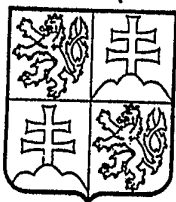


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

272 234

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 501/24

C 07 D 501/56

A 61 K 31/545

(21) PV 2885-88.0

(22) Přihlášeno 28 04 88

(40) Zveřejněno 14 03 90

(45) Vydáno 14 10 91

(72) Autor vynálezu

BAKER STEPHEN R., CICERO, N.Y.
FARINA VITTORIO, SYRACUSE, N.Y.
SAPINO CHESTER Jr., EAST SYRACUSE, N.Y. (US)

(73) Majitel patentu

BRISTOL-MYERS COMPANY, NEW YORK, N.Y. (US)

(54)

Způsob výroby 3-hydrokarbyl-3-cefemderi-
vátů

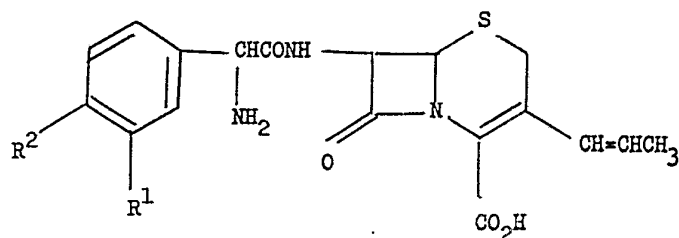
(57) Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 je C_{2-4} -alkanyl popřípadě substituovaný C_{1-4} -alkylem nebo -alkoxylem, C_{3-6} -alkadienyl, C_{2-4} -alkinyl, fenyl popřípadě substituovaný C_{1-4} -alkoxylem nebo 5- či 6-členný heteroaryl s 1 nebo 2 dusíky v kruhu, popřípadě substituovaný C_{1-4} -alkylem a Q je vodík, terc.butoxykarbonyl nebo acylový zbytek $G-CH(G')-CO-$ nebo $G-C(=N-OY)-CO-$, kde G je 5- či 6-členný karbocyklický aryllový nebo heteroarylový zbytek s 1 či 2 heteroatomy vybranými z dusíku a síry, popřípadě substituovaný hydroxylem nebo aminoskupinou, G' je hydroxyl nebo aminoskupina a Y je vodík, methyl nebo acetyl, jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, solí s bázemi a esterů, spočívající v reakci cefemderivátu obecného vzorce II, kde Tf je trifluormethansulfonyl, s popřípadě chráněnými reaktivními skupinami, se substituovaným trialkylstananem obecného vzorce III, kde Alk je C_{1-6} -alkyl, v přítomnosti paladiové sloučeniny, fosfinového činidla a halogenidu kovu, s následujícím odštěpením případně pří-

tomných chránicích skupin a s případným převedením produktu na sůl nebo ester. Vyřáběné sloučeniny jsou použitelné jako širokospektrá antibakteriální činidla.

Vynález se týká způsobu výroby 3-substituovaných 3-cefemderivátů reakcí intermediárních 3-triflyloxy-3-cefemderivátů s příslušně substituovaným trialkylstennanem v přítomnosti paladiové sloučeniny, fosfinového činidla a halogenidu kovu. Výsledné 3-(nenasycený)alkyl-3-cefemderiváty jsou užitečné jako antibakteriální činidla se širokým spektrem účinku.

Používaným výrazem "triflyl" se míní, obdobně jako v případě výrazů "mesyl" a "tosyl", trifluormethansulfonylový zbytek.

Hoshi a spol. v amerických patentových spisech č. 4 591 641 (5/86) a 4 520 022 (5/85), které jsou majetkem firmy Bristol-Myers Co., popisují vinylsubstituované cefalosporiny nesoucí 3-[(Z)-1-propenylovou] a 7-fenylglycylamidogrupinu, odpovídající obecnému vzorci A

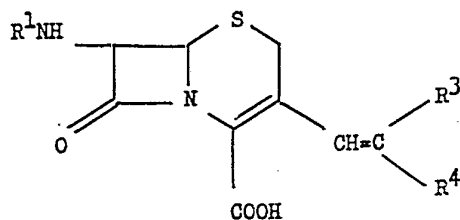


(A)

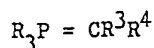
kde 3-propenylová skupina má konfiguraci (Z).

Sloučeniny popsané v těchto patentových spisech se připravují tak, že se vybuduje substituovaná vinylová skupina v poloze 3 cefalosporinového jádra reakcí 3-halogenmethylcefalosporinu nebo alkylhalogenidu (například methylhalogenidu) s triarylfosfinem, vedoucí k vzniku intermediárního fosforanylderivátu, na který se pak působí alkylhydrogenkarbonylovým reakčním činidlem resp. 3-hydrogenkarbonylcefalosporinem. Shora uvedené sloučeniny se vyrábějí za použití syntetických postupů popsaných v amerických patentových spisech č. 3 769 277 (10/73), 3 994 884 (11/76) a 4 107 431 (8/78).

Long a spol. v americkém patentovém spisu č. 3 769 277 (10/73) popisují Δ^3 -4-karboxycefalosporiny obecného vzorce



vyráběné reakcí 3-formylcefalosporinu (tj. 3-hydrogenkarbonylcefalosporinu) s fosforem obecného vzorce

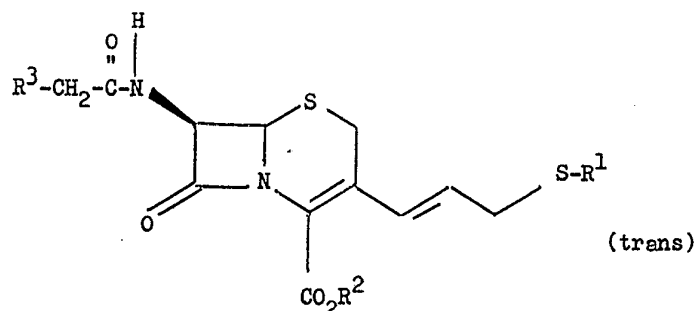


Weir v americkém patentovém spisu č. 3 994 884 (11/76) popisuje přípravu Δ^3 -4-karboxycefalosporinu obsahujícího 3-vinylovou skupinu reakcí odpovídajícího 3-halogenmethylcefalosporinu s fosfinem, vedoucí k vzniku intermediárního fosfoniového derivátu, konverzí tohoto fosfoniového derivátu na odpovídající intermediární fosforanylidenderivát a reakcí tohoto meziprojektu s formaldehydem.

Clark a spol. v americkém patentovém spisu č. 4 107 431 (8/78) (GB 1342241) popisují přípravu Δ^3 -vinyl- nebo subst.vinyl-4-karboxycefalosporinu reakcí 3-fosforanylidencefalosporinu s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce R^3COR^4 nebo reakcí 3-formylcefalosporinu s fosforanem obecného vzorce $R_3P=CR^3R^4$.

O'Callaghan a spol. v americkém patentovém spisu č. 3 830 700 (8/74) popisují určité 3-arylvinylcefalosporiny použitelné jako chromogenní činidla pro detekci β -laktamázové aktivity. Sloučeniny použitelné pro tento účel se připravují reakcí 3-fosforanylidencefalosporinu s arylaldehydem nebo reakcí 3-hydrogenkarbonylcefalosporinu (3-formyl-cefalosporinu) s fosforanem obecného vzorce $(R)_3P=CHAr$.

Beeby v amerických patentových spisech č. 3 983 113 (9/76), 4 049 806 (9/77) a 4 139 618 (2/79) popisuje 3-(heterocyklothio)propenylcefalosporiny obecného vzorce



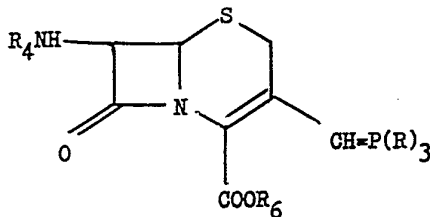
kteréžto sloučeniny se připravují reakcí výchozího 3-formylcefalosporinu s vhodným vinylovým Grignarovým činidlem, vedoucí k vzniku směsi α - a β -hydroxyisomerů odpovídajícího 3-(1-hydroxyprop-2-enyl)cefalosporinu. Na tento meziprodukt se pak působí merkaptosubstituovaným heterocyklem odpovídajícím substituentu SR^1 v přítomnosti malého množství silné kyseliny. Beeby v americkém patentovém spisu č. 4 112 087 (9/78) popisuje sloučeniny shora uvedeného vzorce, v němž však se namísto substituentu SR^1 nachází substituent OR .

Webber v americkém patentovém spisu č. 4 065 620 (12/77) popisuje 3-(subst.)vinylcefalosporiny připravované reakcí 3-formylcefalosporinu s fosforanem obecného vzorce $R_1R_2R_3P=CH-Y$ za běžných podmínek Wittigovy reakce.

Takaya a spol. ve zveřejněné evropské patentové přihlášce č. 30 630 (6/81) popisuje deriváty 7-acylamino-3-vinylcefalosporanové kyseliny připravované reakcí 3-formylcefalosporinové sloučeniny s vhodným fosforanem.

Miyadera a spol. v americkém patentovém spisu č. 4 147 863 (4/79) popisují cefalosporinové deriváty obsahující v poloze 3 cefemového jádra (1-alkyl-1H-tetrazol-5-yl)vinylovou skupinu. V tomto patentovém spisu je popsána příprava meziprojektu nesoícího žádaný vinylový substituent v poloze 3 reakcí známého 3-formylcefalosporinu s Wittigovým činidlem (fosforanem).

Beattie a spol. v americkém patentovém spisu č. 4 255 423 (3/81) popisují cefalosporinové sloučeniny nesoucí v poloze 3 cefalosporinového jádra substituovancu nebo nesubstituovanou vinylovou skupinu, připravované reakcí fosforanylidennového derivátu se sloučeninou obsahující karbonylovou skupinu. Konkrétně je možno fosforanylidennový derivát obecného vzorce



podrobit reakci s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce R_2-CO-R_3 a zavést tak do polohy 3 cefemového jádra substituent $-CH=CH_2R_3$.

V daném oboru je známo, že zde popisované sloučeniny s konfigurací cis (Z) jsou výhodnější než sloučeniny s konfigurací trans (E), protože vykazují vyšší antibakteriální účinnost (viz americký patentový spis č. 4 520 022, sloupec 16, ř. 23 až 29).

Až dosud známé a v literatuře popsány způsoby výroby 3-(1-propenyl)-3-cefemderivátů vedou k vzniku směsi cis(Z)- a trans(E)-isomerů, kterou je nutno nákladně dělit k získání výhodného, antibakteriálně účinnějšího cis(Z)-isomeru a v souladu s tím je rovněž celkový výtěžek žádaného cis(Z)-isomeru, vztažený na výchozí materiál, poměrně nízký.

Scott, Crisp a Stille v J. Amer. Chem. Soc., 106, 4630 (1984) popisují paladiem katalyzovanou kondenzací organických sloučenin cínu s elektrofilu, usnadňovanou přidáním chloridu zinečnatého.

Scott a Stille v J. Amer. Chem. Soc., 108, 3033 (1986) popisují paladiem katalyzovanou kondenzační reakcí několika vinyl-triflátů s organostannany, jako například s vinyltributylstannanem, vedoucí k vzniku produktu nescoucího vinylovou skupinu na uhlíkovém atomu, který opustila triflátová skupina.

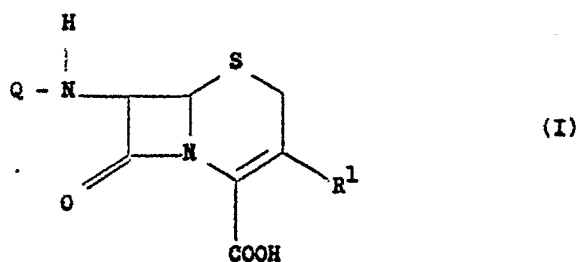
Vzhledem k tomu, že je žádoucí zlepšit způsob výroby 3-vinylcefemderivátů s výhodnou konfigurací cis(Z), byl učiněn pokus o použití stereospecifické syntézy pro výstavbu Z-propenylového postranního řetězce na uhlíkovém atomu v poloze 3 cefemového jádra za použití paladiem katalyzované reakce cefemového derivátu nescoucího vhodné funkční skupinu s cis(Z)-propenyltributylstannanem.

Byla zkoumána reakce shora uvedených organokovových činidel se snadno dostupnými 3-hydroxycefemovými sloučeninami a jejich deriváty, včetně trifluormethansulfonátu (triflátu), methansulfonátu, chlorderivátu a difenylfosfátu. Bylo zjištěno, že shora uvedené kondenzační reakce probíhají neuspokojivě v případě, že se provádějí za podmínek, které popsali Scott a Stille (viz shora uvedenou citaci). Kondenzace difenylmethyl-7-(fenylacetamid)-3-triflyloxy-3-cefem-4-karboxylátu se stannany, pro-

vádí-li se za podmínek popsaných v literatuře, probíhá rovněž neuspokojivě. Použití tetrakis(trifenylofosfin)paladia a chloridu lithného v tetrahydrofuranu vede převážně k vzniku 3-chlorderivátu shora zmíněné cefemové sloučeniny, který snadno isomerizuje na odpovídající Δ^2 -cefemderivát, takže vznikají pouze stopová množství žádané cefemové sloučeniny. Při použití chloridu zinečnatého namísto chloridu lithného nevzniká žádný vedlejší Δ^2 -cefemderivát. Konverze na žádaný produkt, prováděná v tetrahydrofuranu za varu pod zpětným chladičem, je však tak pomalá, že dochází k rozsáhlému rozkladu výchozího triflátu. Vzhledem k tomu se tedy žádaný produkt, jímž je difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(Z-1-propenyl)-3-cefem-4-karboxylát, získává jen ve velmi nízkém výtěžku.

Nyní bylo zjištěno, že kondenzací mezi 3-triflyloxycefemderiváty s určitými nenasyčenými trialkylstennany je možno vést tak, že v uspokojivém výtěžku vznikne v poloze 3 cefemového jádra vazba uhlík-uhlík, a že v případě 1-alkenyl- a 1-polyalkenylderivátů probíhá reakce úplně stereospecificky (tj. se stereospecifičností vyšší než 99 %). Toho se dosahuje tím, že se kondenzační reakce provádí v přítomnosti relativně polárního aprotického rozpouštědla, sloučeniny kovového paladia nebo dvojmocného paladia, určitých halogenidů kovů a fosfinu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 3-substituovaných-3-cefemderivátů obecného vzorce I



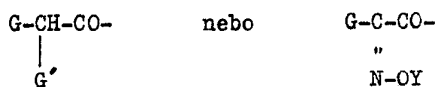
ve kterém

R^1

představuje 1-alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, 1-alkadienylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, 1-alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, fenylcovou skupinu popřípadě substituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo pěti- či šestičlenný heteroarylový zbytek obsahující v kruhu 1 nebo 2 atomy dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a

Q

znamená atom vodíku, terc.butoxykarbonylovou skupinu nebo acylovou skupinu vzorce



kde

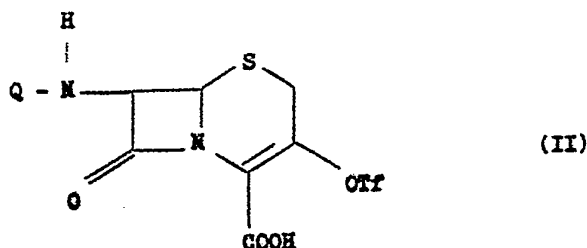
G představuje pěti- či šestičlenný karboxyklický arylový nebo heteroarylový zbytek obsahující 1 nebo 2 heteroatomy vybrané

ze skupiny zahrnující dusík a síru, popřípadě substituovaný hydroxylovou skupinou nebo aminoskupinou,

G' znamená hydroxylovou skupinu nebo aminoskupinu a

Y představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo acetylovou skupinu,

jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, solí s bázemi a esterů vybraných ze skupiny zahrnující fenacyl ester, acetoxymethylester, pivaloyloxymethylester, acetoxymethylester, 3-ftalidylester, 5-indanyl ester, methoxymethylester, benzoyloxymethylester, glycyloxymethylester a difenylmethylester, vyznačující se tím, že se na 3-trifluormethansulfonyloxy-3-cefemderivát obecného vzorce II



ve kterém

Q má shora uvedený význam a

Tf znamená trifluormethansulfonylovou skupinu,

v němž jsou reaktivní skupiny popřípadě chráněny, působí v aprotickém rozpouštědle příslušně substituovaných trialkylstannenem obecného vzorce III



ve kterém

Alk představuje alkyllovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R¹ má shora uvedený význam,

v přítomnosti 1 až 10 % molárních paladiových sloučenin, 3 až 30 % molárních fosfinových činidel a 0 až 7 molekulových halogenidů kovu, z produktu se odštěpí případně přítomné chránicí skupiny a výsledná sloučenina se popřípadě převede na sůl s kyselinou, sůl s bází nebo shora definovaný ester.

Za použití způsobu podle vynálezu lze získat některé nové sloučeniny, které nebylo možno připravit za použití známých a dříve popsáných postupů.

Reakce podle vynálezu se účelně provádí při teplotě v rozmezí od 0 do 100 °C.

Výchozí 3-trifluormethansulfonyloxy-3-cefemderiváty obecného vzorce II (rovněž označované pro zjednodušení jako 3-triflyloxy-3-cefemderiváty, kde, jak již bylo uvedeno výše, je trifluormethansulfonylová skupina nahrazena zkratkou "triflyl") lze snadno získat za použití známých 3-hydroxycefemderivátů jako výchozích látek. 3-triflyloxy-3-cefemderiváty mohou na 3-cefemovém jádru nést různé substituenty, jak je

to v daném oboru známo. Karboxylová skupina v poloze 4 může být ve formě esteru nebo soli. Poloha 7 3-cefemového jádra může nést popřípadě substituovanou aminoskupinu, kde substituentem může být libovolný zbytek známý z literatury. Pouze jako příklad je možno uvést, že 4-karboxylová skupina může být přítomna ve formě difenylmethylesteru a substituentem v poloze 7 může být fenylacetamid skupina nebo terc.butyloxy-karbonylaminoskupina.

I další aminové a hydroxylové substituenty, případně přítomné ve výchozích látkách, mohou být chráněny o sobě známým způsobem. Rovněž odstraňování chránících skupin po provedení vlastní reakce podle vynálezu se provádí obvyklým způsobem.

Aprotické rozpouštědlo používané při práci způsobem podle vynálezu má být poměrně polární. Toto rozpouštědlo lze tedy volit ze skupiny zahrnující 1-methyl-2-pyrrolidinon, tetrahydrofuran, nitrily jako acetonitril, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, ethery, jako dimethylether glykolu a dioxan, hexamethylfosfortriamid, aceton, nitromethan a nitrobenzen. Výhodným rozpouštědlem je 1-methyl-2-pyrrolidinon, tetrahydrofuran, acetonitril, dimethylsulfoxid a dimethylformamid, ještě výhodnějším rozpouštědlem pak 1-methyl-2-pyrrolidinon, tetrahydrofuran a acetonitril a nejvýhodnějším rozpouštědlem 1-methyl-2-pyrrolidinon.

I když shora zmíněnými alkenylovými, dienylovými, alkinylovými a heteroarylovými skupinami mohou být libovolné skupiny tohoto typu, výhodné jsou však nicméně 1-alkinylové a 1-alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku zahrnující například zbytky $-C(CH_3)=CH_2$, $H_2C=CH-$, $CH_3CH=CH-$, $(CH_3)_2C=CH-$, $CH_3-C\equiv C-$ a $H_2C=C(OC_2H_5)-$, navázané ve výchozích látkách obecného vzorce III výhodně na skupinu $-Sn(C_4H_9)_3$ (která je pro zjednodušení označována symbolem $-SnBu_3$). Jako reprezentativní příklady 1-polyalkenylových skupin lze uvést skupiny $CH_3-CH=C=CH-$ a $H_2C=CH-CH=CH-$. Heterocyklickými arylovými skupinami se míní s výhodou 2-, 3- nebo 4-pyridylová, 2-imidazolylová a 2-thiazolylová skupina. Způsob podle vynálezu se s výhodou používá k výrobě 1-alkenyl- a 1-alkinyl-cefemderivátů, zejména pak k výrobě 3-(Z-1-propenyl)-3-cefemderivátu (tj. 3-(Z-CH=CHCH₃)-3-cefemderivátu), 3-(propen-2-yl)-3-cefemderivátu a 3-(1-propinyl)-3-cefemderivátu.

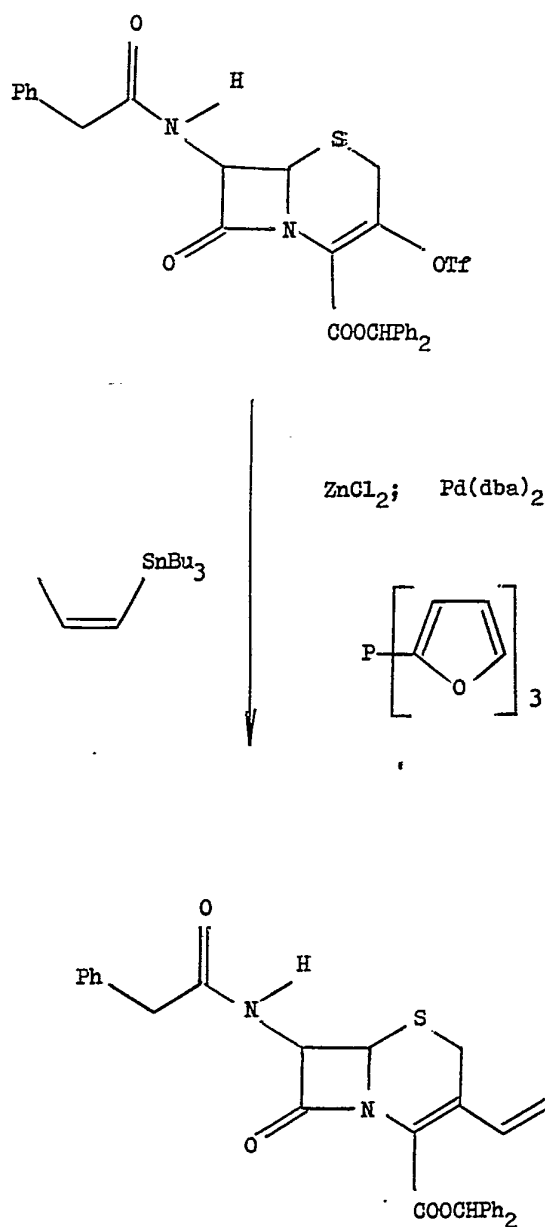
Fosfinovým reakčním činidlem může být například trifenylfosfin, tri(3-fluorfenyl)fosfin, tri(3-chlorfenyl)fosfin, tri(3-methoxyfenyl)fosfin, difenylmethylfosfin, dimethylfenylfosfin, tributylfosfin, tri(2-thienyl)fosfin a tri(2-furyl)fosfin. Shora zmíněné fosfinové sloučeniny lze rovněž nahradit fosfity, jako jsou například trimethyl-, triethyl-, trifenyl- a triisopropylfosfit. Výše zmíněné fosfiny lze rovněž nahradit chelátovými formami fosfinů, jako jsou například bis-difenylfosfinoethen a bis-difenylfosfinopropan. S výhodou se jako fosfin používá tri(2-furyl)fosfin.

I když při práci způsobem podle vynálezu je možno použít libovolnou sloučeninu paladia, volí se s výhodou sloučenina kovového paladia, jako bis(dibenzylidenacetonyl)-paladium $[Pd(dba)_2]$ a dvojmocné paladia, jako je octan paladnatý a chlorid paladnatý. Prvně zmíněné paladiové činidlo $[Pd(dba)_2]$ je pro práci způsobem podle vynálezu zvláště výhodné.

Halogenid kovu, používaný při práci způsobem podle vynálezu v kombinaci s paladiovou sloučeninou, se volí ze skupiny zahrnující chlorid zinečnatý, bromid zinečnatý, chlorid lithný, bromid lithný, jodid lithný, chlorid hořečnatý, bromid hořečnatý,

chlorid rtuťnatý a halogenidy (chloridy a bromidy) bóru, hliníku a kadmia. Výhodnými halogenidy kovů jsou chlorid zinečnatý a bromid zinečnatý, nejvýhodnější pak je chlorid zinečnatý.

Reprezentativní provedení způsobu podle vynálezu je možno popsat následujícím reakčním schématem:



Obecné podmínky pro provádění postupu podle vynálezu znázorněného shora uvedeným schématem jsou uvedeny níže.

K 107 mg (0,169 mmol) triflátu (III) ve 3 ml suchého 1-methyl-2-pyrrolidinonu se přidá 0,20 mmol příslušného stannanu v 1 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu a potom 52 mg (0,38 mmol) chloridu zinečnatého, 2,45 mg (0,0042 mmol) $\text{Pd}(\text{dba})_2$ a 2,0 mg (0,0085 mmol) tri(2-furyl)fosfinu. Výsledný tmavě zbarvený roztok se v argonové atmosféře zhruba 25 hodin míchá při teplotě 25 až 50 °C. Výsledný produkt se izoluje velmi rychlou chromatografií na silikagelu a charakterizuje se elementární analýzou ^1H -NMR spektroskopii a hmotovou spektroskopií.

Finální produkt je možno izolovat z reakční směsi technikami obvyklými v chemii cefalosporinů a penicilinů, jako například postupem popsáním v předcházejícím odstavci.

V následující tabulce je uvedeno několik reprezentativních hydrokarbyltributylstannanů, produkty vzniklé reakcí těchto látek s triflátem shora uvedeného vzorce III, příslušné reakční časy a výtěžky těchto produktů.

T a b u l k a

Kondenzace sloučeniny vzorce III se stannany, katalyzovaná paladiem

příklad č.	stannan	produkt	teplota (čas)	výtěžek (%)
6			25 °C (1 hodina)	79
1			25 °C (16 hodin)	65
3			25 °C (72 hodin)	66

příklad č.	stannan	produkt	teplota (čas)	výtěžek (%)
2	$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-SnBu}_3$		50 °C (1 hodina)	50
4			50 °C (6 hodin)	57
7			25 °C (16 hodin)	52
5	HSnBu_3 (b)		65 °C (1 hodina)	68

Legenda: (a) 98% Z-stannan poskytuje 97% Z-produkt

(b) jako rozpouštědlo se používá tetrahydrofuran a pracuje se s 5 ekvivalenty stanniumhydridu

Příklad 5 ilustrující přípravu 3-(demethyl)-3-cefemderivátu nespadá sice do rozsahu vynálezu, je však nicméně uveden k ilustraci použitelnosti způsobu podle vynálezu.

Na základě výsledků získaných v příkladech provedení lze usuzovat, že reakční doba a reakční teplota ve stupni (b) způsobu podle vynálezu nehrají rozhodující úlohu a mohou se pohybovat pokud jde o teplotu zhruba od 20 do 65 °C a pokud jde o čas zhruba od 1 do 75 hodin, výhodně zhruba od 25 do 50 °C a od 1 do 72 hodin, v závislosti na reaktivitě a volbě reakčních složek a katalytického systému.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Pokud není uvedeno jinak, míní se všemi uváděnými díly a procenty díly a procenta hmotnostní. Příklady A a B ilustrují přípravu reprezentativních výchozích látek, příklady 1 až 4 a 6 až 14 několik reprezentativních postupů k provádění způsobu podle vynálezu.

P ř í k l a d A

Difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát

K roztoku 3,38 g (0,006 mol) soli difenylmethyl-7-amino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu s p-toluensulfonovou kyselinou E. Scartazzini a H. Bickel, *Helv. Chim. Acta*, 1974, 57, 1919 a 1,87 g (0,018 mol) hydrogensířičitanu sodného ve 120 ml tetrahydrofuranu a 30 ml vody se přikape roztok 1,41 g (0,009 mol) fenylacetylchloridu v 10 ml tetrahydrofuranu. Po skončení přidávání chloridu kyseliny se reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se z ní za sníženého tlaku odpaří tetrahydrofuran. Vodný koncentrát se extrahuje ethylacetátem, organický extrakt se promyje dvakrát 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a dvakrát roztokem chloridu sodného, načež se organické rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Zbytek ve formě pevné pěny se podrobí chromatografii na 100 g silikagelu. Získá se 1,85 g (61,6 %) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu. NMR spektrum produktu odpovídá uvedené struktuře.

P ř í k l a d B

Difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-trifluormethylsulfonyloxy-3-cefem-4-karboxylát

K 1,57 g (0,00313 mol) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu v 63 ml methylenchloridu se přidá 0,546 ml (0,00313 mol) N,N-diisopropylethylaminu, směs se v dusíkové atmosféře 10 minut míchá při teplotě -20 °C, načež se k ní přidá 0,633 ml (0,00376 mol) anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny a v míchání při teplotě -20 °C se pokračuje ještě 20 minut. Reakční směs se přidáním methylenchloridu zředí na objem 400 ml a k organickému roztoku se přidá 100 ml 0,25N kyseliny chlorovodíkové. Fáze se oddělí a methylenchloridová fáze se postupně promyje vodou, zředěným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, 0,25N kyselinou chlorovodíkovou a znovu vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým. Síran se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 1,37 g (69,2 %) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cefem-4-karboxylátu. NMR spektrum produktu odpovídá uvedené struktuře.

Analýza: pro $C_{29}H_{23}N_2O_7S_2F_3$

vypočteno 55,06 % C, 3,66 % H, 4,43 % N, 10,14 % S;

nalezeno 55,28 % C, 3,66 % H, 3,94 % N, 10,68 % S.

P ř í k l a d 1

Difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(Z-1-propenyl)-3-cefem-4-karboxylát

Roztok C,226 g (0,00358 mol) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cefem-4-karboxylátu, 0,130 g (0,00039 mol) Z-1-propenyl-tri-n-butylstannanu, 0,0033 g (0,000014 mol) tri(2-furyl)fosfinu a 0,0041 g (0,000007 mol) paladium(0)-bis(dibenzylidenacetonu) ve 4 ml tetrahydrofuranu se v argonové atmosféře 30 sekund odplyňuje za sníženého tlaku, načež se k němu v jediné dávce přidá roztok C,097 g (0,00072 mol) chloridu zinečnatého v 1 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí ethylacetátem a promyje se zředěným roztokem chloridu amonného. Organické rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a nahradí se acetonitrilem. Acetonitrilový roztok se třikrát promyje n-pentanem a rozpouštědlo se znovu odpaří za sníženého tlaku. Odparek poskytne po chromatografii na silikagelu 0,123 g (65 %) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(Z-1-propenyl)-3-cefem-4-karboxylátu. NMR spektrum produktu odpovídá uvedené struktuře.

P ř í k l a d 2

Difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(1-propinyl)-3-cefem-4-karboxylát

Směs 1,03 g (0,00162 mol) difenylmethyl-7-(fenylacetyl)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cefem-4-karboxylátu, 0,533 g (0,00162 mol) (1-propinyl)-tri-n-butylstannanu, 0,665 g (0,00488 mol) chloridu zinečnatého, 0,030 g (0,00013 mol) tri-(2-furyl)fosfinu a 0,00727 g (0,000032 mol) cetanu paladnatého ve 30 ml suchého N,N-dimethylformamidu se 2 hodiny zahřívá na 65 °C a pak se nechá v dusíkové atmosféře ještě 19 hodin reagovat při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ethylacetátem, organický roztok se pětikrát promyje vodou, ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v acetonitrilu. Organická fáze se dvakrát promyje n-pentanem a acetonitril se odpaří za sníženého tlaku.

Zbytek se vyčistí chromatografií na adsorbentu s reversní fází, čímž se získá 0,281 g (30 %) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(1-propinyl)-3-cefem-4-karboxylátu. NMR spektrum produktu odpovídá uvedené struktuře.

Analýza: pro $C_{31}H_{26}N_2O_4S$

vypočteno 71,24 % C, 5,02 % H, 5,36 % N, 6,14 % S;

nalezeno 71,23 % C, 5,02 % H, 5,30 % N, 6,11 % S.

P ř í k l a d 3

Difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(2-methyl-1-propenyl)-3-cefem-4-karboxylát

Směs 0,105 g (0,000166 mol) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cefem-4-karboxylátu, 0,070 g (0,0002 mol) (2-methyl-1-propenyl)tri-n-butylstannanu, 0,052 g (0,00038 mol) chloridu zinečnatého a 0,0039 g (0,000016 mol) tri-(2-furyl)fosfinu ve 4 ml suchého 1-methyl-2-pyrrolidinonu se v argonové atmosféře 30 sekund odplyňuje, načež se k ní v jediné dávce přidá 0,0049 g (0,000008 mol) paladium(0)-bis(dibenzylidenacetonu).

Reakční směs se 19 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí ethylacetátem a organická fáze se promyje zředěným roztokem chloridu amonného. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a nahradí se acetonitrilem. Organický roztok se promyje n-pentanem a acetonitril se odpaří za sníženého tlaku. Odparek poskytne po chromatografii na silikagelu 0,0603 g (66 %) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(2-methyl-1-propenyl)-3-cefem-4-karboxylátu. NMR spektrum a hmotové spektrum produktu odpovídají uvedené struktuře.

Analýza: pro $C_{32}H_{30}N_2O_4S$

vypočteno 71,35 % C, 5,61 % H, 5,20 % N, 5,95 % S;

nalezeno 70,97 % C, 5,67 % H, 5,07 % N, 5,42 % s.

P ř í k l a d 4

Difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(p-methoxyfenyl)-3-cefem-4-karboxylát

Směs 0,1029 g (0,000163 mol) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cefem-4-karboxylátu, 0,0775 g (0,000195 mol) (p-methoxyfenyl)tri-n-butylstannanu, 0,044 g (0,00032 mol) chloridu zinečnatého a 0,00378 g (0,000016 mol) tri(2-furyl)fosfinu ve 4 ml suchého 1-methyl-2-pyrrolidinonu se v argonové atmosféře 30 sekund odplyňuje, načež se k ní v jediné dávce přidá 0,0047 g (0,000008 mol) paladium(0)-bis(dibenzylidenacetonu). Reakční směs se 5,5 hodiny míchá při teplotě 50 °C, potom 16 hodin při teplotě místnosti, načež se zředí ethylacetátem a organický roztok se promyje zředěným roztokem chloridu amonného. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a nahradí se acetonitrilem. Organická fáze se promyje n-pentanem a acetonitril se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek poskytne po chromatografii na silikagelu 0,0548 g (57 %) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(p-methoxyfenyl)-3-cefem-4-karboxylátu. NMR spektrum produktu odpovídá uvedené struktuře.

Analýza: pro $C_{35}H_{30}N_2O_5S$

vypočteno 71,16 % C, 5,12 % H, 4,74 % N;

nalezeno 70,95 % C, 5,18 % H, 4,70 % N.

P ř í k l a d 5

Difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(demethyl)-3-cefem-4-karboxylát

K směsi 0,100 g (0,000158 mol) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cefem-4-karboxylátu, 0,065 g (0,00047 mol) chloridu zinečnatého, 0,00293 g (0,000012 mol) tri-(2-furyl)fosfinu a 0,0007 g (0,000003 mol) octanu paladnatého ve 3 ml suchého tetrahydrofuranu se v argonové atmosféře po částech přidá 0,216 g (0,00074 mol) tri-n-butylstanniumhydridu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při

teplotě 65 °C, pak se zředí methylenchloridem, organický roztok se promyje n-pentanem a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek poskytne po chromatografii na silikagelu 0,053 g (68 %) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(demethyl)-3-cefem-4-karboxylátu. NMR spektrum produktu odpovídá uvedené struktuře.

Analýza: pro $C_{28}H_{24}N_2O_4S$

vypočteno 69,40 % C, 4,99 % H, 5,78 % N, 6,62 % S;

nalezeno 68,04 % C, 4,96 % H, 5,52 % N, 6,60 % S.

P ř í k l a d 6

Difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-ethenyl-3-cefem-4-karboxylát

Směs 0,4645 g (0,00073 mol) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cefem-4-karboxylátu, 0,279 g (0,00088 mol) ethenyl-tri-n-butylstannanu, 0,200 g (0,00146 mol) chloridu zinečnatého a 0,0068 g (0,000029 mol) tri-(2-furyl)fosfinu v 6 ml suchého 1-methyl-2-pyrrolidinonu se v argonové atmosféře 30 sekund odplyňuje, načež se k ní v jediné dávce přidá 0,0084 g (0,000014 mol) paladium-(C)-bis(dibenzylidenacetonu). Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se zředí ethylacetátem a organický roztok se promyje zředěným roztokem chloridu amonného. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a nahradí se acetonitrilem. Organická fáze se promyje n-pentanem a acetonitril se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek poskytne po krystalizaci ze směsi ethanolu a methylenchloridu 0,320 g (85 %) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-ethenyl-3-cefem-4-karboxylátu. NMR spektrum produktu odpovídá uvedené struktuře.

Analýza: pro $C_{30}H_{26}N_2O_4S$

vypočteno 70,56 % C, 5,13 % H, 5,49 % N, 6,28 % S;

nalezeno 70,22 % C, 5,13 % H, 5,21 % N, 6,41 % S.

P ř í k l a d 7

Difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(1-ethoxy-1-ethenyl)-3-cefem-4-karboxylát

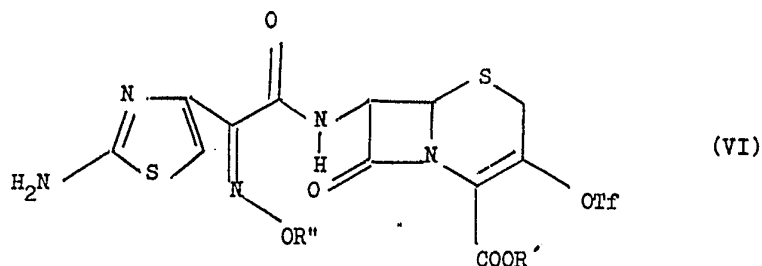
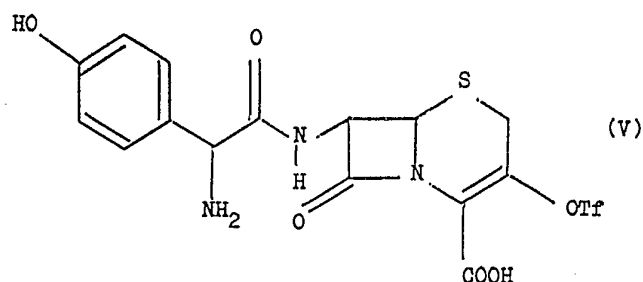
Směs 0,200 g (0,00031 mol) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-3-cefem-4-karboxylátu, 0,115 g (0,000318 mol) (1-ethoxyvinyl)-tri-n-butylstannanu, 0,090 g (0,00066 mol) chloridu zinečnatého a 0,00293 g (0,000012 mol) tri-(2-furyl)fosfinu v 6 ml suchého 1-methyl-2-pyrrolidinonu se v argonové atmosféře 30 sekund odplyňuje, načež se k ní v jediné dávce přidá 0,0036 g (0,000006 mol) paladium-(C)-bis(dibenzylidenacetonu). Reakční směs se 19 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí ethylacetátem a organický roztok se promyje zředěným roztokem chloridu amonného. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a nahradí se acetonitrilem. Organický roztok se promyje n-pentanem a acetonitril se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek poskytne po chromatografii na silikagelu 0,092 g (52 %) difenylmethyl-7-(fenylacetamido)-3-(1-ethoxy-1-ethenyl)-3-cefem-4-karboxylátu. NMR spektrum produktu odpovídá uvedené struktuře.

Analýza: pro $C_{32}H_{30}N_2O_5S$

vypočteno 69,29 % C, 5,45 % H, 5,05 % N, 5,78 % S;

nalezeno 69,24 % C, 5,54 % H, 4,89 % N, 5,60 % S.

Postupy popsány výše se za použití vždy příslušných trifluormethansulfonylderivátů 7-[2-(4-hydroxyfenyl)-2-aminoacetamido]- a 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny a jejich esterů, a vždy příslušného hydrokarbyl-tributylstannanu získají další cefem-deriváty podle vynálezu, shrnuté do níže uvedené tabulky. Výchozími trifláty, označovanými v tabulce zkratkou Tf, jsou sloučeniny níže uvedených vzorců V, VIa a VIb, v nichž jsou všechny kyselé skupiny chráněny za použití technik běžným v daném oboru.



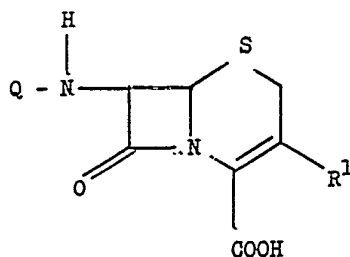
VIa: $R' = R'' = H$

VIb: $R' = CH_2OCOC(CH_3)_3$, $R'' = H$

Po kondenzační reakci, již se zavádí žádaný hydrokarbylový substituent do polcehy 3 cefemového jádra je pak možno chránicí skupiny obvyklými metodami odštěpit. Mezi vhodné chránicí skupiny karboxylové funkce náleží aralkylové skupiny, jako skupina benzylová, methoxybenzylová a difenylmethylová (benzhydrylová), alkylové skupiny, jako skupina terc-butylová a halogenalkylové skupiny, jako skupina 2,2,2-trichlorethylová apod. Vhodné chránicí skupiny aminových a hydroxylových funkcí zahrnují například tritylovou skupinu, acylové skupiny, jako skupinu chloracetyllovou, formylovou, terc-butoxykarbonylovou, benzyloxykarbonylovou apod. V následující tabulce ve slupci "produkt" představuje symbol "Q" cefemové jádro odvozené od triflátů shora uvedených vzorců V, VIa a VIb a R^1 znamená nenasyčenou alkylovou skupinu pocházející ze stannanu.

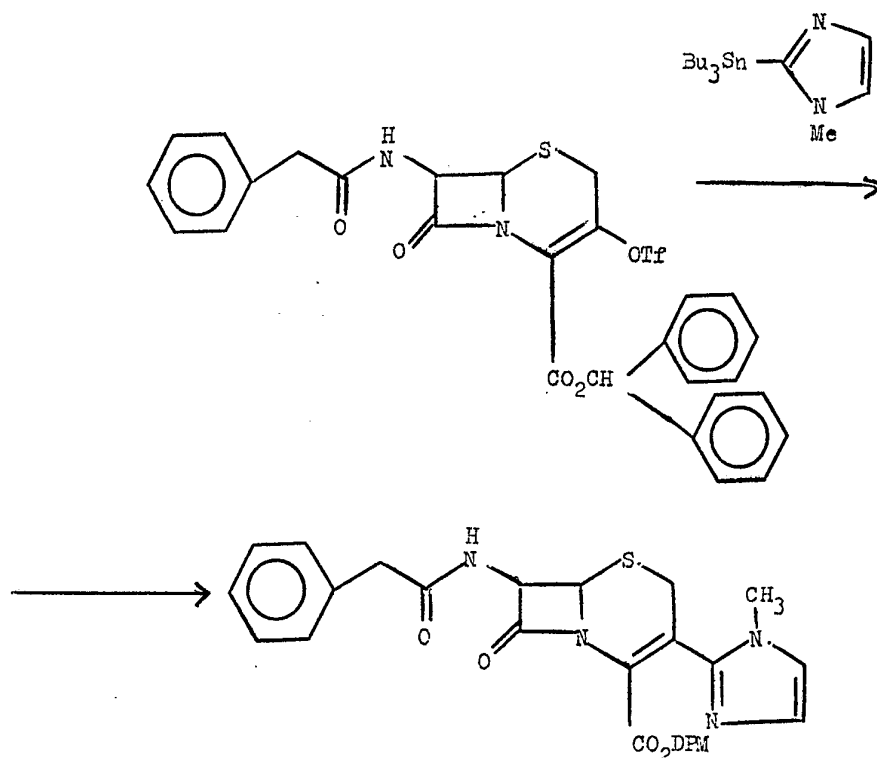
T a b u l k a

Další příklady produktů připravených paladiem katalyzovanou kondenzací triflátů se stannany



příklad č.	stannan	Tf	produkt
8		VIa	Q = 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)- -hydroxyiminoacetyl] R¹ = CH=CH₂ teplota tání 170 °C (rozklad)
9		VIb	Q = 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)- -hydroxyiminoacetyl] pivaloyloxymethylester R¹ = CH=CH₂ teplota tání 130 °C (rozklad)
10	CH₃-C≡C-SnBu₃	VIb	Q = 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)- -hydroxyiminoacetyl] pivaloyloxymethylester R¹ = -C≡C-CH₃ teplota tání 115 °C
11		VIa	Q = 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)- -hydroxyiminoacetyl] R¹ = CH=C(CH₃)₂ teplota tání nad 160 °C (postupný rozklad)
12		VIb	Q = 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)- -hydroxyiminoacetyl] pivaloyloxymethylester R¹ = CH=C(CH₃)₂ teplota tání 110 až 113 °C
13		V	Q = 7-[D-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)- acetyl] R¹ = CH=CHCH₃ teplota tání 213 až 218 °C (rozklad)
14		V	Q = 7-[D-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)- acetyl] R¹ = CH=CHCH₃

P ř í k l a d 15

Difenylmethyl-7-fenylacetamido-3-(N¹-methyl-2-imidazolyl)-3-cefem-4-karboxylát

Směs 0,4645 g (0,00073 mol) difenylmethyl-7-fenylacetamido-3-trifluormethylsulfonyloxy-3-cefem-4-karboxylátu, 0,271 g (0,00073 mol) N¹-methyl-2-imidazolyltributylstannanu, 0,020 g (0,00146 mol) chloridu zinečnatého a 0,0068 g (0,000029 mol) tri(2-furyl)fosfinu v 5 ml suchého 1-methyl-2-pyrrolidinonu se pod argonem odplyní a přidá se k ní 0,0084 g (0,000014 mol) paladium(0)-bis(dibenzylidenacetonu). Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti a pak se k ní přidá 30 ml ethylacetátu a zředěný roztok chloridu amonného. Organická vrstva se třikrát promyje vodným roztokem chloridu amonného a po vysušení se odpaří. Ke zbytku se přidá 30 ml acetonitrilu, tento roztok se třikrát promyje pentanem a odpaří se. Odparek se vyčistí chromatografií na silikagelu. Elucí ethylacetátem a hexanem se získá 0,0767 g (19 %) difenylmethyl-7-fenylacetamido-3-(N¹-methyl-2-imidazolyl)-3-cefem-4-karboxylátu, jehož ¹H-NMR spektrum odpovídá uvedené struktuře.

Sloučeniny obecného vzorce I vyráběné způsobem podle vynálezu mohou být ve formě farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami a solí s bázei, v nichž aniont, resp. kationt výraznějším způsobem nepřispívají k toxicitě solí a pokud jsou tyto soli kompatibilní s běžnými farmaceuticky upotřebitelnými nosiči a jinými obvyklými pomocnými látkami používanými k výrobě farmaceutických prostředků, vhodných pro orální nebo parenterální podání. Adiční soli s kyselinami se připravují běžným způsobem reakcí sloučenin obecného vzorce I s minerálními kyselinami, jako například

s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou a kyselinou sírovou, nebo s organickými karboxylovými a sulfonovými kyselinami, jako například s kyselinou octovou, kyselinou citronovou, kyselinou maleinovou, kyselinou jantarovou, kyselinou benzoovou, kyselinou vinnou, kyselinou askorbovou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou apod.

Farmaceuticky upotřebitelné soli s bázemi se vyrábějí běžnými technikami, jako reakcí sloučenin obecného vzorce I s bázičnými sloučeninami alkalických kovů (sodík, draslík) a kovů alkalických zemin (baryum, zinek, hořečík) s výhodou s bázičnými sloučeninami alkalických kovů, jako jsou například zředěné roztoky hydroxidu sodného, uhličitanu draselného a hydrogenuhličitanu sodného. Farmaceuticky upotřebitelné soli s bázemi lze rovněž připravit reakcí sloučenin obecného vzorce I s aminy, jako například s triethylaminem, dibenzylaminem, N,N'-dibenzylethylenediaminem, prokainem apod.

Mezi farmaceuticky upotřebitelné estery náleží ty estery, které jsou samy o sobě aktivní, nebo které působí jako prekursori léčiv tím, že jsou v těle hydrolyzovány za uvolnění aktivního antibiotika. Mezi vhodné estery tohoto typu náleží fenacylestery, acetoxy-methylestery, pivaloxy-methylestery, acetoxybenzylestery, 3-ftalidy-estery, 5-indany-estery, methoxy-methylestery, benzoxy-methylestery, glycoxy-methylestery a jiné estery známé v chemii cefalosporinů a penicilinů.

Farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno připravit smísením sloučenin podle vynálezu s pevným nebo kapalným farmaceuticky upotřebitelným nosičem a popřípadě s farmaceuticky upotřebitelnými pomocnými látkami, a to za použití běžných standardních metod. Mezi pevné léčivé formy náleží prášky, tablety, dispergovatelné granule, kapsle, kachety a čípky. Pevným nosičem může být alespoň jedna látka, která může fungovat rovněž jako ředidlo, aromatická přísada, látka napomáhající rozpouštění, kluzná látka, suspenzační činidlo, pojídlo, činidlo způsobující rozpad tablet a enkapsulační činidlo. Mezi vhodné inertní pevné nosiče náleží uhličitán hořečnatý, stearát hořečnatý, mastek, sacharosa, laktosa, pektin, dextrin, škrob, želatina, celulosové materiály, nízkotající vosk, kakaové máslo apod. Kapalně léčivé formy zahrnují roztoky, suspenze a emulze. Tak například je možno připravovat roztoky sloučenin podle vynálezu ve vodě, vodném propylenglykolu nebo vodném polyethylenglykolu, obsahující popřípadě běžná vhodná barviva, aromatické látky, stabilizátory a zahušťovadla.

S výhodou se připravují farmaceutické prostředky v jednotkové dávkovací formě, obsahující vždy příslušné množství účinné látky, tj. sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu.

Množství účinné látky, tj. sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, ve farmaceutickém prostředku, resp. v jednotkové dávkovací formě se může měnit nebo upravovat v širokém rozmezí v závislosti na konkrétní aplikaci, na účinnosti příslušné sloučeniny a na žádané koncentraci. Obecně se toto množství účinné složky pohybuje v rozmezí zhruba od 0,5 do 90 % hmotnostních, vztaheno na hmotnost celého prostředku.

Při terapeutickém použití k léčbě nebo potírání gram pozitivních a gram negativních bakteriálních infekcí u teplokrevných živočichů se popisované sloučeniny aplikují v takovém množství, aby se v krvi léčeného živočicha docílila a udržela antibakteriálně účinná koncentrace této sloučeniny. Toto antibakteriálně účinné množství se obecně pohybuje v rozmezí zhruba od 100 mg do 5000 mg denně. Je pochopitelné, že dávkování se může měnit v závislosti na stavu pacienta, na závažnosti a rozsahu léčebné bakteriální infekce a na konkrétní použité sloučenině. Rovněž je pochopitelné, že počáteční dávku je možno zvýšit nad shora uvedenou horní hranici, aby se rychleji docílilo žádané hladiny účinné látky v krvi, nebo může být počáteční dávka nižší a následující dávky pak je možno v průběhu léčby postupně zvyšovat, tak jak to vyžaduje konkrétní situace.

Sloučeniny obecného vzorce I, vyráběné způsobem podle vynálezu, se s výhodou aplikují parenterálně, tj. injekčně, například intravenózními injekcemi nebo jinými parenterálními cestami. Farmaceutické prostředky určené k parenterálnímu podání obecně obsahují farmaceuticky upotřebitelné množství sloučeniny obecného vzorce I ve formě rozpustné soli (adiční soli s kyselinou nebo soli s bází), rozpuštěné ve farmaceuticky upotřebitelném kapalném nosiči, jako je například voda pro injekce obsahující takové množství pufru, aby vznikl hojně pufrovaný isotonický roztok, jehož pH se pohybuje zhruba od 3,5 do 7. Mezi vhodné pufrы náležejí například trinitratum-orthofosfát, hydrogenuhličitan sodný, citrónan sodný, N-methylglutamin, L(+)-lysin a L(+)-arginin. Sloučenina obecného vzorce I se v nosném prostředí obecně rozpouští v množství postačujícím k dosažení farmaceuticky upotřebitelné injekční koncentrace pohybující se v rozmezí zhruba od 1 do 400 mg/ml roztoku. Výsledný kapalný farmaceutický prostředek se aplikuje v takovém množství, aby se dosáhlo shora zmíněné antibakteriálně účinné dávky pohybující se v rozmezí zhruba od 100 do 5000 mg na den.

Antibakteriální účinnost několika reprezentativních sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu je uvedena v následující tabulce, a to v hodnotách minimálních inhibičních koncentrací (MIC v $\mu\text{g/ml}$).

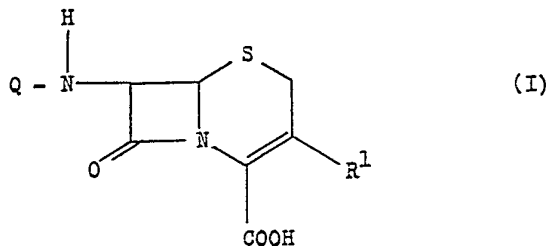
T a b u l k a

Antibakteriální účinnost

organismus	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				cefaclor	cefalexin
	př. 2	př. 3	př. 1	př. 14		
<i>S. pneumoniae</i>	8	0,03	0,03	2	0,13	0,5
<i>S. pyogenes</i>	4	0,03	0,016	2	0,13	0,25
<i>S. faecalis</i>	16	4	8	>63	32	63
<i>S. aureus</i>	4	0,06	0,13	8	0,25	0,5
<i>S. aureus</i> /50 % sérum	>16	0,06	0,5	32	1	1
<i>S. aureus</i> /res. na penicilin	8	0,5	1	63	1	8
<i>S. aureus</i> /res. na methacilin	>16	>125	>125	>63	>125	>125
<i>E. coli</i>	16	2	1	>63	1	4
<i>E. coli</i>	16	32	4	>63	2	4
<i>K. pneumoniae</i>	16	4	0,5	>63	0,5	4
<i>K. pneumoniae</i>	>16	>125	63	>63	63	63
<i>E. cloacae</i>	>16	63	125	>63	>125	>125
<i>P. mirabilis</i>	16	4	1	63	2	4

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

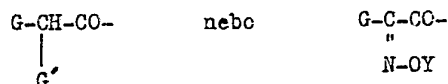
1. Způsob výroby 3-substituovaných 3-cefemderivátů obecného vzorce I



ve kterém

R^1 představuje 1-alkenyllovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, 1-alkadienyllovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, 1-alkinyllovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu popřípadě substituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo pěti- či šestičlenný heteroarylový zbytek obsahující v kruhu 1 nebo 2 atomy dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a

Q znamená atom vodíku, terc.butoxykarbonylovou skupinu nebo acylovou skupinu vzorce



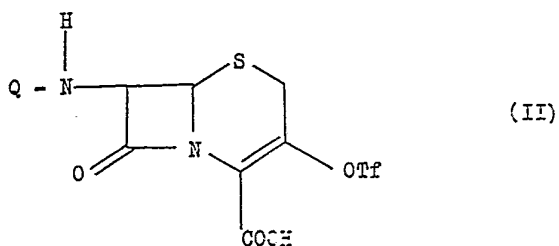
kde

G představuje pěti- či šestičlenný karbocyklický aryllový nebo heteroarylový zbytek obsahující 1 nebo 2 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík a síru, popřípadě substituovaný hydroxylovou skupinou nebo aminoskupinou,

G' znamená hydroxylovou skupinu nebo aminoskupinu a

Y představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo acetyllovou skupinu,

jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, solí s bázemi a esterů vybraných ze skupiny zahrnující fenacylester, acetoxymethylester, pivaloxyloxymethylester, acetoxymethylester, 3-ftalidylester, 5-indanylester, methoxymethylester, benzoyloxymethylester, glycyloxymethylester a difenylmethylester. vyznačující se tím, že se na 3-trifluormethansulfonyloxy-3-cefemderivát obecného vzorce II



ve kterém

Q má shora uvedený význam a

Tf znamená trifluormethansulfonylovou skupinu,

v němž jsou reaktivní skupiny popřípadě chráněny, působí v aprotickém rozpouštědle při teplotě C až 100 °C příslušně substituovaným trialkylstannanem obecného vzorce III



ve kterém

Alk představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R¹ má shora uvedený význam,

v přítomnosti 1 až 10 % molárních paladiové sloučeniny, 3 až 30 % molárních fosfinového činidla a 0 až 7 molekulivalentů halogenidu kovu, z produktu se odštěpí případně přítomné chránicí skupiny a výsledná sloučenina se popřípadě převede na sůl s kyselinou, sůl s bází nebo shora definovaný ester.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako fosfinové činidlo použije sloučenina vybraná ze skupiny zahrnující trifenylfosfin, tri(3-fluorfenyl)fosfin, tri(4-chlorfenyl)fosfin, tri(3-methoxyfenyl)fosfin, difenylmethylfosfin, dimethylfenylfosfin, tributylfosfin, tri(2-thienyl)-fosfin a tri(2-furyl)fosfin.
3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako fosfinové činidlo použije tri(2-furyl)fosfin.
4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako substituovaný trialkylstannan obecného vzorce III použije sloučenina vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny $H_2C=CH-SnBu_3$, $CH_3CH=CH-SnBu_3$, $(CH_3)_2C=CH-SnBu_3$, $CH_3-C\equiv C-SnBu_3$, $CH_3C-C_6H_4-SnBu_3$ a $H_2C=C(OC_2H_5)-SnBu_3$, kde Bu znamená butylovou skupinu.
5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako paladiová sloučenina použije sloučenina vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny kovového paladia a dvojmocného paladia, s výhodou bis(dibenzylidenacetonyl)paladium, octan paladnatý a chlorid paladnatý.
6. Způsob podle bodů 4 a 5, vyznačující se tím, že se jako paladiová sloučenina použije bis(dibenzylidenacetonyl)paladium.