde

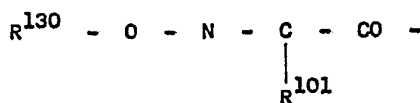
R^6 , R^7 a R^8 mají shora uvedený význam,

nebo R^{111} znamená stejný heterocyklický zbytek jako je definován pro symbol R^{101} , a

R^{120} znamená popřípadě jedním nebo několika substituenty zvolenými ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou nebo/a merkaptoskupinou; substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku;

jako je například 4-alkyl (výhodně ethyl nebo methyl)-2,3-dioxo-1-piperazinkarbonyl-D-fenylglycylová skupina, ve které "alkyl" obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku.

e) (subst.oxymino)arylacetylové skupiny obecného vzorce

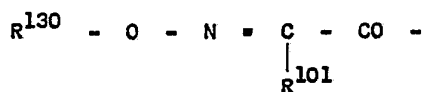


ve kterém

R^{101} má shora uvedený význam a

R^{130} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, karboxycykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, přičemž alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku je substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, aromatickou skupinou definovanou shora symbolem R^{111} , karboxyskupinou (včetně jejích solí), alkanoylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, karbamoylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 9 atomy uhlíku, fenylmethoxykarbonylovou skupinou, difenylmethoxykarbonylovou skupinou, hydroxyalkoxyfosfinylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, dihydroxyfosfinylovou skupinou, hydroxy(fenylmethoxy)fosfinylovou skupinou nebo dialkoxyfosfinylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylových částech.

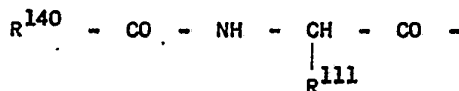
Jako příklad skupin obecného vzorce



lze uvést:

/2-/(chloracetyl)amino/-4-thiazolyl/(methoxyamino)acetyl,
 (2-amino-4-thiazolyl)(1-methylethoxyimino)acetyl,
 (2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl,
 (2-furyl)(methoxyimino)acetyl,
 (4-hydroxyfenyl)(methoxyimino)acetyl,
 (methoxyimino)(fenyl)acetyl,
 (hydroxyimino)(fenyl)acetyl;
 (hydroxyimino)(2-thienyl)acetyl,
 //(dichloracetyl)oxy/amino/(2-thienyl)acetyl,
 /5-chlor-2-/(chloracetyl)amino/-4-thiazolyl/(methoxyimino)acetyl,
 (2-amino-5-chlor-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl,
 ///1-(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/-1-methylethoxy/imino/-2-sulfoamino-4-thiazolyl)acetyl,
 ///1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl/-1-methylethoxy/imino/-//2-(trifenylmethyl)amino/-4-thiazolyl)acetyl,
 (methoxyimino)(2-sulfoamino-4-thiazolyl)acetyl,
 /(1-methylethoxy)imino//2-/(methylsulfonyl)amino/-4-thiazolyl)acetyl,
 /(3-methylsulfonyl)-2-/3H/-thiazolimino-4-yl/-/1-methylethoxy)imino/acetyl,
 //2-(chloracetyl)amino/-4-thiazolyl/////4-nitrofenyl)methoxy/karbonyl/methoxy/imino/acetyl,
 (2-amino-4-thiazolyl)/(karboxymethoxy)imino/acetyl,
 (2-amino-4-thiazolyl)/1-karboxy-(1-methylethoxy)imino/acetyl,
 (2-amino-4-thiazolyl)/(aminokarbonyl)methoxy/imino/acetyl,

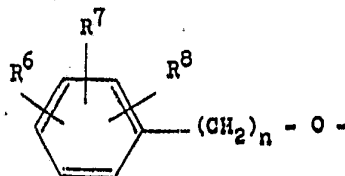
f) (acylamino)acetylové skupiny obecného vzorce



ve kterém

R^{111} má shora uvedený význam a

R^{140} znamená skupinu obecného vzorce

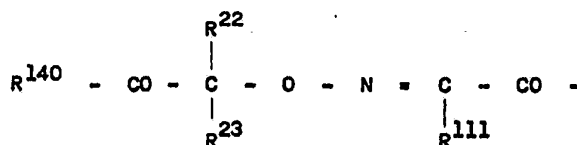


kde

R^6 , R^7 , R^8 a n mají shora uvedený význam, atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, aminoskupinou nebo/a kyanoskupinou substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v obou alkylových částech, kyanalkylaminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylu, hydrazinoskupinu, alkyl-hydrazinoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenyldiazinoskupinu nebo alkanoylhydrazinoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanoylové části.

Výhodnými (acylamino)acetylovými skupinami shora uvedeného obecného vzorce jsou ty, ve kterých R^{140} znamená aminoskupinu nebo acylaminoskupinu. Rovněž výhodnými jsou ty skupiny, ve kterých R^{111} znamená fenylovou skupinu nebo 2-thienylovou skupinu.

g) (subst. oxyimino)acetylové skupiny obecného vzorce



ve kterém

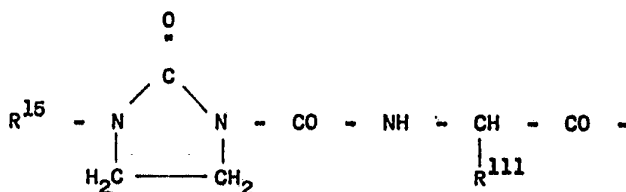
R^{111} a R^{140} mají shora uvedené významy a

R^{22} a R^{23} znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo

R^{22} a R^{23} znamenají společně se sousedním atomem uhlíku karbocyklický kruh se 3 až 7 atomy uhlíku, například cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu nebo cyklopentylovou skupinu.

Výhodnými substituovanými oxyiminoacetylovými skupinami shora uvedeného obecného vzorce jsou ty, ve kterých R^{140} znamená aminoskupinu. Rovněž výhodnými jsou ty skupiny, ve kterých R^{111} znamená 2-amino-4-thiazolylovou skupinu.

h) ///3 subst.-2-oxo-1-imidazolidinyl/karbonyl/amino/acetylové skupiny obecného vzorce



ve kterém

R^{111} má shora uvedený význam a
 R^{15} znamená atom vodíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-N=CH-R^{111}$ (kde R^{111} má shora uvedený význam), skupinu $R^{16}-CO-$ (kde R^{16} znamená atom vodíku nebo popřípadě atomem halogenu substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku), aromatickou skupinu definovanou ve významu substituentu R^{111} nebo popřípadě jedním nebo několika substituenty zvolenými ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou nebo/a merkaptoskupinou, substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku.

Výhodnými ///3-subst.-2-oxo-1-imidazolidinyl/-karbonyl/amino/acetylovými skupinami shora uvedeného vzorce jsou ty, ve kterých R^{111} znamená fenylovou skupinu nebo 2-thienylovou skupinu. Rovněž výhodnými jsou ty skupiny, ve kterých R^{15} znamená atom vodíku, methylsulfonylovou skupinu, fenylmethylenamínoskupinu nebo 2-furylmethylenamínoskupinu.

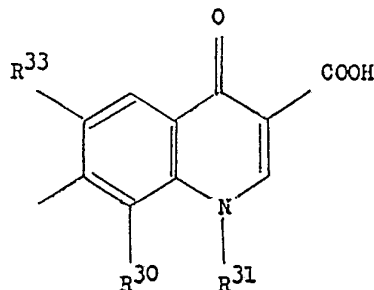
Substituent R^1 v obecném vzorci I představuje některou ze shora zmíněných substituovaných N-heterocyklických skupin obecných vzorců (a), (b) a (c), zejména skupinu obecného vzorce (c), ve kterých substituent R^{10} znamená skupinu vzorce (cl). Substituent R^1 může představovat některou z následujících skupin:

(i) skupiny (a) a (b) (kvarterní piperaziniové soli)

Symbol A označuje farmaceuticky snášetlivý aniont, který je odvozen od farmaceuticky snášetlivé organické nebo anorganické kyseliny. Jako příklady takových kyselin lze jmenovat: halogenovodíkové kyseliny (například chlorovodíkovou kyselinu, bromovodíkovou kyselinu a jodovodíkovou kyselinu), jakož i také další minerální kyseliny, jako sírovou kyselinu, dusičnou kyselinu, fosforečnou kyselinu nebo pod.; nižší alkansulfonové kyseliny a arylsulfonové kyseliny, jako například ethan-, toluen- a bezensulfonové kyseliny, jakož i také další organické kyseliny, jako octová kyselina, trifluoroctová kyselina, vinná kyselina, maleinová kyselina, jablečná kyselina, citronová kyselina, benzoová kyselina, salicylová kyselina, askorbová kyselina apod. Symbol A rovněž zahrnuje aniont, který vzniká z karboxyskupiny v poloze 2 cefalosporinového jádra po disociaci protonu, a tvoří přitom obojetný iont s kladným nábojem kvarterního atomu dusíku.

Výhodnými formami provedení aniontu A jsou: jpididový aniont, trifluoracetátový aniont a 2-karboxylátový aniont na cefalosporinové jádro, který tvoří s piperaziniovým zbytkem R^1 vnitřní sůl.

Symbol Q ve skupinách vzorce (a) a (b) znamená substituovanou chinolinylovou skupinu, výhodně skupinu obecného vzorce



ve kterém

R^{30} znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo mono-, di- nebo trihalogenfenylovou skupinu;

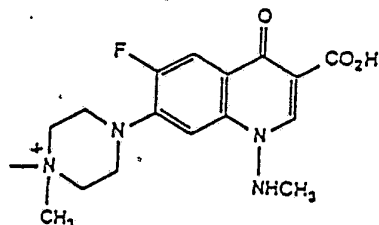
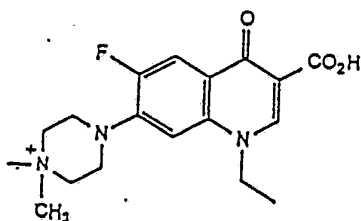
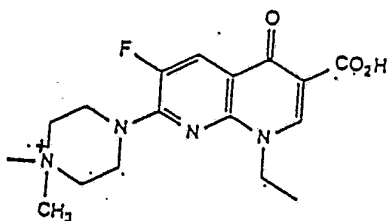
nebo

R^{30} a R^{31} znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkylenmonooxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-OCH_2N(CH_3)-$; a

R^{33} znamená atom vodíku nebo atom halogenu.

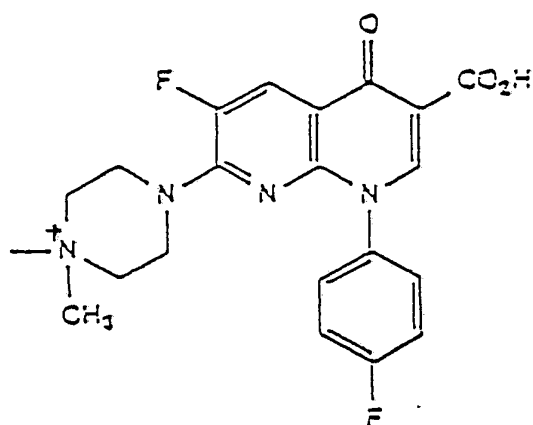
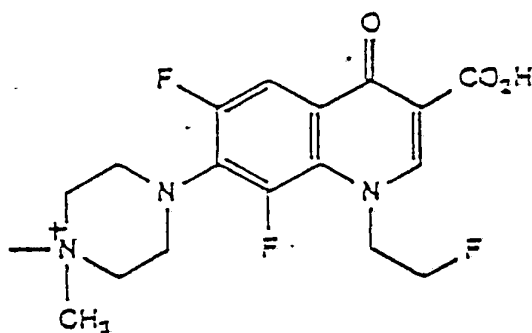
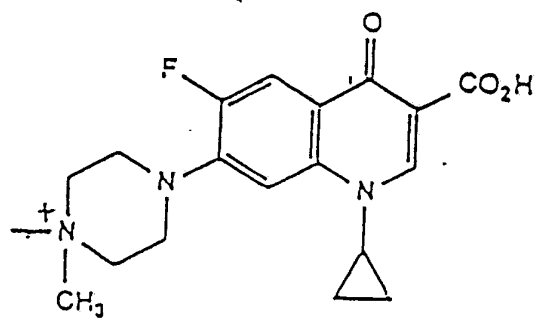
Při výhodném způsobu provedení postupu podle vynálezu představuje R^{30} atom vodíku, bromu, chloru nebo fluoru, zejména atom vodíku nebo fluoru, a R^{31} znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména ethylovou skupinu, nebo halogenem substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména fluorethylovou skupinu, nebo libovolně cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, zejména cyklopropylovou skupinu a R^{33} znamená atom vodíku, chloru nebo fluoru, zejména atom vodíku nebo fluoru.

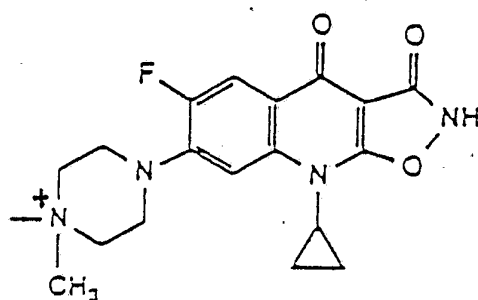
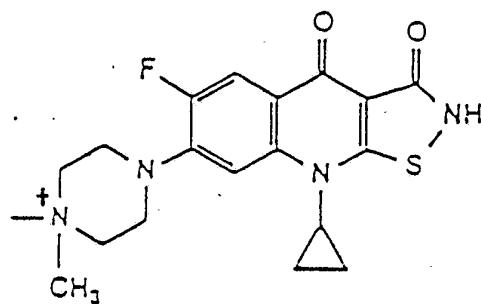
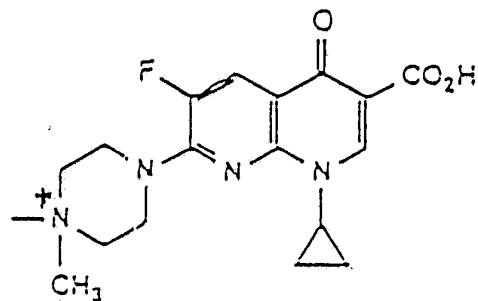
Příklady substituovaných piperaziniových zbytků R^1 ve formě skupin (a) a (b) jsou například skupiny následujících vzorců:



11.

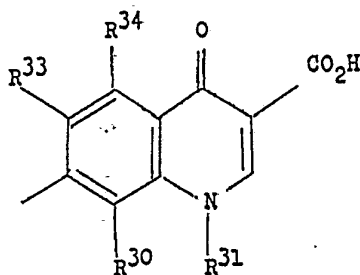
CS 273 349 B2



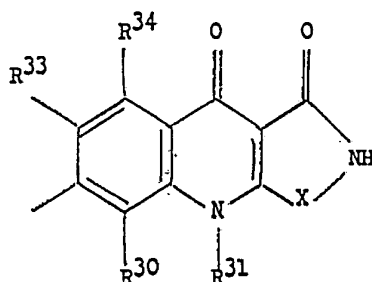


(ii) skupina vzorce (c) (urethany).

Symbol Q ve skupině vzorce (c) je výhodně představován skupinou obecného vzorce



nebo



kde

X znamená atom kyslíku nebo atom síry,

R³⁰ znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R³¹ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo mono-, di- nebo trihalogenfenylovou skupinu;

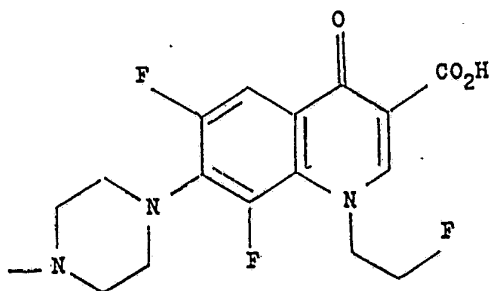
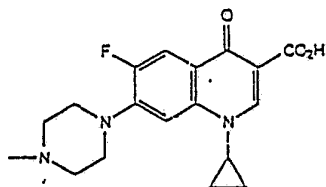
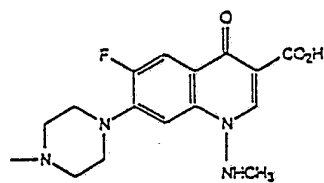
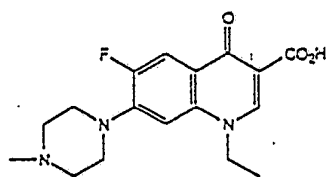
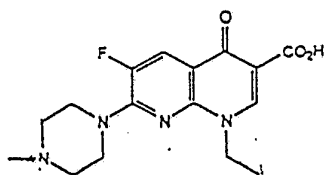
R³⁰ a R³¹ znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkylenmonooxyskupinu 2 až 4 atomy uhlíku, alkylendioxyskupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce -OCH₂N(CH₃)-;

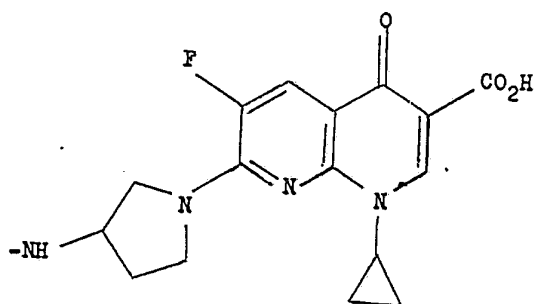
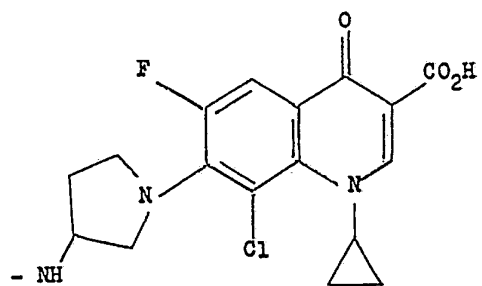
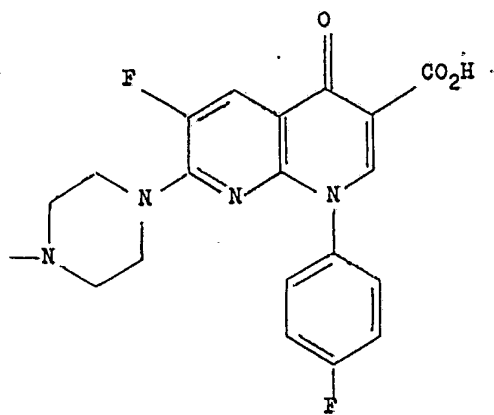
R³³ znamená atom vodíku nebo atom halogenu a

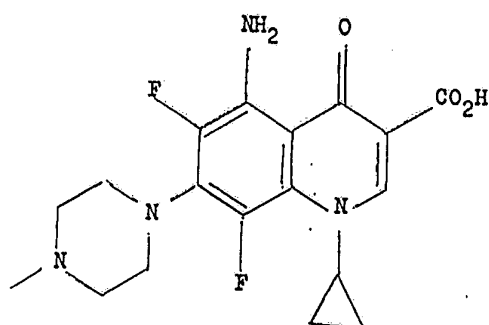
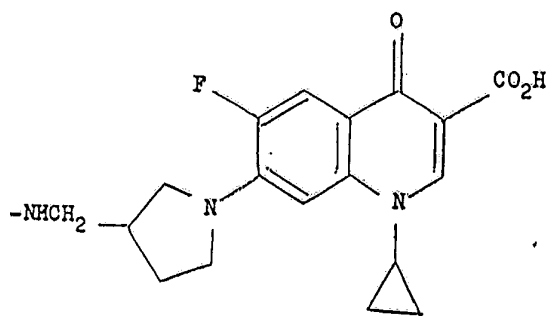
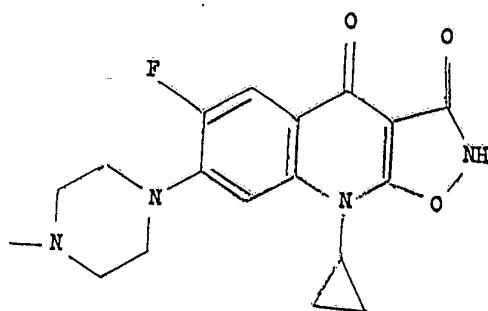
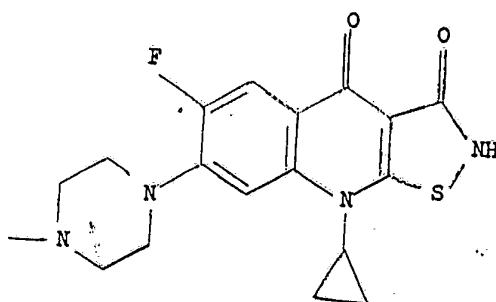
R³⁴ znamená atom vodíku nebo aminoskupinu.

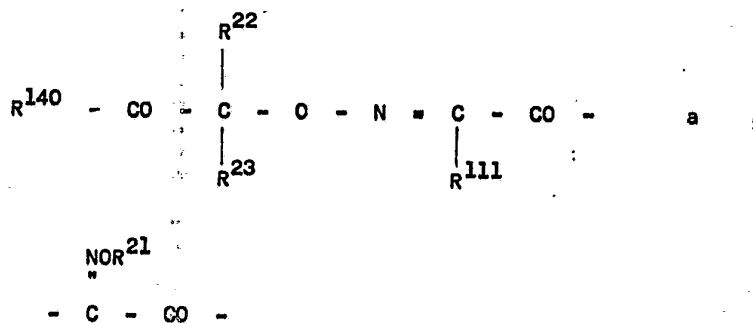
Při výhodném provedení postupu podle vynálezu představuje substituent R³⁰ atom vodíku, atom chloru, atom bromu nebo atom fluoru, zejména atom vodíku nebo atom fluoru; R³¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména ethylovou skupinu, nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména fluorethylovou skupinu, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, zejména cyklopropylovou skupinu, a R³³ znamená atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru, zvláště pak atom vodíku nebo atom fluoru.

Urethanovými skupinami (c) ve významu symbolu R¹ jsou kromě jiného skupiny vzorců



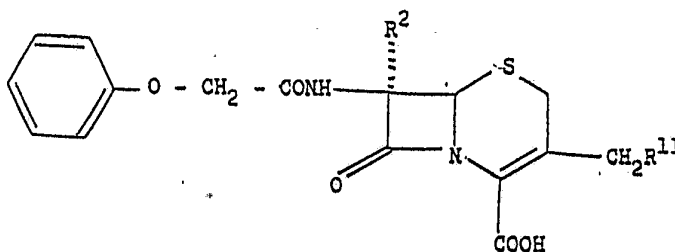






jsou přítomny výhodně v syn-formě, tj. v Z-formě, nebo ve formě směsí, ve kterých převažuje syn-forma.

Další výhodnou skupinu sloučenin představují sloučeniny obecného vzorce Ib



(Ib)

ve kterém

R^2 má shora uvedený význam a

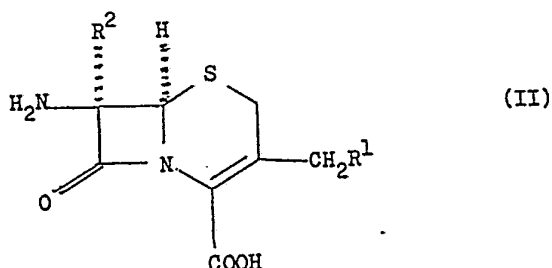
R^{11} znamená jednu ze shora uvedených skupin (a) a (b).

Jako příklady solí sloučenin obecného vzorce I lze uvést soli s alkalickými kovy, jako sůl sodnou a sůl draselnou, amonné soli; soli s kovy alkalických zemin, jako vápenatou sůl; soli s organickými bázemi, jako soli s aminy, například soli s N-ethylpiperidinem, prokainem, dibenzylaminem, N,N'-dibenzylethylendiaminem, alkylaminy nebo dialkylaminy, jakož i soli s aminokyselinami, jako například soli s argininem nebo lysinem.

Sloučeniny obecného vzorce I, pokud obsahují bázičnou funkční skupinu, jako například aminoskupinu, tvoří rovněž adiční soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Jako příklady takových solí lze uvést hydrohalogenidy, například hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, jako i soli s dalšími minerálními kyselinami, jako jsou sulfáty, nitráty, fosfáty apod., alkyl- a monoarylsulfonáty, jako ethansulfonáty, toluensulfonáty, benzensulfonáty apod. a také soli s dalšími organickými kyselinami, jako jsou acetáty, tartráty, maleáty, citráty, benzoáty, salicyláty, askorbáty apod.

Sloučeniny obecného vzorce I včetně svých solí mohou být hydratovány. K hydrataci může docházet v souvislosti s výrobním způsobem nebo k ní může docházet pozvolna jako důsledek hygroscopických vlastností zprvu bezvodého produktu.

Podle tohoto vynálezu se shora definované acylderiváty připravují tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

nebo snadno hydrolyzovatelný ester nebo sůl této sloučeniny s karboxylovou kyselinou obecného vzorce



ve kterém

R^3 má shora uvedený význam

příčemž případně přítomné aminoskupiny jsou popřípadě chráněny, nebo s reaktivním derivátem této kyseliny, případně přítomné chránicí skupiny, popřípadě snadno hydrolyzovatelné esterové skupiny se odštěpí a za účelem výroby solí nebo hydrátů sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě hydrátů těchto solí, se převede sloučenina obecného vzorce I na sůl nebo na hydrát, popřípadě na hydrát této soli.

Reakce sloučenin obecného vzorce II s kyselinami obecného vzorce R^3OH nebo s jejími reaktivními deriváty postupem podle vynálezu se může provádět o sobě známým způsobem. Karboxyskupina sloučenin obecného vzorce II může být libovolně chráněna, například esterifikací na snadno hydrolyzovatelný ester, jako silylester, například trimethylsilylester, nebo terc.-butylester; p-nitrobenzylester, benzhydrylester nebo allylester. Karboxyskupina se může chránit také tvorbou solí s anorganickou nebo terciární organickou bází, jako s triethylaminem. Aminoskupiny přítomné ve skupinách R^3 mohou být chráněny. Možnými chránicími skupinami jsou například hydrolyticky za kyselých podmínek odštěpitelné chránicí skupiny, jako například terc.butoxykarbonylová skupina nebo tritylová skupina, nebo také hydrolyticky za zásadických podmínek odštěpitelné chránicí skupiny, jako například trifluoracetylová skupina. Výhodnými chránicími skupinami jsou chloracetylová skupina, bromacetylová skupina a jodacetylová skupina, zejména chloracetylová skupina. Posléze uvedené chránicí skupiny se mohou odštěpit působením thiomocoviny. Aminoskupina v poloze 7 sloučenin vzorce II může být chráněna například silylovou chránicí skupinou, jako například trimethylsilylovou skupinou.

Jako reaktivní deriváty kyselin obecného vzorce R^3OH přicházejí v úvahu například halogenidy (tj. chloridy, bromidy a fluoridy), azidy, anhydridy, zejména smíšené anhydridy se silnějšími kyselinami, reaktivní estery, jako například N-hydroxysukcinimidestery, a amidy, například imidazolidy.

Reakce 7-aminoderivátu vzorce II s kyselinou obecného vzorce R^3OH nebo s jejím reaktivním derivátem se provádí například tak, že se volná kyselina obecného vzorce R^3OH kondenzuje s některým ze zmíněných esterů, který odpovídá vzorci II pomocí karbodiimidu, jako dicyklohexylkarbodiimidu, v inertním rozpouštědle, jako v ethylacetátu, acetonitrilu, dioxanu, chloroformu, methylenchloridu, benzenu nebo dimethylformamidu, a potom se esterová skupina odštěpí. Místo karbodiimidů se dají jako kondenzační činidla používat také oxazoliové soli, například N-ethyl-5-fenylisoxazolium-3'-sulfonát.

Podle dalšího provedení postupu podle vynálezu se uvádí v reakci sůl kyseliny vzorce II, například trialkylamoniová sůl, jako triethylamoniová sůl, s reaktivním derivátem kyseliny obecného vzorce R^3OH , tak jak je uveden shora, v inertním rozpouštědle, například v některém ze shora uvedených rozpouštědel.

Podle dalšího provedení postupu podle vynálezu se uvádí v reakci halogenid kyseliny, výhodně chlorid, kyseliny obecného vzorce R^3OH s aminem obecného vzorce II. Reakce se provádí výhodně v přítomnosti činidla vázajícího kyseliny, například v přítomnosti vodné alkálie, výhodně hydroxidu sodného, nebo také v přítomnosti uhličitanu alkalického kovu, jako uhličitanu draselného, nebo v přítomnosti (nižší) alkylovaného aminu, jako triethylaminu. Jako rozpouštědla se používá výhodně vody, popřípadě ve směsi s inertním organickým rozpouštědlem, jako s tetrahydrofuranem nebo dioxanem. Pracovat se může také v aprotickém organickém rozpouštědle, jako například v dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo hexamethyltriamidu fosforečné kyseliny. Při používání silylovaných výchozích látek vzorce II se pracuje v bezvodém prostředí.

Výhodná varianta acylace, při které přítomná aminoskupina ve skupině R^3 nemusí být chráněna, se týká použití 2-benzothiazolylolesteru nebo 1-hydroxybenzotriazolesteru kyseliny obecného vzorce R^3OH . Výhodně se může 2-benzothiazolylythioester uvádět v reakci se sloučeninou vzorce II v inertním organickém rozpouštědle, jako například v chlorovaném uhlovodíku, například v methylenchloridu, v acetonu nebo v ethylacetátu nebo ve směsi takových rozpouštědel s vodou. 1-Hydroxybenzotriazolester lze používat tím způsobem, že se kyselina obecného vzorce R^3OH nechá reagovat s 1-hydroxybenzotriazolem a karbodiimidem, zejména s N,N' -dicyklohexylkarbodiimidem nebo N,N' -diisopropylkarbodiimidem, v inertním organickém rozpouštědle, výhodně v methylenchloridu, dimethylformamidu, tetrahydrofuranu, cetonitrilu nebo ethylacetátu.

Reakce 7-aminoderivátu vzorce II s kyselinou obecného vzorce R^3OH nebo s jejím reaktivním derivátem podle vynálezu se může provádět účelně při teplotě mezi asi $-40^\circ C$ a $+60^\circ C$, například při teplotě místnosti.

Chráničemi skupinami karboxyskupiny jsou výhodně takové, které se mohou za mírných podmínek snadno přeměnit na volnou karboxylovou skupinu, jako je například terc.butylová skupina, p-nitrobenzyllová skupina, benzhydrylová skupina, allylová skupina atd. Chránič skupiny karboxyskupiny se odštěpují například následujícím způsobem: p-nitrobenzyllová skupina se odštěpuje hydrolýzou v přítomnosti sirníku sodného při teplotě $0^\circ C$ (nebo nižší) až do teploty místnosti v rozpouštědle, jako například v dimethylformamidu (výhodně ve vodném); terc.butylová skupina a benzhydrylová skupina se odštěpují reakcí s trifluoroctovou kyselinou, popřípadě v přítomnosti anisolu, při teplotě od asi $0^\circ C$ do asi teploty místnosti, popřípadě za přítomnosti přídavného rozpouštědla, jako například methylenchloridu; allylová skupina se odštěpuje transallylací katalysovanou paládiem v přítomnosti sodné nebo draselné soli 2-ethylkapronové kyseliny (rov. například J. Org. Chem. 1982, 47, 587).

Možnými chráničemi skupinami aminoskupiny jsou takové skupiny, které se používají v chemii peptidů, jako například alkoxykarbonylové skupiny, zejména terc.butoxykarbonylová skupina atd., substituované alkoxykarbonylové skupiny, jako trichlorethoxykarbonylová skupina atd., substituované aralkoxykarbonylové skupiny, jako například p-nitrobenzylalkoxykarbonylová skupina, aralkylové skupiny, jako například tritylová skupina nebo benzhydrylová skupina, nebo halogenalkanoylové skupiny, jako například chloracetylová skupina, bromacetylová skupina, jedacetylová skupina nebo trifluoracetylová skupina.

Výhodnými chráničemi skupinami aminoskupiny jsou terc.butoxykarbonylová skupina (t-BOC) a tritylová skupina.

Chránič skupiny aminoskupiny jsou odštěpitelné například kyselinou hydrolýzou (jako například terc.butoxykarbonylová skupina nebo tritylová skupina) nebo také zásaditou hydrolýzou

(například trifluoracetylové skupiny). Chlor-, brom a jodacetylové skupiny se mohou odštěpovat působením thiomocoviny.

Chránič skupiny aminoskupiny, které jsou odštěpitelné kyselou hydrolyzou, se odstraňují výhodně pomocí nižší alkanové kyseliny, která může být popřípadě halogenována. Zejména se používá mravenčí kyseliny nebo trifluoroctové kyseliny. Pracuje se zpravidla při teplotě místnosti, i když se mohou používat také mírně zvýšené, popřípadě mírně snížené teploty, například teploty v rozsahu od asi 0 °C do +40 °C.

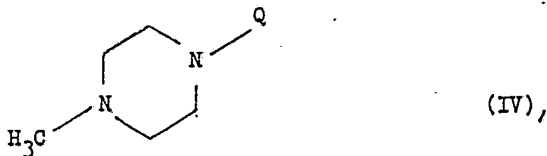
Chránič skupiny, které jsou odštěpitelné za alkalických podmínek, se obecně hydrolyzují zředěným vodným louhem při teplotě 0 °C až +30 °C. Chlor-, brom a jodacetylové chránič skupiny se mohou odštěpovat působením thiomocoviny v kyselém, neutrálním nebo alkalickém prostředí při teplotě asi 0 °C až +30 °C.

Výroba solí a hydrátů sloučenin obecného vzorce I, popřípadě hydrátů těchto solí postupem podle vynálezu se může provádět tak, že se nechá reagovat například karboxylová kyselina obecného vzorce I s ekvimolárním množstvím žádané báze, účelně v rozpouštědle, jako ve vodě, nebo v organickém rozpouštědle, jako v ethanolu, methanolu, acetonu apod. Odpovídajícím způsobem se provádí tvorba solí adicí organické nebo anorganické kyseliny. Teplota při tvorbě solí není kritickou podmínkou a zpravidla se pracuje při teplotě místnosti, i když lze pracovat i při teplotách, které jsou mírně nad nebo mírně pod teplotou místnosti, asi v rozmezí od 0 °C do +50 °C.

Příprava hydrátů se uskutečňuje většinou automaticky v souvislosti s výrobním postupem nebo jako důsledek hygroskopických vlastností zprvu bezvodého produktu. Jde-li o záměrnou přípravu hydrátu, může se zcela nebo částečně bezvodý produkt (karboxylová kyselina vzorce I nebo některá z jejích solí) vystavit vlhké atmosféře, například při teplotě v rozmezí od asi +10 °C do +40 °C.

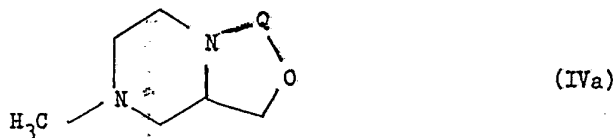
Následující reakční schémata blíže objasňují přípravu sloučenin podle vynálezů.

Sloučeniny obecného vzorce IV, které se používají jako výchozí látky, jsou představovány substituovanými deriváty piperazinu obecného vzorce IV



ve kterém piperazinové jádro může být substituováno jednou nebo několika alkylovými skupinami s 1 až 8 atomy uhlíku, výhodně alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku.

Místo těchto substituovaných derivátů piperazinu obecného vzorce IV se mohou používat také substituované piperaziny obecného vzorce IVa



V následujících schématech představuje substituent R' snadno odštěpitelnou chránič skupinu aminoskupiny, jako například terc.butoxykarbonylovou skupinu; R, R¹ a R² mají shora uvedený význam. Reaktivní skupiny jsou výhodně chráněny; tak například mohou být aminoskupiny chráněny skupinami, které jsou snadno odštěpitelné v chemii peptidů, například alkoxykarbonylovými skupinami, jako terc.butoxykarbonylovou skupinou atd.; substituovanými alkylními

lovými skupinami, například monochlormethylkarbonylovými skupinami, substituovanými aralkyloxykarbonylovými skupinami, například p-nitrobenzyloxykarbonylovými skupinami, nebo aralkylovými skupinami; například trifenylmethylovou skupinou.

Výhodnými chránicími skupinami jsou terc.butoxykarbonylová skupina (terc.BOC) nebo trifenylmethylová skupina.

Chránicími skupinami karboxylové funkce jsou například esterové formy, které se mohou ze mírných podmínek převádět na volné karboxylové skupiny. Jako příklady takovýchto skupin lze uvést například terc.butylovou skupinu, p-nitrobenzylovou skupinu, benzhydrylovou skupinu, allylovou skupinu atd. Použitelnými jsou rovněž trimethylsilyl esterové skupiny.

Sloučeniny obecných vzorců X, tj. výchozí látky ve schématech I a II, jsou známy a mohou se připravovat běžnými postupy; některé z těchto sloučenin jsou běžné na trhu, jako například 7-aminocefalosporanová kyselina. /Srov. Gordon, E. M., a Sykes, R. B. v "Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics", sv. 1, Morin, R. B. a Gorman, M., nakladatelství Academic Press: New York, 1982; kapitola 3, jakož i citace literatury, které se tam uvádějí; a Poneford, R. J. a další v "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics, Proceedings of the Third International Symposium, Brown A. G. a Roberts S. M., nakladatelství: Royal Society of Chemistry, Burlington House: London, 1985; kapitola 3 a v ní citovaná literatura/.

Schéma I

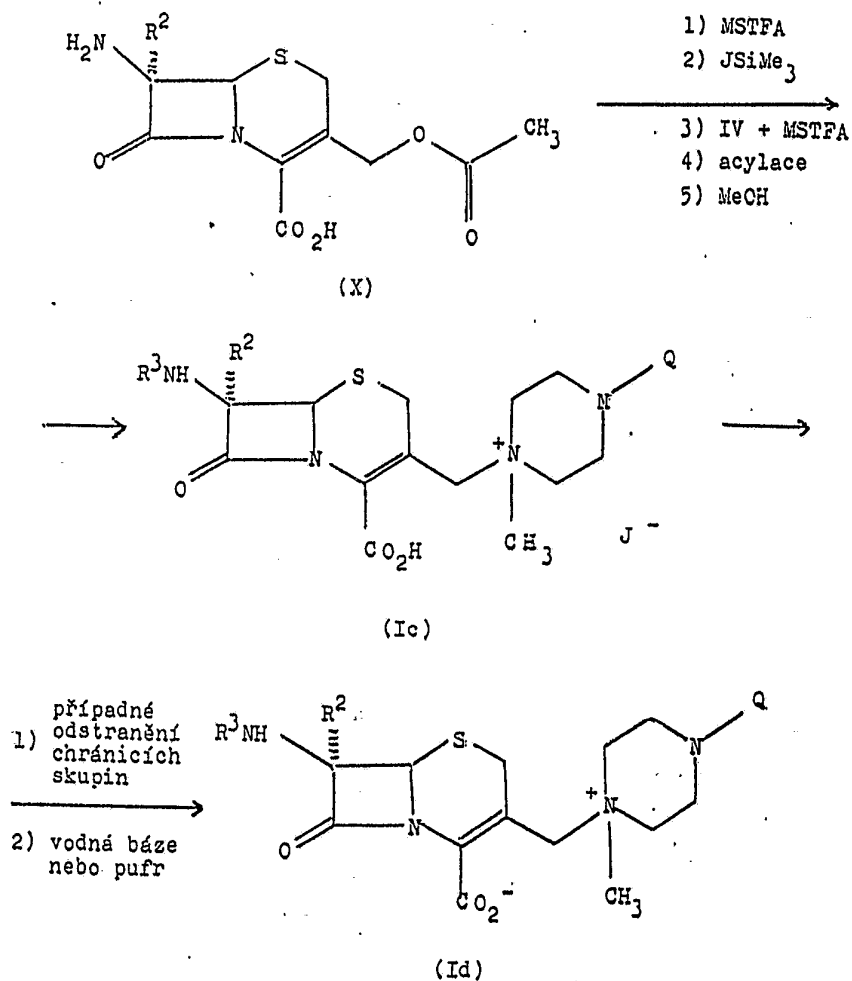
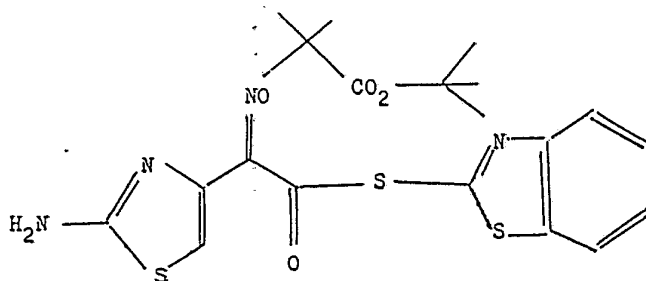


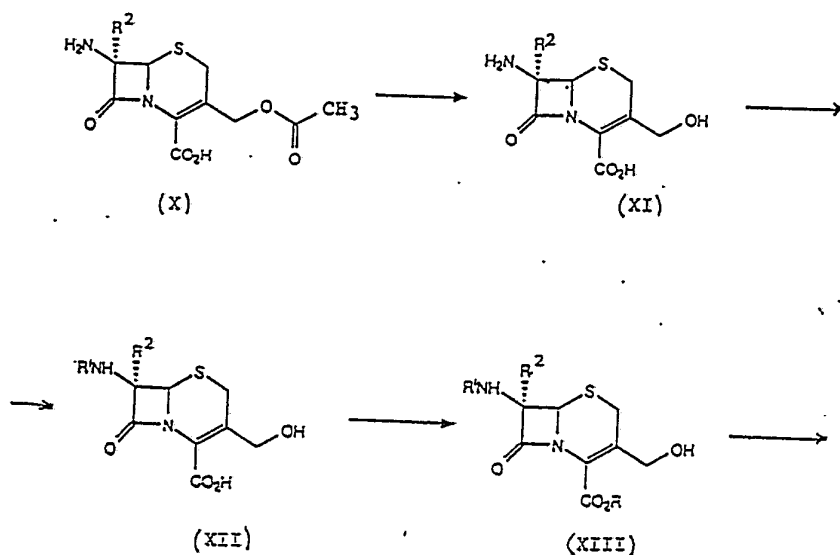
Schéma I:

Výchozí sloučeniny obecného vzorce X se nejdříve chrání, a to reakcí s trimethylsilylačním činidlem, jako s MSTFA, v inertním rozpouštědle, jako v acetonitrilu, za bezvodých podmínek při teplotě místnosti po dobu asi 10 minut až 2 hodin, výhodně asi 30 minut. Po přidání jodtrimethylsilanu se nechá jodtrimethylsilan působit asi 15 minut až 3 hodiny, výhodně asi 30 minut, při teplotě místnosti. Potom se přidá nepatrné množství tetrahydrofuranu čímž se rozloží zbytkové množství jodtrimethylsilanu. Následuje kvarternisační stupeň, který se provádí přidáním chráněného derivátu piperazinu vzorce IV (přípraveného ze sloučeniny vzorce IV působením trimethylsilylačního činidla, jako například MSTFA ve vhodném rozpouštědle, jako v acetonitrilu). Kvarternisační reakce probíhá po dobu asi 30 minut až 24 hodin, výhodně po dobu 2 až 4 hodin, zejména při teplotě místnosti. Potom se k reakční směsi přidá acylační činidlo, tj. aktivní forma karboxylové kyseliny, například thioester, jako například sloučenina vzorce



Reakční směs se míchá po dobu asi 2 až 24 hodin. Směs se potom odpaří za sníženého tlaku k suchu a zbytek se rozpouští v acetonitrilu. Přidáním methanolu se trimethylsilylové chránicí skupiny solvolyticky odštěpí a vyloučí se kvarterní jodid vzorce Ic. Případné další chránicí skupiny, jako například v substituentu R^3 , se odstraní o sobě známými metodami. Tak se odštěpí například terc.butylesterová skupina působením směsi trifluoroctové kyseliny a anisolu. Sloučeniny obecného vzorce Id se získají reakcí sloučeniny obecného vzorce Ic s vodnou bází nebo pufrům, například reakcí s hydrogenuhličitanem sodným nebo reakcí s natriumfosfátovým pufrům.

Schéma II



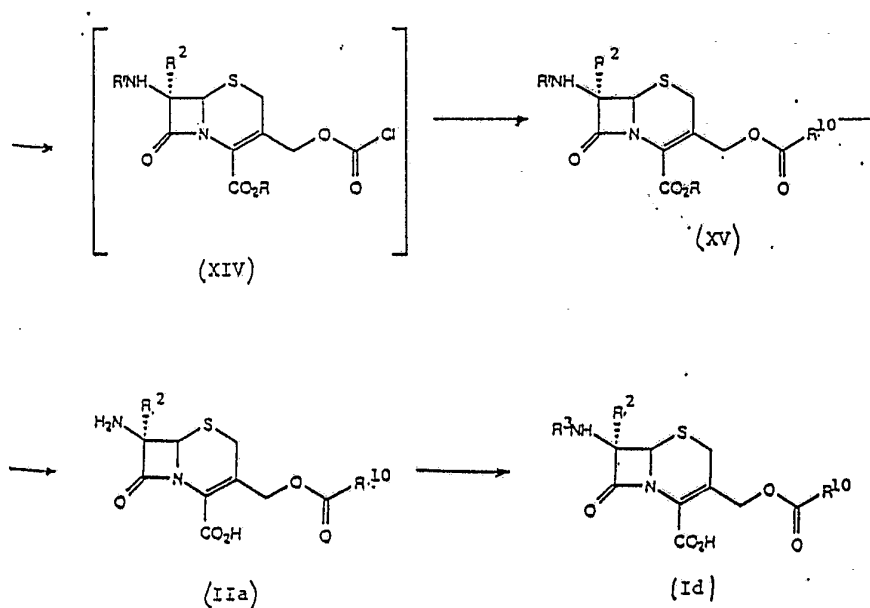


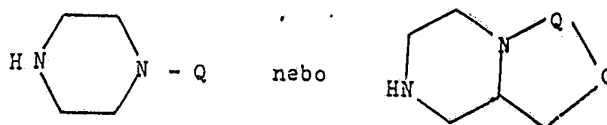
Schéma II:

Přeměna sloučenin vzorce C na sloučeniny vzorce XIII:

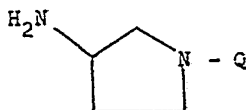
Sloučenina vzorce X se za kontrolovaných podmínek při teplotě -5°C až $+5^{\circ}\text{C}$ hydrolyzuje působením vodného roztoku hydroxidu sodného na sloučeninu vzorce XI. Sloučenina vzorce XI se neizoluje, nýbrž se uvádí v další reakci, přičemž se zavádí snadno odštěpitelná ochranná skupina aminoskupiny R'. Tak například skýtá reakce s di-terc.butyldikarbonátem v průběhu asi 1 až 4 dnů sloučeninu vzorce XII, ve kterém R' znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu. Po esterifikaci prováděné o sobě známým způsobem se získá sloučenina vzorce XIII, ve kterém R znamená ochrannou skupinu, která je snadno odštěpitelná za mírných podmínek. Tak například se získá reakcí sloučeniny vzorce XII s difenyldiazomethanem sloučenina vzorce XIII, ve kterém R znamená difenylmethylovou skupinu.

Přeměna sloučeniny vzorce XIII na sloučeninu vzorce XV:

Sloučenina vzorce XIII se uvádí v reakci s fosgenem v přítomnosti báze, jako N,N-diisopropylethylaminu nebo triethylaminu, v inertním rozpouštědle, jako v methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě od asi 0°C až do asi 30°C , přičemž se jako meziprodukt získá chlorformiát-ester vzorce XIV, který se neizoluje, nýbrž se používá in situ pro další reakční stupeň. Získaný meziprodukt vzorce XIV se uvádí v reakci se substituovaným derivátem piperazinu obecného vzorce



nebo se substituovaným pyrrolidinaminem obecného vzorce



nebo se substituovaným pyrrolidinylmethylaminem obecného vzorce



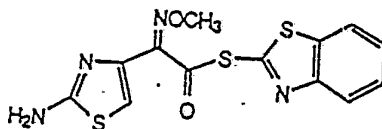
příčemž piperazinová nebo pyrrolidinová jádra mohou být popřípadě substituována jednou nebo několika nižšími alkylovými skupinami, a příčemž Q znamená chinolinylovou nebo naftyridinylovou skupinu, kde karboxyskupiny jsou výhodně chráněny formou esteru, například ve formě p-nitrobenzylesteru. Takto se získá karbamát vzorce XV. Karboxyskupiny v substituentu Q se mohou libovolně chránit ve formě dimethylsilylesteru; dále se mohou aminofunkce na piperazinovém kruhu, pyrrolidinaminu popřípadě pyrrolidinylmethylaminu trimethylsilylovat před reakcí se sloučeninami vzorce XIV.

Přeměna sloučenin vzorce XV na sloučeniny vzorce IIa;

R' , R a další chránicí skupiny v substituentu R^{10} se poté odstraňují obvyklými metodami. Vždy podle povahy různých skupin může být pro odštěpení chránicích skupin zapotřebí více než jedna reakce. Tak například, jestliže R znamená difenylmethylovou skupinu a R' znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu, odstraňují se tyto skupiny reakcí se směsí trifluoroctové kyseliny a anisolu při asi 0 °C až do asi teploty místnosti v rozpouštědle, jako v methylenchloridu nebo chloroformu. Jestliže R^{10} obsahuje například p-nitrobenzylesterovou skupinu, může se tato skupina odstranit hydrogenolýzou v odděleném stupni, výhodně před odstraněním R a R' .

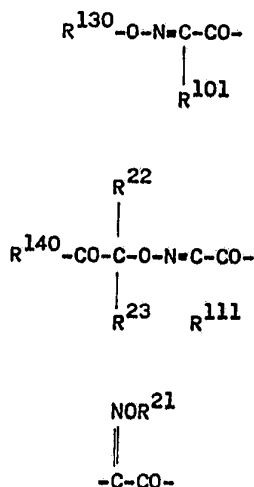
Přeměna sloučenin vzorce IIa na sloučeniny vzorce Id:

V poslednímu stupni reakčního schématu IV se acyluje aminoskupina sloučeniny vzorce IIa reakcí s aktivovanou karboxylovou kyselinou o sobě známými metodami (zavedení R^3 , tzn. za vzniku sloučeniny vzorce Id). Tak například se uvádí v reakci acylační činidlo, jako například chlorid kyseliny nebo thioester, například sloučenina vzorce



za použití vhodného rozpouštědla, jako vodného acetonu nebo vodného tetrahydrofuranu, se sloučeninou vzorce IIa v přítomnosti báze, jako hydrogenuhlíčitanu sodného nebo triethylaminu. Reakce se provádí při teplotě mezi asi 0 °C až asi 30 °C po dobu 2 až 24 hodin. Jestliže se R^3 zavádí za použití chránicích skupin, odstraní se tyto chránicí skupiny v dalším stupni o sobě známým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I se skupinami



se vyskytují výhodně jako syn-formy. Takovéto syn-formy se mohou získat použitím výchozích látek, ve kterých je tato syn-forma již přítomna. Získanou směs syn/anti-formy sloučeniny vzorce I lze libovolně obvyklým způsobem rozdělit na odpovídající syn- a anti-formy, například překrystalováním nebo chromatografickými metodami za použití vhodného rozpouštědla po případě směsi rozpouštědel.

Sloučeniny vzorce I jakož i odpovídající soli popřípadě hydráty těchto sloučenin jsou antibioticky, zejména baktericidně účinné. Tyto látky se mohou používat jako prostředky k léčení bakteriálních infekcí (včetně infekcí močových a dýchacích cest) u savců, například psů, koček, koní atd., jakož i u lidí. Tyto cefalosporiny účinné proti širokému spektru jak gramnegativních, tak i gram pozitivních bakterií.

Účinnost sloučenin podle vynálezu proti celé řadě gram pozitivních a gram negativních mikroorganismů, vyjádřená jako minimální inhibiční koncentrace v mikrogram/ml a zjištěná pomocí metody zředovací řady (v kapalném prostředí) je při testech prováděných in vitro následující:

Sloučenina A: /6R-/6d, 7β(Z)//-1-/7-///((2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okta-2-en-3-yl/methyl/-4-/3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolilyl/1-methylpiperaziniumjodid

Sloučenina B: (6R-trans)-4-/3-karboxy-1-(2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolín-7-yl/-1-//2-karboxy-8-oxo-7-/(fenoxyacetyl)amino/-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/-okt-2-en-3-yl/methyl/-1-methylpiperaziniumjodid

Sloučenina C: /6R-/6d, 7β(Z)//-1-/7-///((2-amino-4-thiazolyl)/1-karboxy-1-methyl)ethoxy/imino/acetyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/methyl/-4-/3-karboxy-1-(2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolín-7-yl/-1-methylpiperaziniumhydroxid (vnitřní sůl) ve formě monosodné soli

Sloučenina D: /6R-/6d, 7β(Z)//-1-/7-///((2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/-okt-2-en-3-yl/methyl/-4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-methylpiperaziniumjodid

Sloučenina E: (6R-trans)-4-/3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-chinolinyl/-

-1-//2-karboxy-7-(formylamino)-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/-
methyl/-1-methylpiperaziniumtrifluoracetát

T a b u l k a 1

Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{g/ml}$), stanovené metodou zředovací řady v kapalném prostředí in vitro

mikroorganismus	s l o u č e n i n y				
	A	B	C	D	E
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5
<i>E. coli</i> TEM 1	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5
<i>E. cloacae</i> 5699	0,5	0,5	0,5	1	0,5
<i>E. cloacae</i> P99	0,5	0,5	2	1	0,5
<i>S. marcescens</i> 1071	0,5	0,5	0,5	0,5	1
<i>P. aeruginosa</i> 8710	8	8	8	8	8
<i>P. aeruginosa</i> 18 S/H	8	4	8	32	8
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	64	32	32	32	32
<i>S. pneumoniae</i> 6301	0,063	0,25	1	0,063	1
<i>S. aureus</i> 10598	2	0,5	8	2	0,5
<i>S. aureus</i> 95	4	1	4	4	1
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	4	0,5	4	4	0,5

Účinnost sloučenin podle výňatky proti celé řadě gram pozitivních a gram negativních mikroorganismů vyjádřená jako minimální inhibiční koncentrace v mikrogram/ml a stanovená za použití metody zředovací řady (na agaru) při testech in vitro je následující:

Sloučenina F: /6R-/6 β , 7 β (Z)//-7-//(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-3-///4-
-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-1-piperazinyl/kar-
bonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylová kyselina ve formě dvojsodné soli

Sloučenina G: /6R-/6 β , 7 β (Z)//-7-//(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-3-///4-
-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-1-piperazinyl/
karbonyl/oxy/-methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylová
kyselina ve formě dvojsodné soli

T a b u l k a 2

Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{g/ml}$), stanovené metodou zředovací řady na agaru in vitro

mikroorganismus	s l o u č e n i n y	
	F	G
<i>E. coli</i> 257	0,25	0,0625
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,25	0,0625

pokračování tabulky 2

mikroorganismus	s l o u č e n i n y	
	F	G
<i>E. coli</i> TEM-1	0,25	0,0625
<i>Cit. freundii</i> BS-16	0,5	0,125
<i>K. pneumoniae</i> A	0,5	0,0625
<i>Enter. cloacae</i> 5699	0,5	0,125
<i>Enter. cloacae</i> P99	0,5	0,0313
<i>Ser. marcescens</i> SM	0,25	0,125
<i>Ser. marcescens</i> 1071	0,5	0,25
<i>Prot. vulgaris</i> ATCC 6380	0,0625	0,0625
<i>Prot. vulgaris</i> 1028 BC	0,125	0,0625
<i>Prot. mirabilis</i> 90	0,25	0,25
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	8	1
<i>Ps. aeruginosa</i> 5712	16	4
<i>Ps. aeruginosa</i> 8780	4	2
<i>Ps. aeruginosa</i> 765	8	1
<i>Ps. aeruginosa</i> 18SH	4	1
<i>Staph. aureus</i> Smith	1	0,5
<i>Staph. aureus</i> ATCC 29213	2	1
<i>Staph. aureus</i> 10598	2	1
<i>Staph. aureus</i> 67	4	2
<i>Staph. aureus</i> 753	4	1
<i>Str. pneumoniae</i> 6301	0,0157	0,0157
<i>Str. Pyogenes</i> 4	0,0157	0,0157
<i>Str. faecalis</i> ATCC 29212	0,5	0,25

Při léčení bakteriální infekce u savce lze sloučeninu podle vynálezu používat v denní dávce od asi 5 do asi 500 mg/kg výhodně od asi 10 do 100 mg/kg, zejména od asi 10 do 55 mg/kg. Pro nové cefalosporiny podle vynálezu jsou rovněž použitelné veškeré způsoby aplikace, které dosud přicházely v úvahu při terapii peniciliny a cefalosporiny. Aplikační formy jsou tudíž například intravenózní, intramuskulární a enterální, například ve formě čípků.

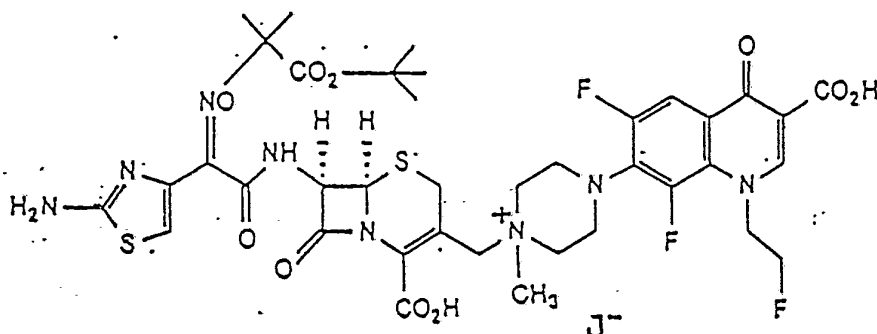
Sloučeniny podle vynálezu se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují tyto sloučeniny nebo jejich soli ve směsi s farmaceutickým, organickým nebo anorganickým inertním nosným materiálem vhodným pro enterální nebo parenterální aplikaci, jako je například voda, želatina, arabská guma, laktóza, škrob, hořečnatá sůl kyseliny stearové, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vazelina atd. Farmaceutické přípravky mohou být v pevné formě, například ve formě tablet, dražé, čípků, kapslí nebo v kapalně formě, například ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Tyto přípravky se popřípadě sterilizují a popřípadě obsahují pomocné látky, jako jsou konzervační prostředky, stabilizátory, emulzory nebo emulgátory, soli ke změně osmotického tlaku, anestetika nebo pufrý. Uvedené přípravky mohou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné lát-

ky. Karboxylové kyseliny vzorce I a jejich soli popřípadě hydráty se používají výhodně k parenterální aplikaci a pro tento účel se výhodně připravují ve formě lyofilizátu nebo suchého prášku k ředění obvyklými prostředky jako je voda a izotonický roztok chloridu sodného, pomocná rozpouštědla, jako je propylenglykol. Pro enterální aplikaci přicházejí, v úvahu také snadno hydrolyzovatelné estery vzorce I.

Následující příklady vynález blíže objasňují, jeho rozsah však v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

- a) Výroba /6R-/6 α , 7 β (Z)//-1-/7-/(2-amino-4-thiazolyl)//1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethylethoxy)-2-oxoethoxy/imino/acetyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/methyl/-4-/3-karboxy-2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-7-yl/-1-methylpiperazinium-jodidu



V atmosféře argonu se míchá směs 272 mg (1 mmol) 7-aminocefalosporanové kyseliny; 0,67 ml (3,6 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu a 3 ml absolutního acetonitrilu po dobu 30 minut. Po přidání 0,25 ml (1,75 mmol) jedrimethylsilanu se směs míchá dalších 30 minut. Poté se směs ochladí a přidá se k ní 0,14 ml (1,75 mmol) bezvodého tetrahydrofuranu. Po 10 minutách se přidá roztok 277 mg (0,75 mmol) 6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny; 0,17 ml (0,9 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu a 3 ml absolutního acetonitrilu. Reakční směs se míchá další 2,5 hodiny při teplotě místnosti a poté se k ní přidá 478 mg (1 mmol) 1,1-dimethyl-ethylesteru 2-///1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-/(2-benzothiazolyl)thio/-2-oxoethyliden/amino/oxy/-methylpropanové kyseliny a 4 ml absolutního acetonitrilu a směs se míchá po dobu 12 hodin. Nepatrné množství nerozpustného materiálu se odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku k suchu. Zbýlý olej se rozpustí ve 4 ml acetonitrilu a po ochlazení ledem se k získanému roztoku přidá 0,16 ml methanolu. Směs se míchá 1 minutu; 2 minuty se ponechá v klidu a získaná sraženina se odfiltruje. Sraženina se třikrát promyje vždy 3 ml acetonitrilu a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 530 mg sloučeniny uvedené v názvu.

NMR spektrum (perdeuterovaná dimethylsulfoxid): hodnoty

1,35 (s; 12H; t-Bu a CH₃); 1,40 (s; 3H; CH₃); 3,12 (s; 3H; NCH₃); 3,40 - 3,86 (m; 9H; 4 x NCH₂ a CH skupiny SCH₂); 3,96 (d; 1H; J gem = 16 Hz; CH skupiny SCH₂); 4,40 - 4,66 (AB; 2H; J gem = 13 Hz, SCH₂); 4,62 - 5,06 (m; 4H; NCH₂CH₂F); 5,26 (d; 1H; J = 5 Hz; CH); 5,93 (dd; 1H, J = 5 a 7 Hz; CH); 6,68 (s; 1H; Ar); 7,25 (s; 2H; NH₂); 7,92 (d; 1H; J = 12 Hz; Ar); 8,88 (s; 1H; =CH-); 9,44 (d; 1H; J = 7 Hz; NH).

Stejným způsobem se mohou vyrobit následující sloučeniny:

- b) /6R-trans/-4-/3-karboxy-1-(2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-7-yl/-1-//2-karboxy-8-oxo-7-/(fenoxyacetyl)amino/-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/methyl/-

-1-methylpiperaziniumjodid

NMR spektrum (perdeuterovalý dimethylsulfoxid) hodnoty :

3,15 (s, 3H, NCH₃), 3,45 - 3,85 (m, 9H; 4 x NCH₂ a CH skupiny SCH₂), 3,95 (d, 1H, J gem = 16,5 Hz; CH skupiny SCH₂), 4,39 a 4,77 (AB, 2H; J gem = 13 Hz, NCH₂), 4,61 a 4,64 (AB, 2H; J gem = 15 Hz; OCH₂CO), 4,83 - 5,07 (m, 4H; NCH₂CH₂F), 5,24 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,82 (dd, 1H, J = 5 a 7 Hz; CH), 6,95 (d, 2H, J = 8 Hz, Ar), 6,97 (t, 1H, J = 8 Hz, Ar), 7,29 (t, 2H; J = 8 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 12 Hz, Ar), 8,91 (s, 1H, =CH-), 9,18 (d, 1H, J = 7 Hz, NH).

IČ spektrum (technika KBr): 3400, 1788, 1728, 1700, 1612 cm⁻¹.

Hmotové spektrum: m/z 716 (kationt).

c) /6R-6 δ , 7 β (Z)//-1-//7-//(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/methyl/-4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-methylpiperaziniumjodid

NMR spektrum (perdeuterovalý dimethylsulfoxid) hodnoty :

1,45 (široký t, 3H; CH₃ skupiny NEt), 3,15 (s, 3H; NCH₃), 3,50 - 3,95 (m, 9H; 4 x NCH₂ a CH skupiny SCH₂), 3,85 (s, 3H; OCH₃), 3,99 (d, 1H, J gem = 16,5 Hz; CH skupiny SCH₂), 4,43 a 4,70 (AB, 2H; J gem = 14 Hz, NCH₂), 4,61 (široký q, 2H, CH₂ skupiny NEt), 5,31 (d, 1H, J = 5 Hz; CH), 5,94 (dd, 1H; J = 5 a 8 Hz; CH), 6,76 (s, 1H; Ar), 7,30 (široký s, 2H; NH₂), 7,31 (d, 1H, J = 6,5 Hz; Ar), 8,03 (d, 1H, J = 12,5 Hz, Ar), 9,03 (s, 1H, =CH-), 9,68 (d, 1H, J = 8 Hz; NH).

IČ spektrum (technika KBr): 1785, 1720, 1680, 1628 cm⁻¹.

Hmotové spektrum: m/z = 729 (kationt).

d) /6R-6 δ , 7 β (Z)//-1-//7-//(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/methyl/-4-(3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-methylpiperaziniumjodid

NMR spektrum (perdeuterovalý dimethylsulfoxid) hodnoty :

3,15 (s, 3H; NCH₃), 3,50 - 3,90 (m, 9H; 4 x NCH₂ a CH skupiny SCH₂), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (d, 1H; J gem = 17 Hz; CH skupiny SCH₂), 4,42 a 4,73 (AB, 2H; J gem = 14 Hz, NCH₂), 4,85 - 5,10 (m, 4H; NCH₂CH₂F), 5,29 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,93 (dd, 1H, J = 5 a 7 Hz, CH), 6,86 (s, 1H; Ar), 7,24 (s, 2H; NH₂), 7,98 (d, 1H, J = 12 Hz; Ar), 8,94 (s, 1H, =CH-), 9,67 (d, 1H; J = 7 Hz, NH).

IČ spektrum (technika KBr): 3420, 1775, 1720, 1675, 1616 cm⁻¹.

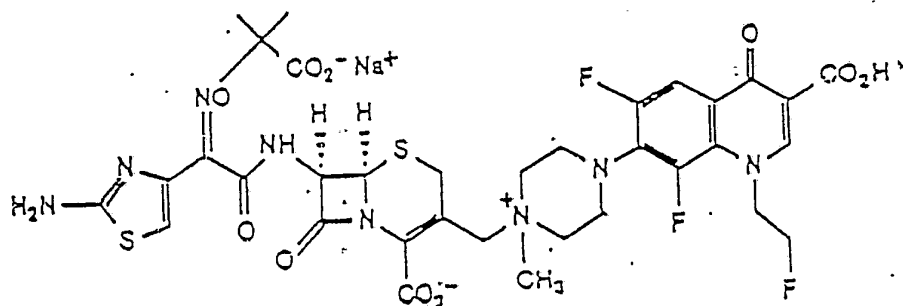
e) (6R-trans)-4-3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-chinolinyl/-1-//2-(1,1-dimethylethoxy)karbonyl-7-(formylamino)-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/-methyl/-1-methylpiperaziniumjodid

IČ spektrum (technika KBr): 3440, 1785, 1720, 1610 cm⁻¹.

Hmotové spektrum: m/z = 666 (kationt).

P ř í k l a d 2

Syntéza monosodné soli vnitřní soli /6R-6 δ , 7 β (Z)//-1-//7-//(2-amino-4-thiazolyl)/1-(1-karboxy-1-methyl)ethoxy/imino/acetyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/methyl/-4-3-karboxy-1-(2-fluorethyl)-6,8-difluoroxidu



Roztok 102 mg sloučeniny vyrobené podle příkladu 1 v 0,4 ml anisolu, 1,5 ml methylenchloridu a 1,5 ml trifluoroctové kyseliny se ponechá v klidu 12 hodin při teplotě 0 °C. Po filtraci, odpaření k suchu za sníženého tlaku, po přidání methylenchloridu a opětovném odpaření k suchu se zbytek rozetře s etherem, přičemž se získá pevná látka. Pevná látka se rozpustí ve vodném natriumfosfátovém pufru o pH 7 a čistí se vysokotlakou kapalinovou chromatografií s reverzní fází.

NMR spektrum (perdeuterovaný dimethylsulfoxid): hodnoty δ

1,37 (s; 3H; CH₃), 1,44 (s; 3H; CH₃), 3,10 (s; 3H; NCH₃), 3,39 a 3,88 (AB; 2H; J gem = 16,5 Hz; SCH₂), 3,40 - 3,70 (m; 8H; 4 x NCH₂), 4,12 a 5,17 (AB; 2H; J gem = 12,5 Hz, NCH₂), 4,62 - 4,94 (m, 4H; NCH₂CH₂F), 5,15 (d; 1H; J = 5 Hz; CH), 5,73 (d; 1H; J = 5 Hz, CH), 6,74 (s; 1H; Ar), 7,83 (d; 1H; J = 12 Hz; Ar), 8,47 (široký s, 1H; =CH-).

IČ spektrum (technika KBr): 3400, 1772; 1618; 1595 cm⁻¹.

Hmotové spektrum: m/z = 859 (M + H)⁺.

Stejným způsobem se může vyrobit:

(6R-trans)-4-/3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-chinolinyl/-1-//2-karboxy-7-(formylamino)-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl/methyl/-1-methyl-piperaziniumtrifluoracetát

NMR spektrum (perdeuterovaný dimethylsulfoxid): hodnoty δ

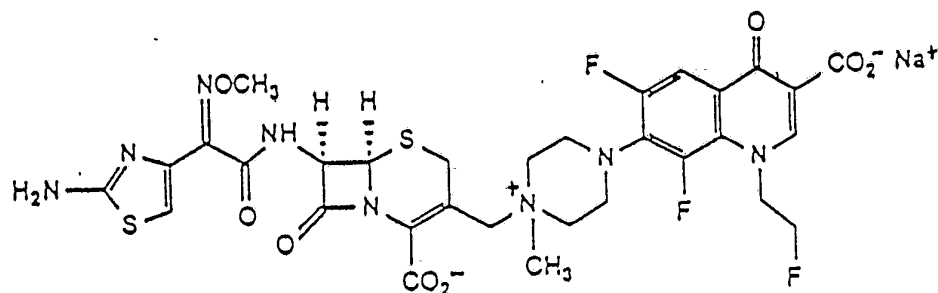
3,14 (s, 3H; NCH₃), 3,50 - 3,85 (m; 9H; 4 x NCH₂ a CH skupiny SCH₂), 3,95 (d; 1H, J gem = 16,5 Hz; CH skupiny SCH₂), 4,35 (d; 1H; J gem = 13 Hz; CH skupiny NCH₂), 4,82 - 5,05 (m; 5H; NCH₂CH₂F a CH skupiny NCH₂), 5,23 (d; 1H, J = 5 Hz; CH), 5,84 (dd; 1H; J = 5 a 7 Hz; CH), 7,96 (d; 1H; J = 13 Hz; Ar), 8,17 (s, 1H, NCHO), 8,92 (s, 1H; =CH-); 9,11 (d; 1H; J = 7 Hz, NH).

IČ spektrum (technika KBr): 3400, 1780; 1720; 1685 cm⁻¹.

Hmotové spektrum: m/z = 610 (kationt).

P ř í k l a d 3

Výroba monosodné soli vnitřní soli 6R-/6S; 7R(Z)-1-/7-///((2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)-acetyl/amino/-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-yl/methyl/-4-/3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl/-1-methylpiperaziniumhydroxidu



Suspenze 900 mg sloučeniny vyrobené podle příkladu 1d) ve vodě se neutralizuje 0,1 N vodným roztokem hydroxidu sodného a získaný roztok se vysuší vymrazením. Zbytek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií s reverzní fází C_{18} na koloně Waters-Prep-500A; za použití směsi vody acetonitrilu s gradientem 0 až 40 % jako elučního činidla. Odpařením a vymrazením příslušných frakcí se získá 344 mg sloučeniny uvedené v názvu.

NMR spektrum (perdeuterovaný dimethylsulfoxid): hodnoty δ

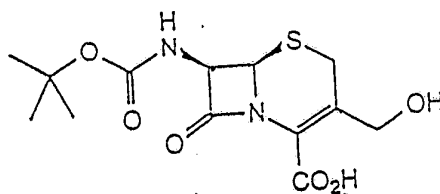
3,10 (s; 3H; NCH_3); 3,40 - 3,76 (m; 9H; 4 x NCH_2 a CH skupiny SCH_2); 3,84 (d, 1H, $J = 16$ Hz; CH skupiny SCH_2); 3,84 (s; 3H; OCH_3); 4,10 a 5,19 (AB, 2H, $J_{gem} = 14$ Hz); 4,70 - 4,94 (m; 4H; NCH_2CH_2F); 5,13 (d, 1H; $J = 5$ Hz; CH); 5,65 (dd, 1H; $J = 5$ a 7 Hz, CH); 6,74 (s, 1H, Ar); 7,23 (s; 2H; NH_2); 7,82 (d; 1H, $J = 12$ Hz; Ar); 8,55 (s, 1H, =CH-); 9,58 (d, 1H, $J = 7$ Hz, NH).

IČ spektrum (technika KBr): 3410; 1772; 1665; 1618 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: $m/z = 787$ ($M + H$)⁺.

P ř í k l a d 4

Výroba (6R-trans)-3-hydroxymethyl-7-//((1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

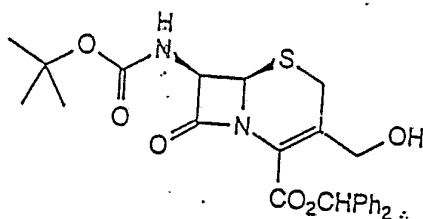


Roztok 19,2 g (0,48 mol) hydroxidu sodného ve 240 ml vody se ochladí za míchání na teplotu $-5^{\circ}C$ v lázni tvořené pevným oxidem uhličitým a acetonem a poté se k němu najednou přidá 54,4 g (0,20 mol) 7-aminocefalosporánové kyseliny. Reakční teplota na hodnotě -5 až $0^{\circ}C$ se udržuje pomocí chladicí lázně, která se buď zvedá nebo spustí a to až do okamžiku, kdy zmizí počáteční reakční teplo. Chladicí lázeň se potom nahradí ledovou lázní a směs se míchá při teplotě 0 až $5^{\circ}C$ po zbývajícím čase z celkových 30 minut. Hodnota pH se upraví přidáním asi 2 ml 6N vodného roztoku chlorovodíkové kyseliny na hodnotu 9 až 9,5. Potom se ke směsi přidá 700 ml dioxanu, poté roztok 87,5 g (0,40 mol) di-terc.butyldikarbonátu ve 200 ml dioxanu. Po přidání 33,6 g (0,40 mol) hydrogenuhličitanu sodného se směs míchá po dobu 70 hodin. Pak se přidá 750 ml ethylacetátu; fáze se oddělí a organická fáze se dvakrát extrahuje vždy 125 ml vody. Spojené vodné roztoky se dvakrát promyje vždy 300 ml ethylacetátu. K vodnému roz-

taku se přidá 750 ml ethylacetátu a 80 ml 6N vodného roztoku chlorovodíkové kyseliny; přičemž hodnota pH klesne na 2,5 a vytvoří se sraženina, která se odfiltruje. Vodná fáze se oddělí a extrahuje se 300 ml ethylacetátu. Organické roztoky se spojí; promyje se 300 ml vody, vysuší se síranem sodným a zahustí se za sníženého tlaku na objem asi 100 ml. S klesajícím objemem se pozvolna vylučuje sraženina. Sraženina se odfiltruje a promyje se etherem. Produkt se vysuší za sníženého tlaku; přičemž se získá 24,1 g (36 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu. Získaná sloučenina se přímo používá pro postup popsaný v příkladu 5.

P ř í k l a d 5

Výroba difenylmethylesteru (6R-trans)-3-hydroxymethyl-7-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4;2-0]okt-2-en-karboxylové kyseliny



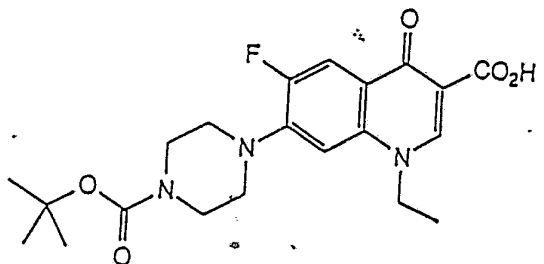
K suspenzi 44,67 g (0,135 mol) hydroxykyseliny z příkladu 4 ve 270 ml absolutního tetrahydrofuranu se za míchání přidá 32,51 g (0,167 mol) difenyldiazomethanu ve 390 ml -hexanu, a směs se potom prudce míchá 20 hodin. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se n-hexanem a vysuší se za sníženého tlaku. Získá se 45,74 g (68,2 %) sloučeniny uvedené v názvu.

¹H NMR spektrum (perdeuterovaný dimethylsulfoxid): hodnoty δ

1,41 (s, 9H); 3,59 (s, 2H); 4,22 (t; J = 6 Hz, 2H); 5,08 (d, J = 5 Hz), 5,51 (dd, J = 5 a 8 Hz, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,26 - 7,51 (m, 10 H); 8,03 (d, J = 8 Hz, 1H).

P ř í k l a d 6

Výroba 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/-1-piperaziny-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny



K suspenzi 24,0 g (0,075 mol) 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve 240 ml dioxanu se za míchání přidá 130 ml vody a 80 ml (0,080 mol) 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se zahřívá asi 30 minut na teplotu 100 °C až vznikne čirý roztok. Roztok se ochladí na 0 °C a poté se k němu přidá roztok 19,2 (0,088 mol) di-terc.butyldikarbonátu v 50 ml dioxanu. Směs se poté míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a potom při teplotě místnosti další 3 hodiny. Vzniklá sraženina se odfiltruje a suspenduje se v 520 ml 10% vodné kyseliny octové. Směs se krátce zahřeje na teplotu místnosti a poté se ochladí a zfiltruje. Odfiltrovaný produkt se vysuší za sníženého tlaku

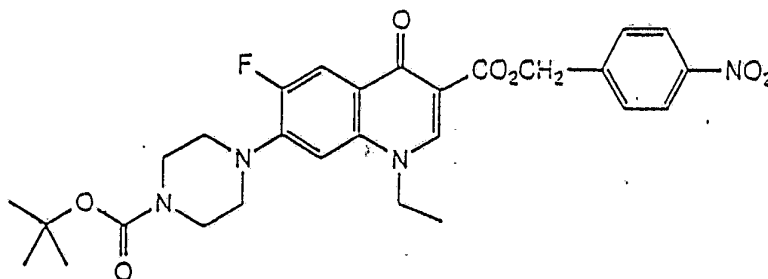
nad oxidem fosforečným; přičemž se získá 27,0 g (86 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu.

^1H NMR spektrum (dimethylsulfoxid): hodnoty

1,39 (t, 3H, $J = 7$ Hz); 1,40 (s, 9H); 3,25 (m, 4H); 3,48 (m, 4H); 4,54 (q, 2H, $J = 7$ Hz); 7,08 (d, 1H, $J_{\text{HF}} = 7,5$ Hz); 7,91 (d, 1H, $J_{\text{HF}} = 14$ Hz); 8,94 (s, 1H).

P ř í k l a d 7

Výroba (4-nitrofenyl)methylesteru 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1,1-dimethylethoxy)karbonyl-1-piperaziny/-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny



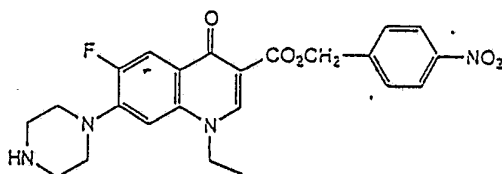
K suspenzi 1,0 g (2,4 mmol) produktu získaného podle příkladu 6 ve 40 ml vody se přidá 2,5 ml (2,5 mmol) 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs zahřívá až do úplného rozpuštění. Získaný roztok se zfiltruje a vysuší se vymražením. Získaná sodná sůl se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu; 2 hodiny se míchá s molekulovým sítem (4×10^{-10} m) a poté se k ní přidá 0,55 g (2,5 mmol) 4-nitrobenzylbromidu. Směs se míchá 3 dny. Molekulové síto se odstraní filtrací a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Poté se zbytek čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Získá se 1,0 g (77 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR spektrum (deuteriochloroform): hodnoty δ

1,46 (s, 9H); 1,52 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz); 1,57 (s, 3H); 3,17 (m, 4H); 3,62 (m, 4H); 4,18 (q, 2H, $J = 7 = 7,5$ Hz); 5,46 (s, 2H); 6,74 (d, 1H, $J_{\text{HF}} = 7$ Hz); 7,71 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 8,12 (d, 1H, $J_{\text{HF}} = 13$ Hz); 8,23 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 8,45 (s, 1H).

P ř í k l a d 8

Výroba (4-nitrofenyl)methylesteru 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-oxo-7-(1-piperaziny)-3-chinolonkarboxylové kyseliny



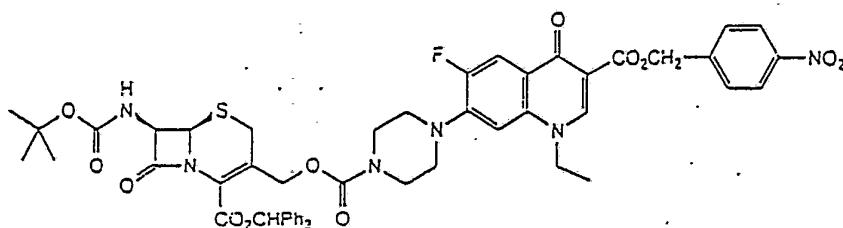
Směs 10 g (0,018 mol) esteru připraveného podle příkladu 7; 40 ml anisolu a 40 ml tri-fluoroctové kyseliny se míchá při teplotě 0 °C po dobu 3 hodin. Potom se směs odpaří za sníženého tlaku a zbytek se dvakrát roztírá vždy se 100 ml etheru. Etherický extrakt se dvakrát promyje vždy 100 ml vody a vodné kapaliny se spojí se zbytkem po shora zmíněném roztírání s etherem. Po přidání 1N vodného roztoku hydroxidu sodného až na pH 11 se produkt sedmkrát extrahuje vždy 100 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se. Získá se 7,70 g (95 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu.

¹H NMR (deuteriochloroform): hodnoty δ :

1,57 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 3,11 (m, 4H); 3,24 (m, 4H); 4,23 (q, 2H, J = 7,5 Hz); 5,51 (s, 2H); 6,78 (d, 1H, J_{HF} = 7 Hz); 7,75 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 8,15 (d, 1H, H_{HF} = 14 Hz, 8,26 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 8,49 (s, 1H).

P ř í k l a d 9

Výroba difenylmethylesteru (6R, trans)-3-///4-/1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-3-/(4-nitrofenyl)methoxy/karbonyl/-4-oxo-7-chinolinyl/-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-7-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4;2;0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



Roztok 2,00 ml (3,84 mmol) 20% fosgenu v toluenu a 68 ml absolutního methylenchloridu se ochladí pod atmosférou argonu na teplotu 3 až 4 °C a potom se k němu přidá roztok 1,71 g (3,44 mmol) difenylmethylesteru (6R-trans)-3-hydroxymethyl-7-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/-amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4;2;0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (příklad 5) ve 30 ml methylenchloridu jakož i 0,66 ml (3,85 mmol) N,N-diisopropylethylaminu a 5 ml methylenchloridu. Směs se míchá 15 minut za chlazení a potom 2 hodiny při teplotě místnosti. Získaný roztok se přidá k roztoku 1,88 g (4,14 mmol) (4-nitrofenyl)methylesteru 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny (příklad 8); 0,71 ml (4,15 mmol) N,N-diisopropylethylaminu a 68 ml methylenchloridu. Po 2 1/2 až 3 hodinách míchání v atmosféře argonu se roztok odpaří za sníženého tlaku až na objem asi 20 ml a zbytek se přenesse za účelem chromatografického čištění za tlaku na kolonu silikagelu 5,0 x 14 cm. Kolona se vymývá nejdříve 20 ml methylenchloridu a potom ethylacetátem, přičemž se odebírají frakce o objemu 20 až 25 ml. Frakce 26 až 30 obsahují čistý produkt a proto se spojí a odpaří se za sníženého tlaku k suchu. Získá se 0,716 g zbytku. Frakce 31 až 55 se znovu chromatografují a přidavně získaný čistý produkt se spojí se shora uvedeným zbytkem; přičemž se získá 1,12 g (33,5 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu.

IČ spektrum (technika KBr): 1789, 1712, 1622 cm⁻¹.

Elementární analýza:

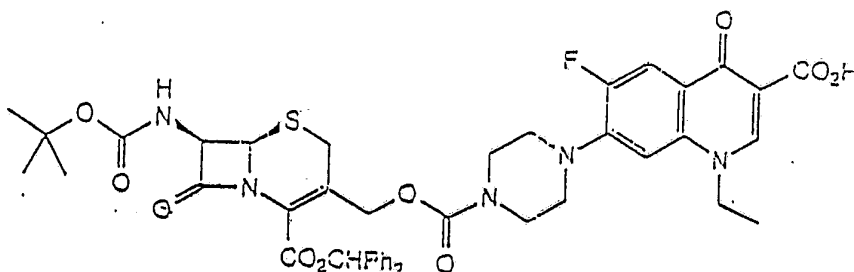
pro C₅₀H₄₉N₆O₁₂F₅

vypočteno 61,47 % C; 5,06 % H; 8,60 % N; 3,28 % S; 1,94 % F;

nalezeno 61,23 % C; 5,03 % H; 8,50 % N; 3,35 % S; 1,65 % F.

P ř í k l a d 10

Výroba difenylmethylesteru (6R; trans)-3-////4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl/-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-7-//(1,1-dimethylethoxy/karbonyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

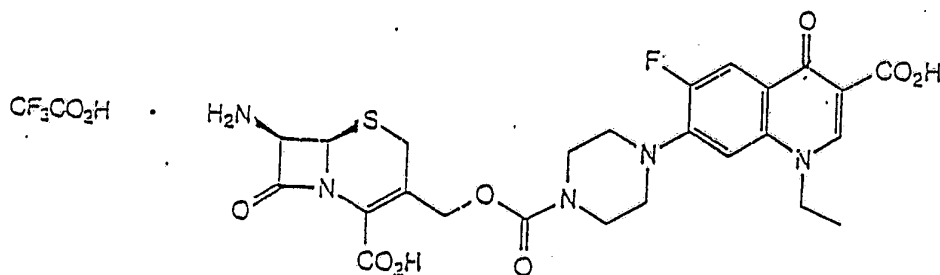


Směs 1,125 g (1,15 mmol) p-nitrobenzylesteru, který byl získán podle příkladu 9, 1,54 g 10% paladia na uhlí jako katalyzátoru a 115 ml absolutního tetrahydrofuranu (destilovaného z natriumbenzofenonketylu) se míchá v atmosféře vodíku při atmosférickém tlaku po dobu asi 3 hodin. Potom se katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na koloně silikagelu 2,2 x 11 cm za použití ethylacetátu a potom směsí ethylacetátu, acetonu, methanolu a vody v poměru 70 : 5 : 2,5 : 2,5 jako elučního činidla. Odpovídající frakce se spojí a odpaří se za sníženého tlaku k suchu, přičemž se získá 0,817 g (86,3 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu.

IČ spektrum (technika KBr): 1785, 1715, 1625 a 698 cm^{-1} .

P ř í k l a d 11

Výroba trifluoracetátu (6R;trans)-7-amino-3-////4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl/-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

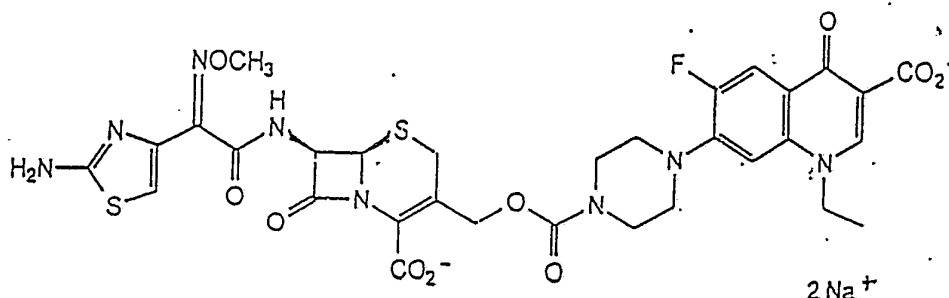


Roztok 0,811 g (0,963 mmol) difenylmethylesteru připraveného podle příkladu 10 a 1,80 ml anisolu v 15 ml absolutního methylenchloridu se ochladí v atmosféře argonu na teplotu 0 °C; po přidání 11,8 ml studené trifluoroctové kyseliny se směs míchá při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin. Směs se potom odpaří za sníženého tlaku při teplotě 0 až 5 °C a poté se k němu přidá 5 ml methylenchloridu, 20 ml ethylacetátu a 60 ml etheru. Směs se míchá po dobu 5 až 10 minut; získaná sraženina se odfiltruje a promyje se etherem. Po vysušení za sníženého tlaku se získá 0,591 g (89,0 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í k l a d 12

Výroba dvojsodné soli /6R-/6C; 7A(Z)//-7-//(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-3-////4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl/-1-piperazinyl/karbonyl/-

oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



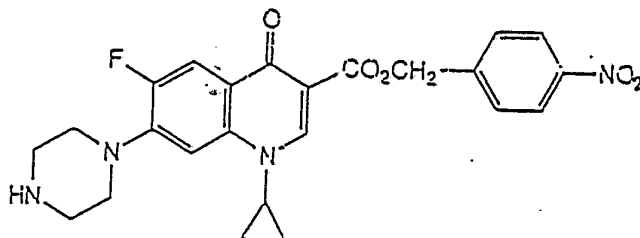
Směs 59,4 mg (0,086 mmol) trifluoracetátu, který byl připraven podle příkladu 11, a 1,5 ml tetrahydrofuranu se ochladí za míchání na teplotu 0 až 5°C. Potom se přidá roztok 26,0 mg (0,309 mmol) hydrogenuhlíčitanu sodného ve 2 ml vody a potom roztok 38,0 mg (0,108 mmol) S-2-benzothiazolylesteru (Z)-2-amino- α -(methoxyimino)-4-thiazolethanthionové kyseliny v 0,75 ml tetrahydrofuranu. Po 25 minutách se chladicí lázeň odstraní a reakční směs se míchá 16,5 hodiny. Směs se nyní odpaří za účelem odstranění tetrahydrofuranu za sníženého tlaku. Zbylý vodný roztok se promyje ethylacetátem a potom se přidáním 0,025 M vodného roztoku natriumdihydrogenfosfátu upraví na pH 7,55. Roztok se chromatografuje na 1,75 g kolony silikagelu C₁₆ (Waters). Produkt se eluuje pomocí směsi 0,025 M roztoku natriumfosfátového pufru a acetonitrilu s postupným gradientem acetonitrilu 0 až 30 %. Příslušné frakce se spojí a k odstranění acetonitrilu se částečně odpaří za sníženého tlaku. Okyselením 1N vodným roztokem chlorovodíkové kyseliny až na pH 2 se získá sraženina, která se dvakrát odstředí a promyje se vodou. Sraženina se rozpustí ve vodě přidáním hydrogenuhlíčitanu sodného až na pH 7,5. Po přidání acetonu se vyloučí sodná sůl. Produkt se izoluje a odstřeďováním se promyje acetonem. Po vysušení za sníženého tlaku se získá 36,2 mg sloučeniny uvedené v názvu.

IČ spektrum (technika KBr): 3420, 1762, 1675, 1622 cm⁻¹.

Hmotové spektrum (FAB): m/z = 803 (M + H)⁺.

Příklad 13

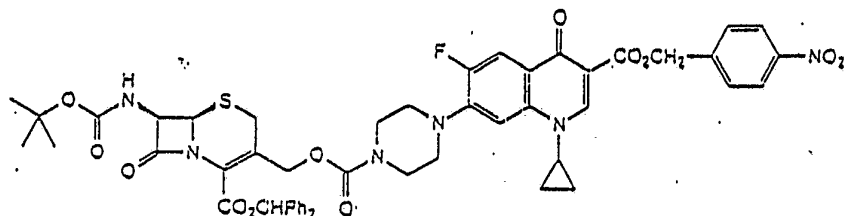
Výroba (4-nitrofenyl)methylesteru 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny



Tato sloučenina se připravuje z 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny analogickým způsobem jako je popsán v příkladech 6, 7 a 8 pro výrobu (4-nitrofenyl)methylesteru 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny.

P ř í k l a d 14

Výroba difenylmethylesteru (6R; trans)-3-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-3-/(4-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-3-/(4-nitrofenyl)methoxy/karbonyl/-4-oxo-7-chinolinyl/-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



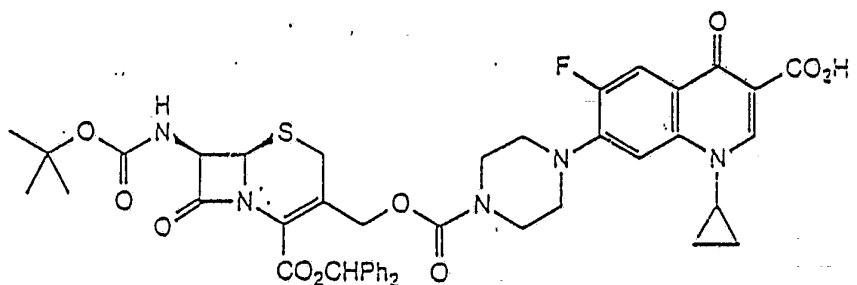
V atmosféře argonu se roztok 0,58 ml (1,12 mmol) 20% fosgenu v toluenu a 20 ml methylenchloridu ochladí na teplotu 0 až 5 °C a poté se k němu přidá roztok 0,497 g (1 mmol) difenylmethylesteru (6R-trans)-3-hydroxymethyl-7-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny v 8 ml methylenchloridu a 0,195 ml (1,1 mmol) N,N-diisopropylethylaminu. Směs se míchá 15 minut při teplotě 0 až 5 °C. Poté se ledová lázeň odstraní a směs se míchá 1 hodinu a 40 minut při teplotě místnosti. Získaný roztok se přidá k roztoku 0,550 g (1,18 mmol) (4-nitrofenyl)methylesteru 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny a 0,205 ml (1,20 mmol) N,N-diisopropylethylaminu v 17 ml methylenchloridu. Směs se míchá při teplotě místnosti v atmosféře argonu 3 hodiny a 5 minut, potom se zahustí odpařením a zbytek se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na 29 g silikagelu v koloně o průměru asi 2,2 cm. Směs se přivádí ve formě roztoku v methylenchloridu do kolony a eluuje se ethylacetátem, n-hexanem a poté ethylacetátem. Příslušné frakce se spojí a odpaří se za sníženého tlaku k suchu. Získá se 0,425 g (42,9 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu.

IČ spektrum (technika KBr): 1789, 1720, 1622, 1520, 1345, 702 cm^{-1} .

Hmotové spektrum (FAB): $m/z = 989 (M + H)^+$.

P ř í k l a d 15

Výroba difenylmethylesteru (6R-trans)-3-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-3-/(4-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-7-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



Směs 0,414 g (0,418 mmol) p-nitrobenzylesteru, vyrobeného podle příkladu 20, 0,602 g 10% paladia na uhlí jako katalyzátoru a 40 ml tetrahydrofuranu (destilovaného z natriumben-

zofenonketylu) se hydrogenuje při atmosférickém tlaku po dobu asi 3,5 hodiny. Potom se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se po odpaření chromatograficky čistí pomocí radiálního zařízení pro chromatografování na tenké vrstvě, v němž se dosahuje urychlení odstraňováním (Chromatron Model 7924), přičemž se jako elučního činidla používá ethylacetátu a poté směsi ethylacetátu, acetonu a vody v poměru 70:10:5:5. Získá se 251,6 mg (70,4 % teorie) sloučeniny uvedené s názvu.

IČ spektrum (technika KBr): 1788; 1720; 1628; 702 cm^{-1} .

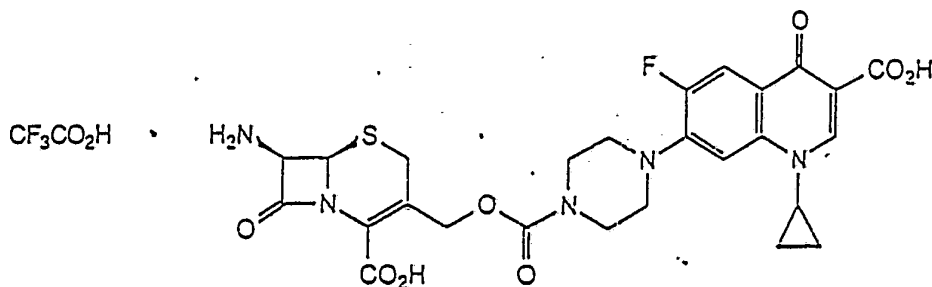
Hmotové spektrum (FAB): $m/z = 854 (M + H)^+$.

Alternativní syntéza difenylmethylesteru (6R-trans)-3-///4-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-7-///(1,1-dimethylethoxy/karbonyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

V atmosféře argonu se rozpustí 124 mg (0,25 mmol) difenylmethylesteru (6R-trans)-3-hydroxymethyl-7-///(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve 3 ml methylenchloridu a získaný roztok se míchá 45 minut s molekulovým sítem s velikostí $4 \times 10^{+10}$ m. Roztok se potom ochladí v ledové lázni a společně s 36 mg (0,28 mmol) N,N-diisopropylethylaminu se přidá k ochlazenému roztoku 0,14 ml 20% fosgenu v toluenu v 1,5 ml methylenchloridu. Roztok se míchá 30 minut při teplotě 0 až 5 °C a potom 45 minut při teplotě místnosti, poté se směs znovu ochladí ledem a při teplotě 0 až 5 °C se přidá k ledem ochlazenému roztoku předtím připravenému při teplotě místnosti 30-minutovým mícháním 83 mg (0,25 mmol) 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny (vysušené za sníženého tlaku při 100 °C) a 125 mg (0,62 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu (MSTFA) se 3 ml methylenchloridu. Získaná reakční směs se míchá 30 minut při teplotě 0 až 5 °C a 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí; přičemž se získá 63 mg (30 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu se stejnými hodnotami IČ spektra a hmotového spektra jako jsou uvedeny u shora získané sloučeniny.

P ř í k l a d 16

Výroba trifluoracetátu (6R-trans)-7-amino-3-///4-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

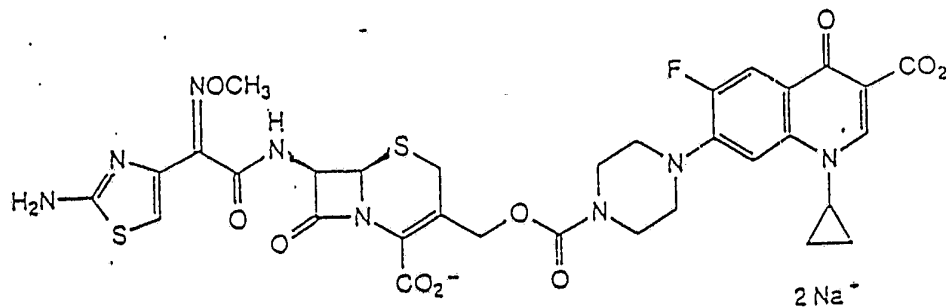


Roztok 0,251 g (0,294 mmol) difenylmethylesteru, který byl vyroben podle příkladu 15, a 0,55 ml anisolu v 4,5 absolutního methylenchloridu se ochladí na teplotu 0 °C. Po přidání 3,6 ml studené trifluoroctové kyseliny se směs míchá při teplotě asi 0 °C v atmosféře argonu 1 hodinu a 45 minut. Směs se odpaří za sníženého tlaku k suchu. Ke zbytku se přidá 1,5 ml methylenchloridu a poté 6 ml ethylacetátu. Získaná gumovitá sraženina pozvolna ztuhne. Po přidání 23 ml etheru se směs míchá za studena 10 až 15 minut a poté se zfiltruje. Získaný pevný produkt se promyje etherem a vysuší se za sníženého tlaku. Získá se 186,2 mg

sloučeniny uvedené v názvu a navíc 9,0 mg produktu ulpívajícího na stěně reakční nádoby (celkem 93,3 % teorie).

P ř í k l a d 17

Výroba dvojsodné soli /6R-/6*Q*, 7*B*(Z)//-7-/(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-3-////4-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperaziny/karboxyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

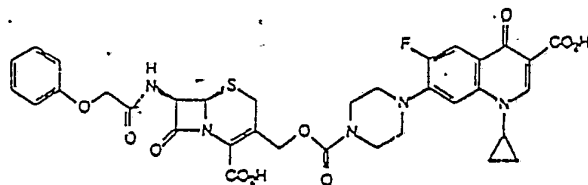


183,7 ml (0,262 mmol) trifluoracetátu, který byl připraven podle příkladu 16, se suspenduje v 4,5 ml tetrahydrofuranu a získaná suspenze se ochladí na 0 °C. Po přidání roztoku 79,9 mg (0,95 mmol) hydrogenuhlíčitanu sodného v 4,5 ml vody se roztok promyje 1,5 ml vody. Směs se míchá 18 minut. Po přidání 93,9 mg (0,268 mmol) S-2-benzothiazolylesteru (Z)-2-amino- α -(methoxyimino)-4-thiazolethanthionové kyseliny v 1,5 ml tetrahydrofuranu jakož i 0,7 ml tetrahydrofuranu se po 15 minutách chladicí lázeň odstraní a reakční směs se míchá 17 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a zbylý vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se dvakrát znovu promyje vodou. Vodné fáze se spojí (pH 8,70) a přidá se k nim 0,025M vodný roztok dihydrogenfosforečnanu sodného až k dosažení hodnoty pH 7,80. Roztok se odpaří za sníženého tlaku (k odstranění stop ethylacetátu) a poté se chromatografuje na 9 g silikagelu C₁₈ (Waters) umístěného v koloně. Kolona se promývá natriumfosfátovým pufrem ve vodě o pH 7,8 a poté postupně směsí vody a acetonitrilu (s gradientem 0 až 30 % acetonitrilu) za tlaku. Příslušné frakce se spojí, odpaří se a vysuší se vymrazením. Získá se 127,6 mg (59,7 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu. 52 mg této sloučeniny se rozpustí v 0,5 ml vody a hodnota pH se přidáním hydrogenuhlíčitanu sodného upraví na 8,0. K vysrážení produktu se přidá 24 ml studeného acetonu. Po odstřeďování se odstraní nadbytečná kapalina a zbylá pevná látka se roztírá se studeným acetonem, odfiltruje se a vysuší se za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným. Získá se 38 mg sloučeniny uvedené v názvu.

IČ spektrum (technika KBr): 3410, 2540, 1762, 1672, 1622 cm⁻¹;
Hmotové spektrum (FAB): 837 (M + Na)⁺; 815 (M + H)⁺.

P ř í k l a d 18

Výroba (6R-trans)-3-////4-(3karboxyl-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperaziny/karboxyl/oxy/methyl/-8-oxo-7-/(fenoxycetyl)amino/-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

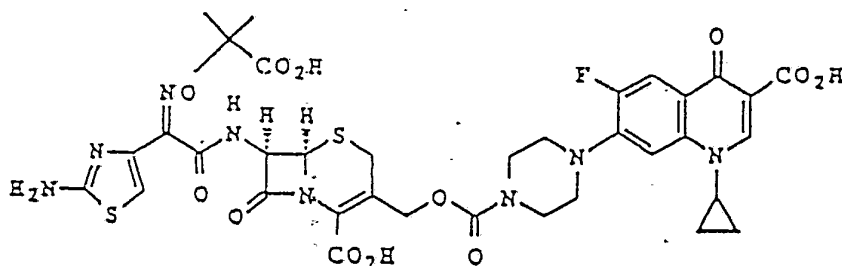


Roztok 184 mg (0,262 mmol) trifluoracetátu, který byl připraven podle příkladu 16, v 5 ml tetrahydrofuranu se míchá při teplotě 0 až 5 °C a poté se k němu přidá roztok 101 mg (1,2 mmol) hydrogenuhlíčitanu sodného v 4,5 ml vody a potom studený roztok 54 mg (0,314 mmol) fenoxiacetylchloridu v 1,5 ml tetrahydrofuranu (po kapkách). Směs se míchá 20 minut při teplotě 0 až 5 °C a poté 3 hodiny při teplotě místnosti. Směs se odpaří za sníženého tlaku (k odstranění tetrahydrofuranu). Vodný zbytek se zředí vodou, promyje se ethylacetátem, ochladí se pomocí ledu a k vysrážení produktu se okyslí na pH 2,5. Získaná sraženina se odfiltruje a promyje se vodou a ethylacetátem. Získá se 130 mg sloučeniny uvedené v názvu. Tato sloučenina se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií s reversní fází C_{18} na koloně silikagelu za použití směsi natriumfosfátového pufru s gradientem acetonitrilu (pH 7,5). Po odpaření a vysušení vymražením příslušných frakcí se zbytek rozpustí ve vodě. Roztok se zfiltruje a poté se okyslí k vysrážení produktu na pH 2,5.

Hmotové spektrum (FAB): $m/z = 722 (M+H)^+$

P ř í k l a d 19

Výroba /6R-/6 ω , 7 β (Z)/-7-/(2-amino-4-thiazolyl)/1-karboxy-1-methylethoxy)imino/acetyl/-amino/-3-///4-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karboxyl/oxy-methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



Suspenze 552 mg (0,786 mmol) trifluoracetátu, který byl připraven podle příkladu 16, v 14 ml tetrahydrofuranu se ochladí na ledové lázni a poté se k ní přidá roztok 240 mg (2,85 mmol) hydrogenuhlíčitanu sodného v 15 ml vody. Směs se míchá 20 minut a potom se k ní přidá roztok 384 mg (0,804 mmol) 1,1-dimethylethylesteru 2-///1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-/(2-benzothiazolyl)thio/-2-oxoethyliden/-amino/oxy/methylpropanové kyseliny v 6 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 15 minut za chlazení ledem a potom asi 12 hodin při teplotě místnosti. K odstranění tetrahydrofuranu se směs odpaří za sníženého tlaku. Zbýlý vodný roztok

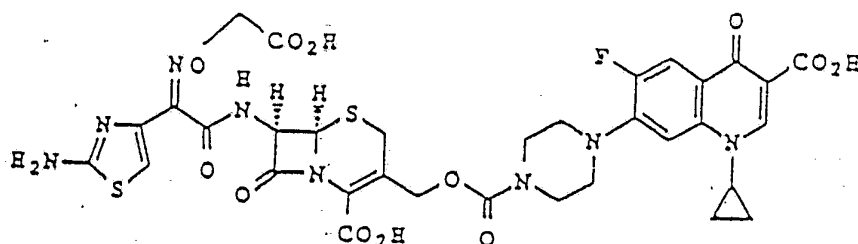
se promyje ethylacetátem a okyslí se na pH 2,7. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se za sníženého tlaku nad síranem vápenatým. Získá se 540 mg meziproduktu, který se za chlazení rozpustí v 2,4 ml a 6 ml trifluoroctové kyseliny a udržuje se asi 12 hodin na teplotě 0 °C. Směs se poté odpaří za sníženého tlaku, přidá se k ní 10 ml methylenchloridu a potom se znovu odpaří za sníženého tlaku. Po přidání 4 ml methylenchloridu a 16 ml ethylacetátu zbytek ztuhne. Zbytek se odfiltruje, promyje se ethylacetátem a vysuší se na vzduchu. Získá se 520 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě trifluoracetátu. Tento produkt se rozpustí se 4 ekvivalenty hydrogenuhlíčitanu sodného v 0,025M natriumfosfátovém pufru o pH 7,5 a získaný roztok se čistí chromatograficky na silikagelu C₁₈ za použití pufru (pH 7,5 ve e acetonitrilem jako elučního činidla. Odpovídající frakce se spojí a okyslí se na pH 3, přičemž se vyváží sloučenina uvedená v názvu. Vyvážená sloučenina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se za sníženého tlaku.

IČ spektrum: 1782, 1703, 1628 cm⁻¹;

Hmotové spektrum (FAB): m/z = 843 (M + H)⁺.

P ř í k l a d 20

Výroba /6R-/6d, 7b(Z)//-7-/(2-amino-4-thiazolyl)/(karboxymethoxy)imino/acetyl/amino/-3-
-///4-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-1-piperaziny/kar-
bonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



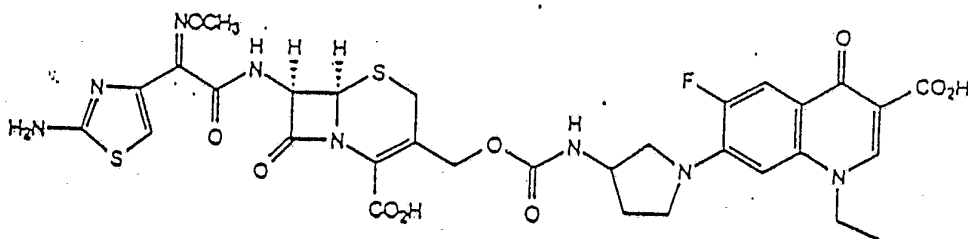
Analogickým způsobem jako je uveden v příkladu 19, avšak za použití příslušného thio-esteru, se získá sloučenina uvedená v názvu.

IČ spektrum: 1780, 1698, 1628 cm⁻¹.

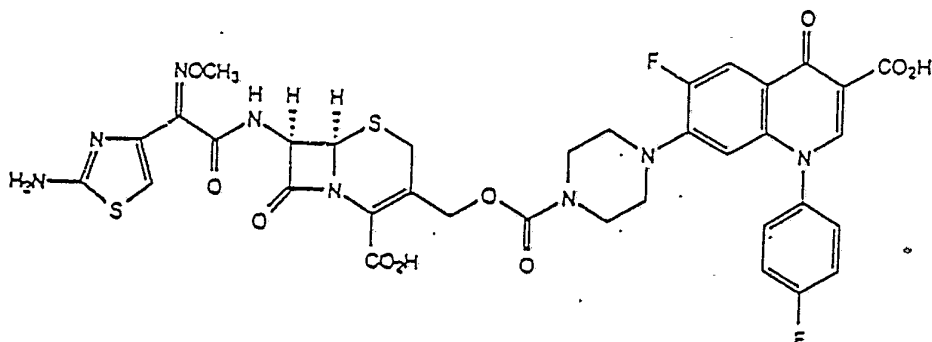
Hmotové spektrum (FAB): m/z = 815 (M + H)⁺.

Stejným způsobem jako je popsán ve shora uvedených příkladech se mohou připravit také následující sloučeniny:

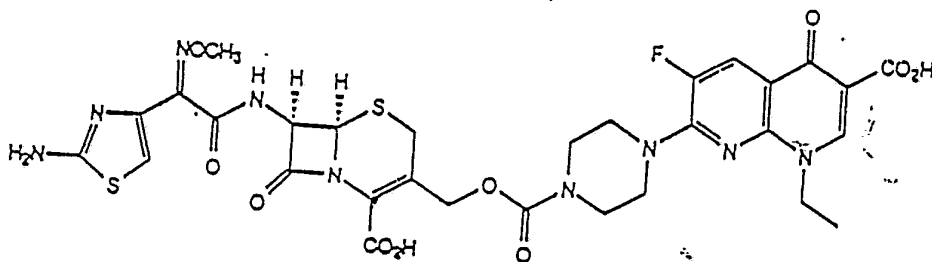
/6R-/6d, 7b(Z)//-7-/(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-3-///1-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-3-pyrrolidiny/amino/karbonyl/oxy/methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylová kyselina



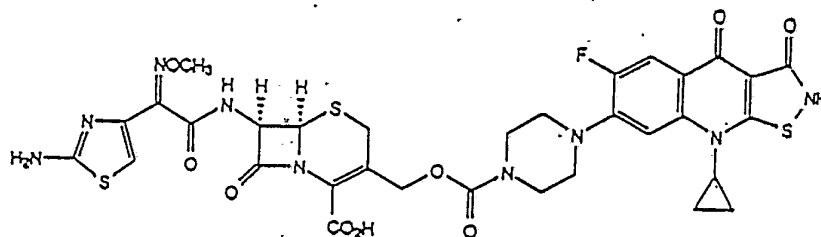
/6R-/6d, 7β(Z)//-7-/(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-3-////4-(3-karboxy-6-fluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-karboxylová kyselina



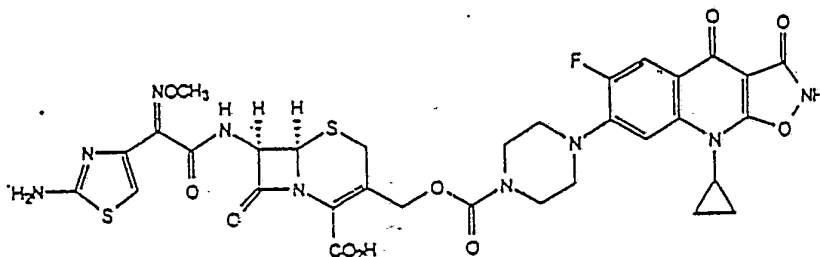
/6R-/6d, 7β(Z)//-7-/(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-3-////4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-7-yl)-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylová kyselina



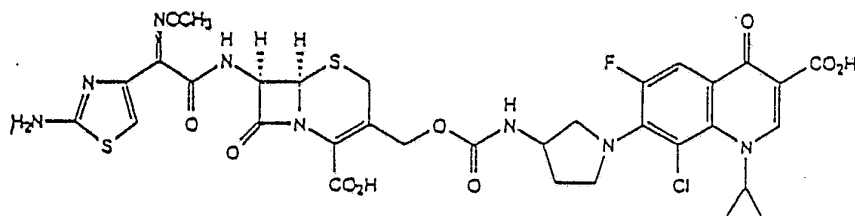
/6R-/6d, 7β(Z)//-7-/(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-3-////4-(9-cyklopropyl-6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioxisothiazolo/5,4-b/chinolin-7-yl)-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylová kyselina



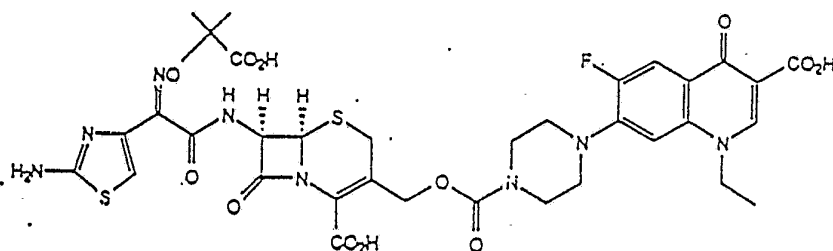
/6R-/6d, 7β(Z)//-7-/(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-3-////4-(9-cyklopropyl-6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-3,4-dioxisoxazolo/5,4-b/chinolin-7-yl)-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylová kyselina



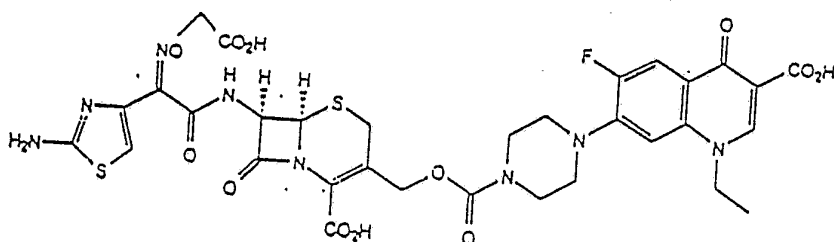
/6R-/6d₁, 7β(Z)//-7-/(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-3-////1-(3-karboxy-8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-3-pyrrolidiny/amino/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylová kyselina



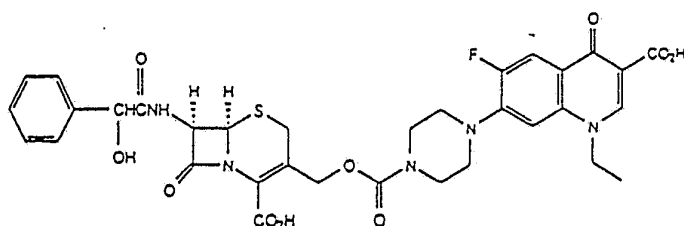
/6R-/6d₁, 7β(Z)//-7-/(2-amino-4-thiazolyl)/(1-karboxy-1-methylethoxy)imino/acetyl/amino/-3-////4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-1-piperaziny/karbonyl/oxy/-methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylová kyselina



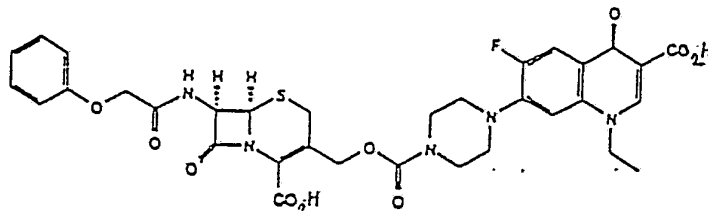
/6R-/6d₁, 7β(Z)//-7-/(2-amino-4-thiazolyl)/(karboxymethoxy)imino/acetyl/amino/-3-////4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-1-piperaziny/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylová kyselina



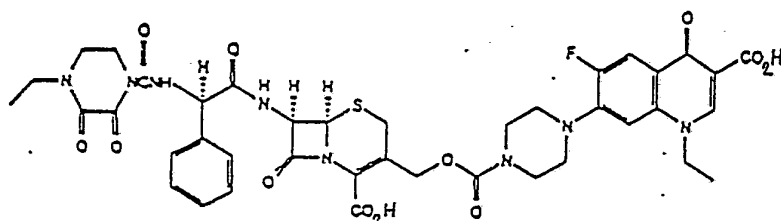
(6R-trans)-3-////4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-1-piperaziny/karbonyl/oxy/methyl/-7-/(hydroxyfenylacetyl)amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylová kyselina



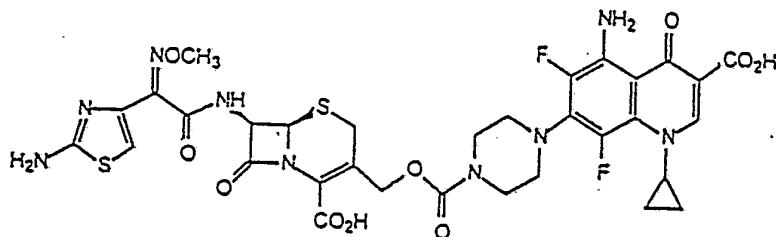
(6R-trans)-3-////4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-1-piperaziny/-
karbonyl/oxy-methyl/-8-oxo-7-/(fenoxyacetyl)amino/-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-kar-
boxylová kyselina



/6R-/6d; 7(Z)//-3-////4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-1-pipera-
ziny/-karbonyl/oxy/methyl/-7-////(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperaziny)karbonyl/amino/fenylacetyl/-
amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylová kyselina

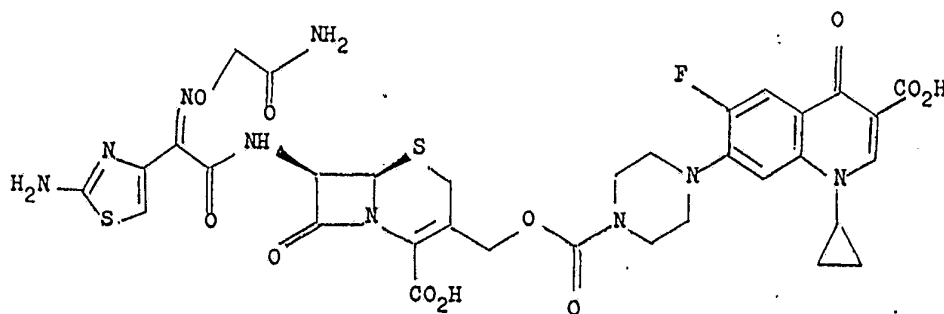


/6R-/6d; 7(Z)//-7-/(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino-3-////4-(5-amino-3-kar-
boxy-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-1-piperaziny/-karbonyl/oxy/-
methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylová kyselina



P ř í k l a d 21

Výroba /6R-/6d; 7(Z)//-7-/(2-amino-2-oxoethoxy)imino/-2-amino-4-thiazolyl)acetyl/amino/-
-3-////4-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-1-piperaziny/-karbo-
nyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



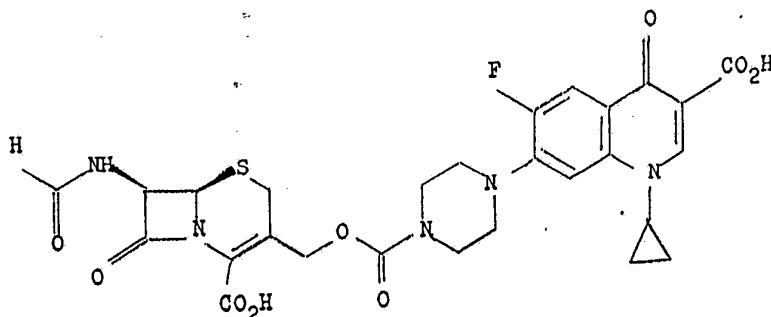
Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 17 avšak za použití S-2-benzothiazolylosteru (Z)-2-amino-2-(2-amino-2-oxoethoxy)imino-4-thiazolethanthioové kyseliny jako acylačního činidla.

IČ spektrum: 1878, 1685, 1628 cm^{-1} .

Hmotové spektrum (FAB): $m/z = 814 (M+H)^+$.

P ř í k l a d 22

Výroba (6R-trans)-3-/4-///-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-1-piperaziny/karbonyl/oxy/methyl/-7-(formylamino)-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



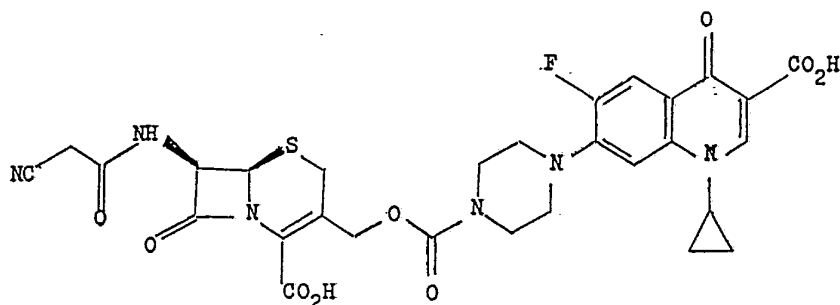
Sól s trifluorooctovou kyselinou připravená postupem popsaným v příkladu 16 se acyluje smíšeným anhydridem kyseliny octové a mravenčí ve vodném tetrahydrofuranu v přítomnosti hydrogenuhlíčitanu sodného. Získá se sloučenina uvedená v názvu.

IČ spektrum: 3420, 1782, 1700, 1625 cm^{-1} .

Hmotové spektrum (FAB): $m/z = 616 (M+H)^+$.

P ř í k l a d 23

Výroba (6R-trans)-3-///4-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-1-piperaziny/karbonyl/oxy/methyl/-7-(kyanacetyl)amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



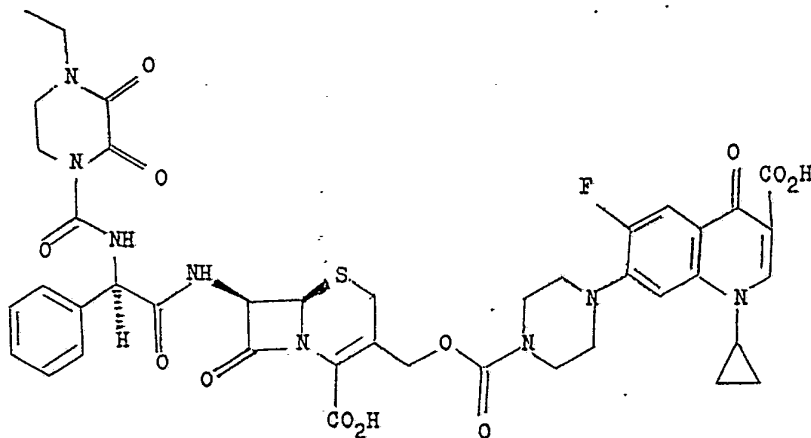
Sól s trifluoroctovou kyselinou připravená postupem popsaným v příkladu 16 se acyluje kyanacetylchloridem v přítomnosti triethylaminu v methylenchloridu za vzniku sloučeniny uvedené v názvu.

IČ spektrum: 2255, 1782, 1702, 1665 cm^{-1} .

Hmotové spektrum (FAB): $m/z = 655 (M+H)^+$.

P ř í k l a d 24

Výroba /6R-/6d, 7d(R) //-3-////4-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolyl)-1-piperaziny/karbonyl/oxy/methyl/-7-////(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperaziny)karbonyl/amino/fe-nylacetyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo(4,2,0)okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



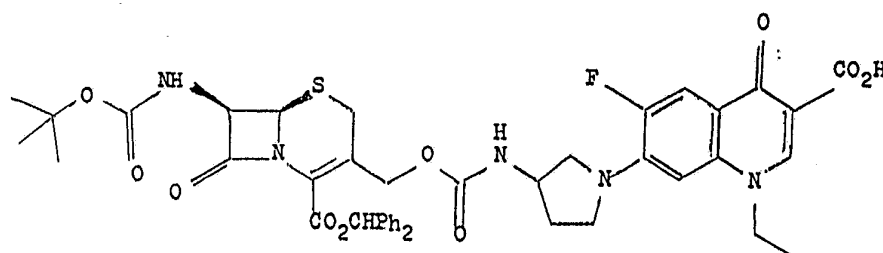
Sól s trifluoroctovou kyselinou připravená postupem popsaným v příkladu 16 se acyluje ve vodném tetrahydrofuranu pomocí metody DCC-NHBT za použití (R)-1-/(4-ethyl-2,3-dioxopiperaziny)karbonyl/amino/benzenoocetové kyseliny v přítomnosti hydrogenuhličitanu sodného. Získá se sloučenina uvedená v názvu.

IČ spektrum: 1783, 1712, 1690, 1628 cm^{-1} .

Hmotové spektrum (FAB): $m/z = 889 (M+H)^+$.

P ř í k l a d 25

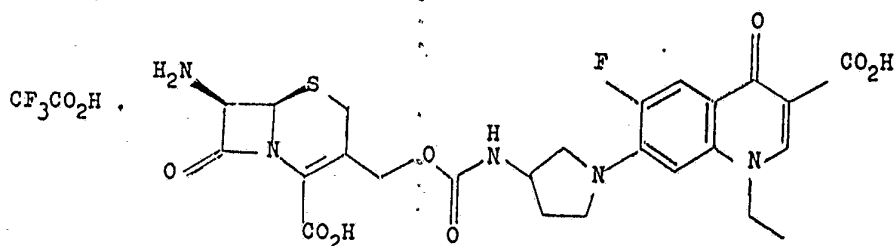
Výroba difenylmethylesteru (6R-trans)-3-////1-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-3-pyrrolidiny/amino/karbonyl/oxy/methyl/-7-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/-amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo(4,2,0)okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



Pod atmosférou argonu se 620 mg difenylmethylesteru (6R-trans)-3-hydroxymethyl-7-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1,25 mmol) rozpustí v 15 ml methylenchloridu a získaný roztok se míchá po dobu 45 minut s molekulovým sítem o velikosti částic 4×10^{-10} m. Roztok se potom ochladí na ledové lázni a současně se přidá 180 mg (1,4 mmol) N,N-diisopropylethylaminu k ochlazenému roztoku 0,85 ml 20% fosgenu v toluenu v 7 ml methylenchloridu. Získaný roztok se míchá po dobu 30 minut při teplotě 0 až 5 °C a po dobu 45 minut při teplotě místnosti. Roztok se potom ochladí na ledové lázni a přidá se při teplotě 0 až 5 °C k ledem ochlazenému roztoku, který byl připraven při teplotě místnosti smísením 158 mg (0,5 mmol) 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin)-3-karboxylové kyseliny, 298 mg (1,5 mmol) MSTFA a 12 ml methylenchloridu za míchání po dobu 30 minut. Reakční směs se míchá při teplotě 0 až 5 °C po dobu 15 minut a potom 3,5 hodiny při teplotě místnosti. Získaná směs se zahustí k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 20 ml ethylacetátu a ethylacetátový roztok se promyje studeným fosfátovým pufrem o pH 4; potom roztokem chloridu sodného a nakonec se vysuší síranem sodným. Poté se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek surového produktu se trituruje s ethanolem, přičemž se získá 334 mg sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í k l a d 26

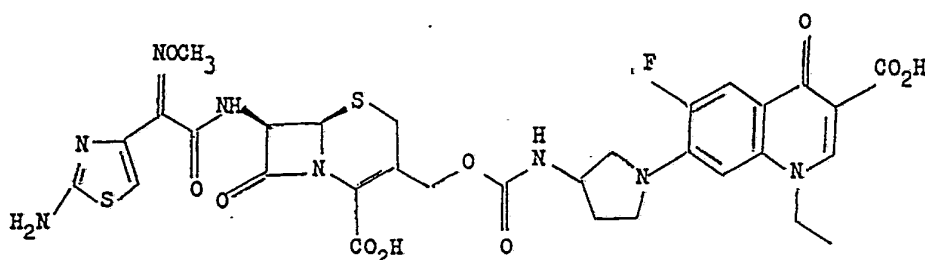
Výroba soli (6R-trans)-7-amino-3-/(1-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-3-pyrrolidinyl/amino/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny s trifluoroctovou kyselinou.



Sloučenina uvedená v názvu se připravuje ze sloučeniny popsané v příkladu 25 podobným způsobem jako je popsán v příkladu 16.

P ř í k l a d 27

Výroba /6R-/6S-, 7β(Z)-/-7-/(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-3-/(1-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-3-pyrrolidinyl/amino/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



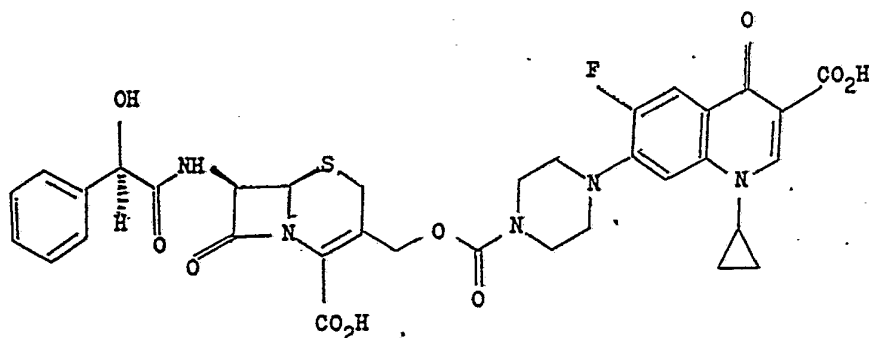
Za použití podobného postupu jako je popsán v příkladu 17, avšak za použití sloučeniny z příkladu 26 jako výchozí látky, se získá sloučenina uvedená v názvu.

IČ spektrum: 1780; 1710, 1630 cm^{-1} ,

Hmotové spektrum (FAB): $m/z = 759 (M+H)^+$.

P ř í k l a d 28

Výroba /6R-/6d; 7(R)-3-///(4-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-7-/(hydroxyfenylacetyl)amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



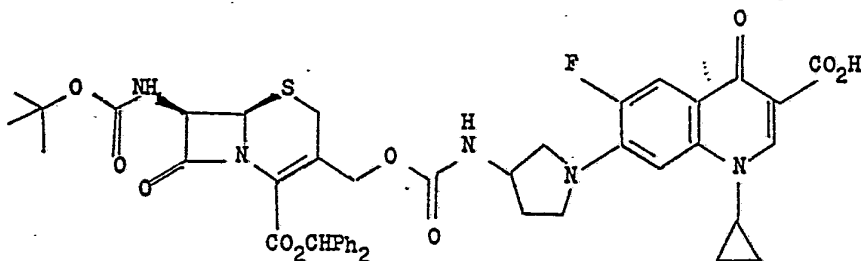
Postupem popsaným v příkladu 24; avšak za použití R(-)-mandlové kyseliny jako kyselinové složky, se připraví sloučenina uvedená v názvu.

IČ spektrum: 1782; 1700, 1625 cm^{-1} .

Hmotové spektrum (FAB): $m/z = 722 (M+H)^+$.

P ř í k l a d 29

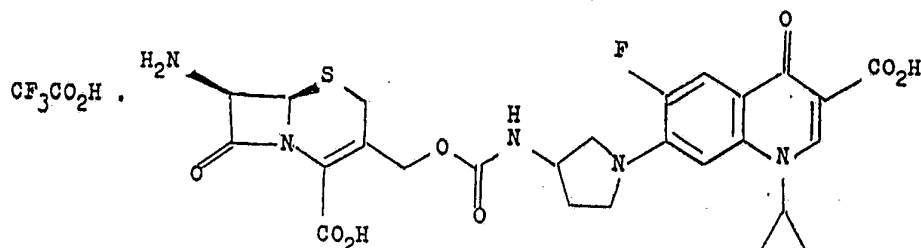
Výroba difenylmethylesteru (6R-trans)-3-///1-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-3-pyrrolidinyl/amino/karbonyl/oxy/methyl-7-///(1,1-dimethylethylethoxy)karbonyl/amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



Tato sloučenina se připravuje postupem popsaným v příkladu 25, avšak za použití 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolinyl)-3-karboxylové kyseliny jako chinolinové složky.

P ř í k l a d 30

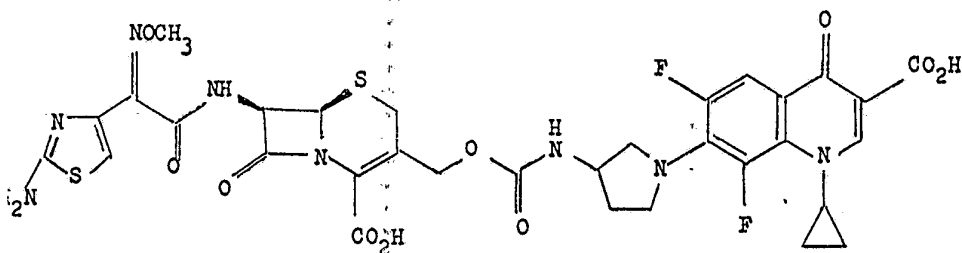
Vároba soli (6R-trans)-7-amino-3-////1-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-3-pyrrolidinyl/amino/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny s trifluoroctovou kyselinou



Sloučenina uvedená v názvu se připravuje ze sloučeniny získané podle příkladu 29 podobným postupem, jako je popsán v příkladu 16.

P ř í k l a d 31

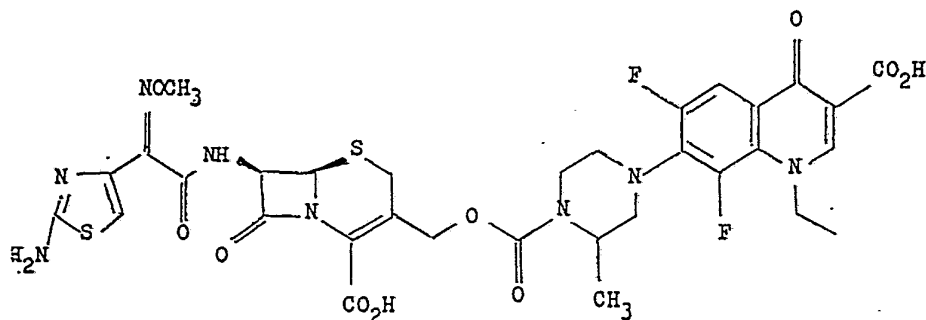
Výroba (6R-/6S, 7R(Z)///-7-///2-amino-4-thiazolyl(methoxyimino)acetyl/amino/-3-////1-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-3-pyrrolidinyl/amino/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



Sloučenina uvedená v názvu se připravuje podobným způsobem jako je popsán v příkladu 17, avšak za použití sloučeniny z příkladu 30 jako výchozí látky.

P ř í k l a d 32

Výroba /6R-/6S, 7R(Z)///(rac)-7-///2-amino-4-thiazolyl(methoxyimino)acetyl/amino/-3-////4-(3-karboxy-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-2-methyl-1-piperazinyl/karbonyl/oxy/methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



Sloučenina uvedená v názvu se připravuje za použití 1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-
-(3-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-3-chinolinokarboxylové kyseliny jako výchozí chinolinové slož-
ky a za použití reakčních podmínek podobných jako jsou popsány v příslušné části příkladu 15,
16 a 17.

IČ spektrum: 1780; 1720; 1688; 1622 cm^{-1} .

Hmotové spektrum (FAB): $m/z = 791 (M+H)^+$.

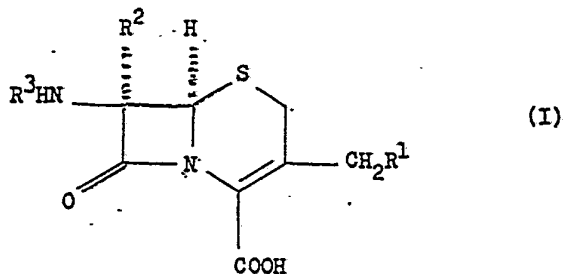
P ř í k l a d A

Výroba suchých ampulí pro intramuskulární aplikaci

Obvyklým způsobem se připraví lyofilizát g účinné látky a naplní se do ampule. Sterilní
ampule obsahující vodu obsahuje 10% propylenglykol. Před aplikací se k lyofilizátu přidá 2,5 ml
2% vodného roztoku lidokainhydrochloridu. Jako účinná látka se může používat některý z koneč-
ných produktů vyrobených podle příkladů 1 až 32.

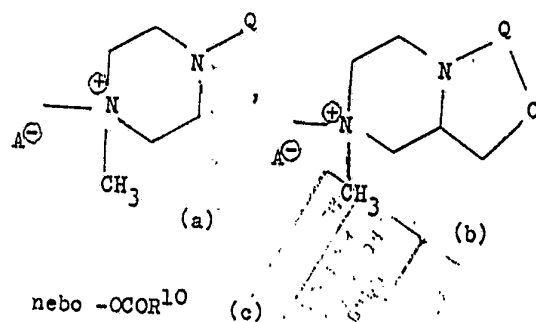
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových derivátů cefalosporinu, které jsou substituovány N-heterocyklic-
kým zbytkem v poloze 3, obecného vzorce I



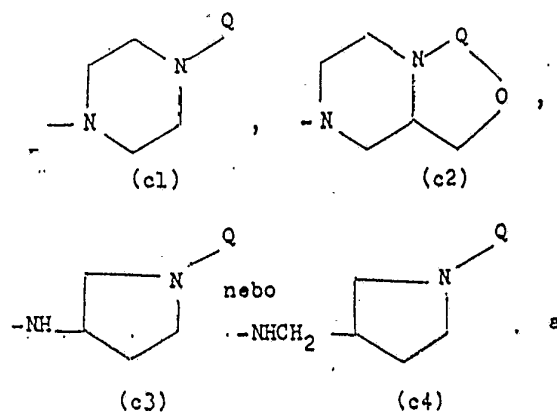
ve kterém

R^1 znamená substituovaný N-heterocyklický zbytek vzorců (a), (b) nebo (c)



příčemž

R^{10} znamená jednu ze skupin obecných vzorců (c1); (c2); (c3) nebo (c4)

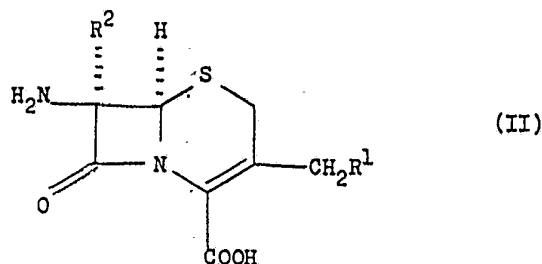


Q znamená substituovanou chinolinylovou skupinu s až 18 atomy uhlíku, přičemž N-heterocyklický zbytek je popřípadě substituován alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku,

R^2 znamená atom vodíku, alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkanoylamínoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^3 znamená acylovou skupinu s až 22 atomy uhlíku; a

A znamená farmaceuticky snášitelný aniont, jakož i farmaceuticky snášitelné soli těchto sloučenin a hydrátů sloučenin vzorce I, popřípadě hydrátů jejich solí, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam;

nebo snadno hydrolyzovatelný ester nebo sůl této sloučeniny s karboxylovou kyselinou obecného vzorce



ve kterém

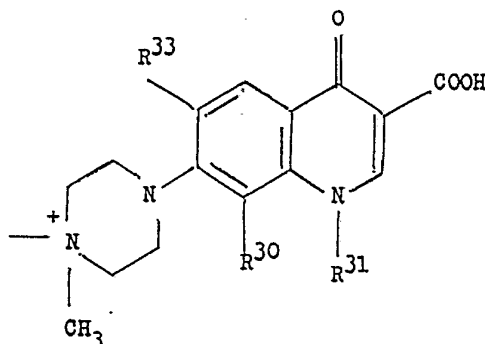
R^3 má shora uvedený význam,

příčemž případně přítomné aminoskupiny jsou popřípadě chráněny, nebo s reaktivním derivátem této kyseliny, případně přítomné chránicí skupiny, popřípadě snadno hydrolyzovatelné esterové skupiny se odštěpí a za účelem výroby solí nebo hydrátů sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě hydrátů těchto solí, se převede sloučenina obecného vzorce I na sůl nebo na hydrát, popřípadě na hydrát této soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 představuje jednu ze skupin vzorce (a) a (b) uvedených v bodě 1 a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená vodík a R^1 a R^3 mají význam uvedený v bodě 2.

4. Způsob podle bodu 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená skupinu obecného vzorce



kde

R^{30} znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo mono-, di- nebo trihalogenfenylovou skupinu, nebo

R^{30} a R^{31} znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkylenmonoxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylendioxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-OCH_2N(CH_3)-$ a

R^{33} znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

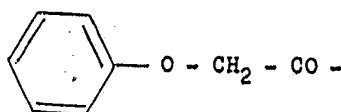
a R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodě 2 nebo 3.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 má význam uvedený v bodě 4, kde R^{30} znamená atom vodíku, bromu, chloru nebo fluoru, R^{31} znamená

alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a R^{33} znamená atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 4.

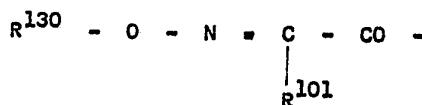
6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin obecného vzorce I, přičemž R^1 má význam uvedený v bodě 4; kde R^{30} znamená atom vodíku nebo atom fluoru, R^{31} znamená ethylovou skupinu, fluorethylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu a R^{33} znamená atom vodíku nebo atom fluoru a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 5.

7. Způsob podle jednoho z bodů 2 až 6, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená aromatickou acylovou skupinu vzorce



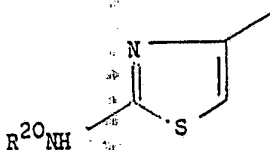
a ostatní substituenty mají význam uvedený v některém z bodů 2 až 6.

8. Způsob podle jednoho z bodů 2 až 6, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená (subst.oxyimino)arylacetylovou skupinu obecného vzorce



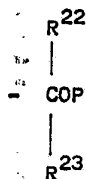
ve kterém

R^{101} znamená skupinu obecného vzorce



kde

R^{20} znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu aminoskupiny a
 R^{130} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



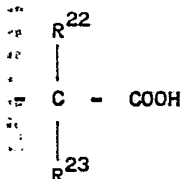
kde

R^{22} a R^{23} znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo společně se sousedním atomem uhlíku představují karbocyklický kruh se 3 až 7 atomy uhlíku a

- P znamená hydroxyskupinu nebo skupinu -NHR^{19} , kde R^{19} znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkyl-aminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupinu nebo alkanoylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

a ostatní substituenty mají význam uvedený v jednom z bodů 2 až 6.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 má význam definovaný v bodě 8, přičemž R^{20} znamená atom vodíku a R^{130} znamená methylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde R^{22} a R^{23} znamenají vodík nebo methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 8.

10. Způsob podle jednoho z bodů 8 nebo 9, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin definovaných v bodě 8 nebo 9 v syn-formě, popřípadě ve formě směsí, ve kterých převažuje syn-forma.

11. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku (6R-trans)-4-/3-karboxy-1-(2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-7-yl-/-/2-karboxy-8-oxo-7-(fenoxycetyl)amino/-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/methyl/-1-methylpiperaziniumjodidu,

monosodné soli vnitřní soli /6R-/6 δ , 7 β (Z)/-1-/-/(2-amino-4-thiazolyl)/1-(1-karboxy-1-methyl)-ethoxy/imino/acetyl/amino/-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/methyl/-4-/3-karboxy-1-(2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-7-yl/-1-methylpiperaziniumhydroxidu a

/6R-/6 δ , 7 β (Z)/-1-/-/7-/(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/methyl/-4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-methylpiperaziniumjodidu.

12. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku /6R-/6 δ , 7 β (Z)/-1-/-/(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/methyl/-4-/3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl/-1-methylpiperaziniumjodidu.

13. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku monosodné soli vnitřní soli /6R-/6 δ , 7 β (Z)/-1-/-/(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl/amino/-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/methyl/-4-/3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl/-1-methylpiperaziniumhydroxidu.

14. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku (6R-trans)-4-/3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl/-1-/-/2-karboxy-7-(formylamino)-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-3-yl/methyl/-1-methylpiperaziniumtrifluoracetátu.

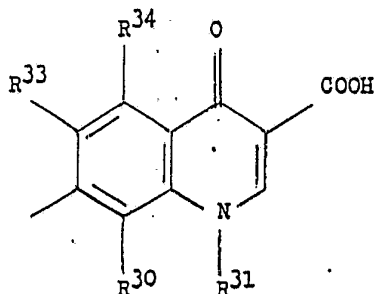
15. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku /6R-/6 δ , 7 β (Z)/-1-/-/7-/(2-amino-4-thiazolyl)-

-//1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethylethoxy)-2-oxo-ethoxy/imino/acetyl/amino/-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl/methyl/-4-/3-karboxy-(2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-7-yl/-1-methylpiperaziniumjodidu.

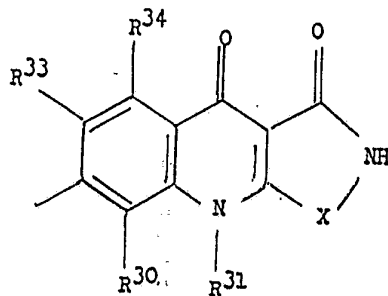
16. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin obecného vzorce I definovaných v bodě 1, přičemž R^1 znamená skupinu vzorce (c) a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

17. Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin definovaných v bodě 16, přičemž R^2 znamená vodík a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 16.

18. Způsob podle bodu 16 nebo 17, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin definovaných v bodě 16 nebo 17, ve kterých Q znamená skupinu obecného vzorce



nebo



přičemž

X znamená atomy kyslíku nebo síry,

R^{30} znamená atom vodíku nebo atom halogenu

R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo mono-, di- nebo trihalogenfenylovou skupinu,

R^{30} a R^{31} znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkylenmonooxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylendioxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-OCH_2N(CH_3)-$,

R^{33} znamená atom vodíku nebo atom halogenu a

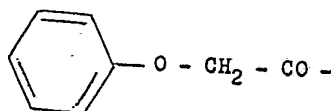
R^{34} znamená atom vodíku nebo aminoskupinu,

a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 16 nebo 17.

19. Způsob podle bodu 18, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin definovaných v bodě 18, přičemž R^{30} znamená vodík, chlor, brom nebo fluor, R^{31} znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a R^{33} znamená atom vodíku, chloru nebo fluoru a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 18.

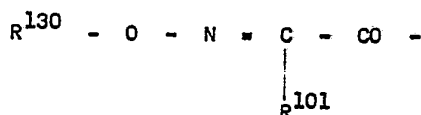
20. Způsob podle bodu 19, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin definovaných v bodě 19, přičemž R^{30} znamená atom vodíku nebo atom fluoru, R^{31} znamená ethylovou skupinu, fluorethylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu a R^{33} znamená atom vodíku nebo atom fluoru a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 19.

21. Způsob podle jednoho z bodů 16 až 20, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená aromatickou acylovou skupinu vzorce



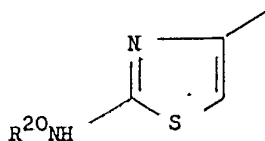
a ostatní substituenty mají význam uvedený v jednom z bodů 16 až 20.

22. Způsob podle jednoho z bodů 16 až 20, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená (subst.oxyimino)arylacetylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém

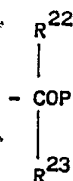
R^{101} znamená skupinu obecného vzorce



kde

R^{20} znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu aminoskupiny a

R^{130} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



kde

R^{22} a R^{23} znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo společně se sousedním atomem uhlíku představují karbocyklický kruh se 3 až 7 atomy uhlíku a

P znamená hydroxyskupinu nebo skupinu $-NHR^{19}$,
kde

R^{19} znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylaminoskupinu nebo alkanoylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

a ostatní substituenty mají význam uvedený v jednom z bodů 16 až 20.

23. Způsob podle bodu 22, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin definovaných v bodě 22, přičemž R^{20} znamená atom vodíku nebo trifenylmethylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 22.

24. Způsob podle jednoho z bodů 22 nebo 23, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sloučenin definovaných v jednom z bodů 22 nebo 23 v syn-formě, popřípadě ve formě směsí, ve kterých převažuje syn-forma.

25. Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku

/6R-/6d, $7\beta(Z) //-7-/(2\text{-amino-4-thiazolyl})(\text{methoxyimino})\text{acetyl/amino-3-}////4\text{-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karboxyl/oxy/methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny}$.

/6R-/6d, $7\beta(Z) //-7-/(2\text{-amino-4-thiazolyl})(\text{methoxyimino})\text{acetyl/amino-3-}////4\text{-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karboxyl/oxy/methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny}$

(6R-trans)-3-///4-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karboxyl/oxy/methyl-8-oxo-7-/(fenoxycetyl)amino/-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

/6R-/6d, $7\beta(Z) //-7-/(2\text{-amino-4-thiazolyl})-(1\text{-karboxy-1-methylethoxy})\text{imino/acetyl/amino-3-}////4\text{-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karboxyl/oxy/methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny}$ a

/6R-/6d, $7\beta(Z) //-7-/(2\text{-amino-4-thiazolyl})-(\text{karboxymethoxy})\text{imino/acetyl/amino-3-}////4\text{-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karboxyl/oxy/methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny}$,

jakož i soli těchto sloučenin a hydrátů těchto sloučenin a hydrátů jejich solí.

26. Způsob podle bodu 25, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a R^3OH za vzniku sodných solí sloučenin uvedených v bodě 25.