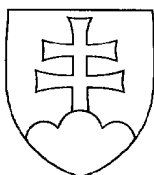


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 1213-92
(22) Dátum podania: 20.08.91
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9018330.2, 9104770.4
(32) Dátum priority: 21.08.90, 07.03.91
(33) Krajina priority: GB, GB
(40) Dátum zverejnenia: 04.06.97
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 04.06.97
(86) Číslo PCT: PCT/EP91/01589, 20.08.91

(11) Číslo dokumentu:

278470

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 477/00
C 07D 477/02
C 07D 477/08
A 61K 31/40

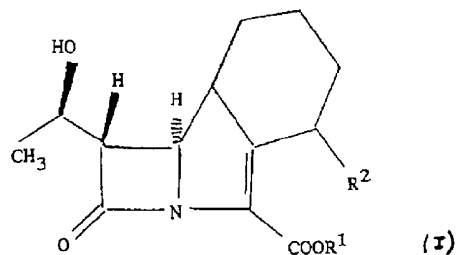
(73) Majiteľ patentu: Glaxo, S. p. A., Verona, IT;

(72) Pôvodca vynálezu: Perboni Alcide, Verona, IT;
Rossi Tino, Verona, IT;
Gaviraghi Giovanni, Verona, IT;
Ursini Antonella, Verona, IT;
Tarzia Giorgio, Verona, IT;

(54) Názov vynálezu: **Estery kyseliny 10-(1-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylovej, spôsob výroby a farmaceutické prostriedky s ich obsahom**

(57) Anotácia:

Estery všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ znamená skupinu všeobecného vzorca R⁴CHOCO(O)_pR⁵, v ktorom R⁴ znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, p znamená celé číslo 0 alebo 1 a R⁵ znamená alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 5 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovaný alkylovým zvyškom s 1 až 3 atómami uhlíka, ďalej fenylný alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, substituovaný alkoxy skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka a R² znamená skupinu OR³, v ktorej R³ znamená alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, spôsob výroby týchto látok a farmaceutické prostriedky na liečbu a prevenciu bakteriálnych infekcií, ktoré tieto zlúčeniny obsahujú.

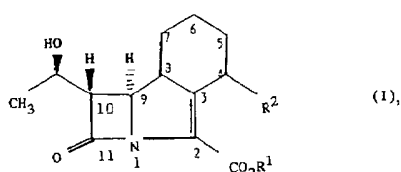


Oblasť techniky

Vynález sa týka esterov kyseliny 10-(1-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylovej, spôsobu výroby týchto látok a farmaceutických prostriedkov s antibakteriálnym účinkom, ktoré tieto látky obsahujú.

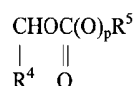
Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoria estery kyseliny 10-(1-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylovej, ktoré je možné vyjadriť všeobecným vzorcom (I)



kde

R¹ znamená skupinu všeobecného vzorca



kde

R⁴ znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka,

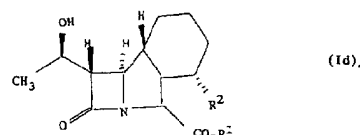
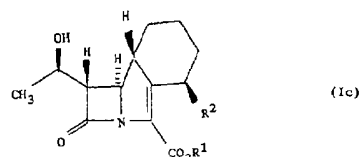
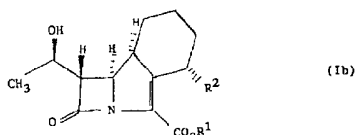
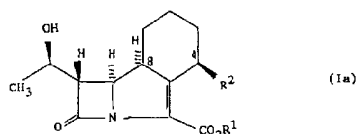
p znamená celé číslo 0 alebo 1 a

R⁵ znamená alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 5 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovaný alkylovým zvyškom s 1 až 3 atómami uhlíka, ďalej fenyl alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, substituovaný alkoxy skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka a

R² znamená skupinu OR³, v ktorej R³ znamená alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka.

Okrem stereochemického zoskupenia, znázorneného vo vzorci (I), obsahuje molekula dva ďalšie asymetrické atómy uhlíka v polohách 4 a 8. To znamená, že skupina R¹ tiež obsahuje aspoň jeden asymetrický atóm uhlíka v prípade, že R⁴ má význam odlišný od atómu vodíka. Všetky stereoizoméry a ich zmesi, ktorým dávajú vznik uvedené stredy asymetrie, patria do vzorca (I).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) teda zahŕňajú aspoň štyri stereoizoméry a ich zmesi, ktoré je možné vyjadriť všeobecnými vzorcami (Ia), (Ib), (Ic) a (Id)



Väzba znamená, že sa väzba nachádza nad rovinou papiera. Prerušovaná čiara znamená, že sa väzba v skutočnosti nachádza pod rovinou papiera.

Konfigurácia, znázornená pre atóm uhlíka v polohe 8 vo vzorcoch (Ia) a (Ib), je označovaná ako β-konfigurácia, vo vzorcoch (Ic) a (Id) ako α-konfigurácia.

Konfigurácia pre atóm uhlíka v polohe 4 vo vzorcoch (Ib) a (Id) je uvádzaná ako α-konfigurácia a vo vzorcoch (Ia) a (Ic) ako β-konfigurácia.

Všeobecne je v špecifických uvedených zlúčeninách možné označiť β-konfiguráciu v polohe 8 ako S-izomér a β-konfiguráciu v polohe 4 ako R-izomér. Naopak α-konfigurácia v polohe 8 zodpovedá R-izoméru a α-konfigurácia v polohe 4 zodpovedá S-izoméru. Označenie konfigurácie R a S v polohách 4 a 8 bolo vykonané podľa pravidiel, uvedených v publikácii Cahn, Ingold and Prelog, *Experientia* 1956, 12, 31.

Alkylový reťazec môže byť priamy alebo rozvetvený. Napríklad v prípade, že R⁴ znamená alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, môže ísť napríklad o metyl, etyl, propyl, izopropyl alebo butyl.

V prípade, že R⁵ znamená alkylový zvyšok, môže ísť o zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka, ako metyl, etyl, izopropyl alebo terc. butyl.

V prípade, že R⁵ znamená alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, substituovaný alkoxy skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka, môže ísť napríklad o metyl, etyl, propyl alebo izopropyl, substituovaný metoxy skupinou.

V prípade, že R⁵ znamená cykloalkyl s 5 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovaný alkylovým zvyškom s 1 až 3 atómami uhlíka môže ísť napríklad o cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl alebo cyklooktyl, prípadne substituovaný metylovým alebo etylovým zvyškom.

Výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca (I) sú tie látky, ktoré majú v polohe 8 β-konfiguráciu. Zvlášť vhodné sú tie látky z uvedenej skupiny, ktoré majú v polohe 4 konfiguráciu α.

Ďalšou výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca (I) sú látky, v ktorých R⁴ znamená atóm vodíka, metyl, propyl alebo izopropyl, najmä atóm vodíka alebo metyl.

Ďalšiu výhodnú skupinu zlúčenín všeobecného vzorca (I) predstavujú tie látky, v ktorých R⁵ znamená alkylový zvyšok s 1 až 4 atómami uhlíka ako metyl, etyl, izopropyl alebo terc. butyl. Ďalej alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, substituovaný metoxy skupinou, ako 1-metoxy-1-metyletyl, ďalej fenoxyl alebo cykloalkyl, prípadne substituovaný metylovým alebo etylovým zvyškom ako etylcyklohexyl.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R²

znamená etoxyskupinu alebo metoxyskupinu tvoria ďalšie výhodnú skupinu zlúčenín podľa vynálezu.

Zvlášť výhodnú skupinu esterov podľa vynálezu tvoria tie zlúčeniny, v ktorých R⁴ znamená atóm vodíka alebo metyl, p znamená 0 alebo 1 a R⁵ znamená metyl, etyl, izopropyl, terc. butyl, 1-metoxy-1-metyletyl, fenyl, cyklohexyl alebo 4-etylcyklohexyl.

Zvlášť výhodnou skupinou zlúčenín podľa vynálezu sú tie látky, v ktorých má atóm vodíka v polohe 8 konfiguráciu β a atóm vodíka v polohe 4 konfiguráciu α, R⁴ je atóm vodíka alebo metyl, R⁵ je alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkyl s 5 alebo 6 atómami uhlíka, prípadne substituovaný alkylovým zvyškom s 1 až 2 atómami uhlíka, fenyl alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, substituovaný metoxyskupinou, p znamená 0 alebo 1 a R² znamená metoxyskupinu.

Špecifickými zlúčeninami podľa vynálezu sú estery kyseliny (4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxy-10-(1-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylovej, napríklad pivaloyloxymetyl-, 1-pivaloyloxyetyl-, acetoxyetyl-, 1-acetoxyetyl-, 1-metoxy-1-metyletylkarboxyloxymetyl-, 1-(1-metoxy-1-metyletylkarboxyloxy)etyl-, 1-benzoyloxyetyl-, 1-izopropoxykarboxyloxyetyl-, cyklohexyloxykarboxyloxymetyl-, 1-(4-etylcyklohexyloxykarboxyloxy)etyl- a zvlášť 1-cyklohexyloxykarboxyloxyetyl-ester.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú pri perorálnom podaní vysokú antibakteriálnu účinnosť proti širokému spektru patogénnych mikroorganizmov a sú veľmi odolné proti pôsobeniu všetkých β-laktamáz. Tieto látky sú tiež pomerne stále v prítomnosti renálnych dehydropeptidáz.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú zvlášť dobrú účinnosť proti kmeňom *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium perfringens*, *Bacteriodes fragilis* a *Morganella morganii*.

Zlúčeniny podľa vynálezu je teda možné použiť na liečbu rôznych ochorení, spôsobených patogénnymi baktériami u ľudí a u iných živočíchov.

Podstatu vynálezu teda tvorí aj použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) na výrobu farmaceutických prostriedkov na liečenie alebo profylaxiu systemických bakteriálnych infekcií u ľudí alebo iných živočíchov.

Je zrejmé, že poznámky, týkajúce sa liečby, sa vzťahujú tiež na profylaxiu a na liečbu príznakov už vzniknutej bakteriálnej infekcie.

Množstvo zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré je potrebné sa bude meniť podľa ochorenia, podľa veku chorého a jeho stavu, a určí ho lekár alebo veterinárny lekár. Zvyčajne sa dávky pre dospelého budú pohybovať v rozmedzí 200 až 2000 mg denne, napríklad 1000 mg denne.

Požadovanú dávku je možné podať naraz alebo v jednotlivých dávkach vo vhodných intervaloch, napríklad vo forme 2, 3, 4 alebo väčšieho počtu dávok denne.

Na liečebné použitie je možné podať chemickú látku samotnú, je však výhodnejšie ju použiť ako účinnú zložku vo forme farmaceutického prostriedku.

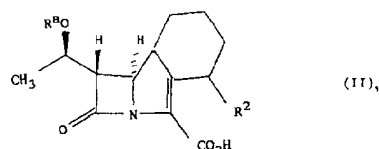
Podstatu vynálezu tvorí aj farmaceutický prostriedok s antibakteriálnym účinkom na perorálne podanie, ktorý ako svoju účinnú zložku obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I) spolu s jedným alebo väčším počtom farmaceutických nosičov a prípadne s ďalšími liečebnými a/alebo profylakticky účinnými látkami. Nosič musí byť

kompatibilný s ostatnými zložkami prostriedku a nespôsobí vyvolať nežiaduce účinky u chorého.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu byť napríklad tablety alebo kapsuly, pripravené zvyčajným spôsobom s použitím bežných farmaceutických pomocných látok ako sú spojivá, napríklad vopred gelatinizovaný kukuričný škrob, polyvinylpyrolidón alebo hydroxypropylmetylcelulóza, plnivá, napríklad škrob, mliečny cukor, mikrokryštalická celulóza alebo fosforečnan vápenatý, ďalej klzné látky, napríklad stearan horečnatý, hydrogenované rastlinné oleje, mastenec, oxid kremičitý alebo polyetylén glykoly, látky napomáhajúce rozkladu, ako zemiakový škrob alebo sodná soľ glykolátu škrobu alebo zmáčadlá, ako laurylsíran sodný. Je možné použiť aj látky, zvyšujúce sytnosť, ako oxid kremičitý. Tablety je možné poťahovať zvyčajným spôsobom.

Kvapalnú prostriedky na perorálne podanie môžu mať napríklad formu roztoku, sirupu alebo suspenzie, alebo môže ísť o suchý produkt, určený na rozpúšťanie vo vode alebo v inom vhodnom prostredí s použitím vo forme kvapalnej alebo je suchý produkt určený na priame podanie s následným zapitím vodou alebo inou vhodnou kvapalinou. Kvapalnú prostriedky je možné pripraviť zvyčajným spôsobom s použitím bežných prísad, napríklad látok napomáhajúcich vzniku suspenzie, ako sú sorbitolový sirup, metylcelulóza a hydrogenované požívateľné tuky a oleje, ďalej môže ísť o emulgačné činidlá a zahusťovadlá, ako lecitín, stearan hlinitý alebo akáciovú gumu, o nosné prostredie nevodnej povahy, ako mandľový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery olejov alebo etylalkoholu, ďalej konzervačné činidlá, ako sú metyl- alebo butyl-p-hydroxybenzoát alebo kyselina sorbová a vhodné chuťové látky alebo sladidlá.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné pripraviť esterifikáciou karboxylových kyselín všeobecného vzorca (II)



kde

R^a je atóm vodíka alebo ochranná skupina na hydroxylovej skupine a

R² má význam uvedený vo vzorci (I),

alebo esterifikáciou soli alebo reaktívneho derivátu tejto látky s prípadným následným odstránením ochrannej skupiny vo význame R^a pred delením lebo po delení výsledných látok na jednotlivé stereochemické izoméry. V prípade, že R^a znamená ochrannú skupinu na hydroxylovej skupine, môže ísť napríklad o silylovú skupinu, viazanú na uhlíkovodíkový zvyšok, ako je trialkylsilyl, napríklad trimetylsilyl alebo terc.butyl-dimetylsilyl.

Esterifikáciu zlúčeniny všeobecného vzorca (II) alebo jej soli je možné uskutočniť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca



kde

R¹ má význam uvedený vo vzorci (I) a

X znamená ľahko odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu, ako chlóru, brómu alebo jódu alebo zvyšok alkylsulfonátu, alebo arylsulfonátu, ako mesylátu alebo tosylátu

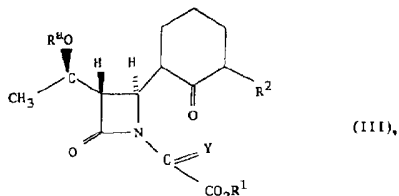
za prítomnosti bázy. Reakcia sa výhodne uskutočňuje za prítomnosti rozpúšťadla, ktoré nemá nepriaznivý účinok na priebeh reakcie. Vhodným rozpúšťadlom je dimetylformamid, dimetylacetamid alebo dimetylsulfoxid.

V jednom uskutočnení tohto postupu sa reakcia vykonáva s použitím soli, napríklad soli s alkalickým kovom, ako sodnej alebo draselnej soli karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (II) za prítomnosti vhodnej kvartérnej amóniovej soli, napríklad trietylbenzylamóniumchloridu, trioktylmetylamóniumchloridu alebo tetrabutylamóniumbromidu, výhodne za prítomnosti polárneho aprotického rozpúšťadla, ako dimetylformamidu, dimetylacetamidu alebo N-metylpiperolidinónu.

Esterifikáciu je možné ľahko uskutočniť s použitím zlúčeniny všeobecného vzorca (II), v ktorom R^a znamená atóm vodíka. V prípade, že sa esterifikačná reakcia vykonáva s použitím zlúčeniny všeobecného vzorca (II), v ktorom R^a znamená ochrannú skupinu na hydroxylovej skupine, je túto skupinu možné odstrániť bežným spôsobom. Napríklad v prípade, že R^a znamená terc.butylidimetylsilylovú skupinu, je túto skupinu možné odstrániť pôsobením tetrabutylamóniumfluoridu a kyseliny octovej.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (II) je možné pripraviť známymi spôsobmi, napríklad podľa európskeho patentového spisu č. 416 953.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné pripraviť aj cyklizáciou zlúčenín všeobecného vzorca (III)



kde

R¹ a R² majú význam uvedený vo vzorci (I),

R^a znamená ochrannú skupinu na hydroxylovej skupine a

Y znamená atóm kyslíka alebo fosfinovú skupinu, potom sa prípadne výsledný produkt pred rozdelením alebo po rozdelení na stereochemické izoméry zbaví ochrannej skupiny R^a.

Cyklizáciu zlúčeniny všeobecného vzorca (III), v ktorom Y znamená atóm kyslíka, je možné ľahko premeniť zahriatím za prítomnosti organického fosfitu. Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle alebo v zmesi rozpúšťadiel pri teplote 60 až 200 °C. Vhodným rozpúšťadlom sú uhľovodíky s príslušnou teplotou varu, napríklad aromatické uhľovodíky ako toluén alebo xylén.

Vhodnými organickými fosfitmi sú acyklické a cyklické trialkylfosfity, triarylfosfity a zmiešané alkylarylfosfity. Zvlášť vhodnými organickými fosfitmi sú trialkylfosfity, napríklad trietylfosfit alebo trimetylfosfit.

Cyklizácia zlúčenín všeobecného vzorca (II), v ktorom Y znamená fosfinovú skupinu, sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, pri teplote 40 až 200 °C. Vhodným rozpúšťadlom sú uhľovodíky, napríklad aromatické uhľovodíky, ako xylén alebo toluén, alifatické

uhľovodíky a halogénované uhľovodíky, ako dichlórmetán, chloroform a trichlórmetán. Príkladom vhodných fosfinových skupín môžu byť trialkylfosfity, napríklad trifenylfosfit alebo trialkylfosfity, napríklad tri-terc-butylfosfity.

Ochrannú skupinu na hydroxylovej skupine je možné odstrániť známymi štandardnými postupmi, napríklad podľa publikácie Protective Groups in Organic Chemistry, str. 46 až 119, vyd. J. F. M. McOmie (Plenum Press, 1973). Napríklad v prípade, že R^a je terc.butylidimetylsilylová skupina, je možné ju odstrániť pôsobením tetrabutylamóniumfluoridu a kyseliny octovej. Tento postup sa ľahko vykonáva v rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne.

Podobne v prípade, že R^a znamená trichlóroxykarbonylovú skupinu, je možné túto skupinu odstrániť pôsobením zinku a kyseliny octovej.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) je možné pripraviť spôsobom, ktorý je analogický spôsobu, ktorý bol opísaný v európskom patentovom spise č. 416 953 na výrobu štruktúrne príbuzných látok.

Praktické uskutočnenie vynálezu bude podrobnejšie vysvetlené nasledujúcimi príkladmi.

Pokiaľ nie je uvedené inak, boli v prípravách a v príkladoch stanovené teploty topenia na Gallenkampovom prístroji a sú uvedené bez opravy. Všetky teploty topenia sú uvedené v °C.

Spektrum v infračervenom svetle bolo merané v d₁-chloroformových roztokoch s použitím zariadenia FT-IR. Protónová magnetická rezonancia ¹H-NMR bola zaznamenaná pri 300 MHz v roztoku chloroformu-d₁. Chemické posuny sú uvádzané v ppm smerom dole od Me₄Si, použitého ako vnútorného štandardu, a sú označené ako singlety (s), dublety (d), dublety dubletov (dd) alebo multiplety (m).

Chromatografia na stĺpci bola vykonávaná na silikagéli (Merck AG Darmstadt, SRN).

Roztoky boli sušené bezvodým síranom sodným, ako rozpúšťadlo bol použitý petroleter s teplotou topenia 40 až 60 °C. Použitý metylénchlorid bol redestilovaný nad hydridom vápenatým, tetrahydrofurán bol redestilovaný nad sodíkom, etylester bol tiež redestilovaný nad sodíkom, xylén bol redestilovaný nad oxidom fosforečným a etylacetát bol sušený aktivovaným molekulovým sítom.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Medziprodukt 1

Etylester kyseliny (2-metoxi-2-metyl)propánovej

K 1,5 g kyseliny 2-metoxi-2-metylpropánovej sa pod dusíkom pridá 0,162 g octanu ortuťnatého, 0,0285 g octanu paládia, 0,067 g hydroxidu draselného a 1,2 g vinylacetátu. Výsledný roztok sa 4 hodiny zahrieva na teplotu 50 °C, potom sa pridá ešte 2,4 g vinylacetátu a zmes sa zahrieva ešte 16 hodín na 50 °C.

Po ochladení na 20 °C sa pridá 15 ml dietyléru a zmes sa prefiltruje cez vrstvu celitu. Roztok sa premyje 3 x 20 ml 10 % hydroxidu sodného, vodná fáza sa prefiltruje cez vrstvu celitu a potom sa extrahuje 2 x 70 ml dietyléru. Organická fáza sa premyje 150 ml nasýteného roztoku chloridu sodného a vysuší sa bezvodým síranom sodným, čím sa získa 0,7 g surového produktu

vo forme svetložltého oleja.

Rf = 0,7 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 8 : 2.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximá pri 1749 (C = O ester) a 1640 (C = C) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,30 (m), 4,983 (dd), 4,648 (dd), 3,297 (s), 1,464 (s).

Medziprodukt 2

1-Chlóretylester kyseliny (2-metoxy-2-metyl)propánovej

V roztoku 2,7 g medziproduktu 1 v 50 ml etylacetátu sa nechá prebublávať 1 hodinu pri teplote 0 °C bezvodý chlorovodík a potom ešte 10 minút dusík. Rozpúšťadlo sa odparí a odparok sa čistí destiláciou v guľôčkovej kolóne pri teplote 90 °C a tlaku 200 Pa, čím sa získa 2,1 g produktu vo forme bezfarebného oleja.

Rf = 0,9 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 9 : 1.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximum pri 1755 (C = O ester) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,58 (q), 3,296 (s), 1,837 (d), 1,442 (s).

Medziprodukt 3

(1-Chlór-2-metyl)propylmetylkarbonát

Roztok 1,71 g 1-chlór-2-metylpropylchlórmrváču v 5 ml bezvodého dichlórmetánu sa po kvapkách pridá k roztoku 0,83 ml metanolu v 5 ml bezvodého dichlórmetánu pri teplote 0 °C pod dusíkom počas miešania.

Potom sa pridá roztok 0,80 ml pyridínu v 10 ml bezvodého dichlórmetánu a reakčná zmes sa mieša 18 hodín pri 20 °C. Zmes sa zriedi 950 ml dichlórmetánu, premyje sa 3 x 40 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysuší sa bezvodým síranom sodným a odparí v prúde dusíka pri nízkej teplote, čím sa získa v kvantitatívnom výťažku surový výsledný produkt vo forme bezfarebného oleja.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,10 (d), 3,86 (s), 2,28 - 2,12 (m), 1,08 (d), 1,06 (d) ppm.

Medziprodukt 4

1-Chlóretyl-4-etylcyklohexylmetylkarbonát

Roztok 5,46 g 1-chlóretylchlórmrváču v 20 ml bezvodého dichlórmetánu sa pridá po kvapkách pod dusíkom pri teplote 0 °C k miešanému roztoku 5 g 4-etylcyklohexanolu v 20 ml bezvodého dichlórmetánu za prítomnosti molekulového sita 3. K reakčnej zmesi sa potom v priebehu 20 minút pri teplote 0 °C po kvapkách pridá roztok 3 g pyridínu v 20 ml bezvodého dichlórmetánu, zmes sa zahreje na 20 °C, mieša sa ešte 20 hodín, premyje sa 2 x 50 ml nasýteného chloridu sodného a vysuší sa. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a odparok sa destiluje, čím sa získa 7,9 g výsledného produktu vo forme bezfarebného oleja s teplotou varu 130 °C pri tlaku 500 Pa.

Rf = 0,8 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 9 : 1.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximum pri 1857 (C = O) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,43 (g), 6,42 (q), 4,93 (bs), 4,59 (tt), 2,14 - 2,01 (bs), 2,00 - 1,88 (bs), 1,88 - 1,73 (m), 1,83 (d), 1,82 (d), 1,60 - 1,50 (m), 1,50 - 1,32 (m), 1,30 - 1,15 (m), 1,28 - 1,18 (m), 1,05 - 0,95 (m), 0,95 - 0,58 (m).

Medziprodukt 5

1-Chlór-2-metylpropyl-2,2-dimetylpropionát

5,98 g 2-metylpropionádehydu sa pridá po kvapkách v priebehu 10 minút k miešanej zmesi 0,11 g chloridu zinočnatého a 10 g pivaloylchloridu pod dusíkom pri teplote -20 °C. Tuhý podiel sa odstredí a olejovitý zvyšok sa destiluje, čím sa získa výsledný produkt, ako 11,55 g bezfarebného oleja s teplotou varu 78 °C pri tlaku 3,5 kPa.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximum pri 1749 (C = O) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,28 (d), 2,16 (m), 1,22 (s), 1,05 (d) ppm.

Medziprodukt 6

Cyklohexylchlórmetylkarbonát

Prúd chlóru sa nechá pomaly prebublávať 6 ml metylchlórmrváču pri teplote -10 až +5 °C v rozptýlenom svetle. Reakcia sa sleduje pomocou ¹H-NMR spektra a zastaví sa skôr, než koncentrácia dichlórmetylchlórmrváču presiahne 5 % molárnych. Potom sa nechá roztokom prebublávať dusík až do odfarbenia roztoku a roztok sa destiluje, čím sa získajú dve hlavné frakcie s obsahom požadovaného medziproduktu chlórmrváču. Získa sa 2,48 g frakcie a, v ktorej je molárny pomer metylchlórmrváču, chlórmetylchlórmrváču a dichlórmetylchlórmrváču 19 : : 77 : 4 a 1,76 g frakcie b, v ktorej je molárny pomer metylchlórmrváču, chlórmetylchlórmrváču a dichlórmetylchlórmrváču 4 : 90 : 6. K ľadom chladenému roztoku 1,37 ml cyklohexanolu v 5 ml bezvodého dichlórmetánu sa pridá pod dusíkom s prítomnosťou molekulového sita 3 roztok 1,17 g frakcie a v 5 ml bezvodého dichlórmetánu v priebehu 5 minút. Potom sa pridá v priebehu 30 minút pri teplote 0 °C k reakčnej zmesi roztok 1,06 ml pyridínu v 5 ml bezvodého dichlórmetánu a zmes sa pomaly zahreje na 20 až 25 °C. Po 5 hodinách sa roztok prefiltruje, zriedi sa 30 ml dichlórmetánu, premyje sa 20 ml vody, 3 x 30 ml nasýteného roztoku chloridu sodného a vysuší sa. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi cyklohexánu a etylacetátu v pomere 9 : 1 ako elučného činidla, čím sa získa 1,98 g produktu vo forme bielej voskovitej tuhej látky.

Rf = 0,44 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 9 : 1.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximum pri 1759 (C = O) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,73 (s), 4,78 - 4,66 (m), 2,00 - 1,90 (m), 1,80 - 1,70 (m), 1,60 - 1,20 (m) ppm.

Príklad 1

1-(Cyklohexyloxykarbonyloxy)etyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxy-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]-undek-2-en-2-karboxylát

K roztoku 0,5 g (4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxy-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]-undek-2-en-2-karboxylátu draselného, ktorý bude ďalej uvádzaný ako medziprodukt A v 8 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 22 °C

0,5 g tetrabutylamóniumbromidu a 0,65 g (1-chlóretyl)cyklohexylkarbonátu. Výsledná zmes sa mieša 15 hodín pri teplote 22 °C, potom sa vleje do 60 ml dietyléteru, roztok sa premyje 40 ml 1 % vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, 2 x 50 ml 5 % vodného hydrogenuhlíčitánu sodného a 2 x 50 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysuší sa a odparí. 1 g odparku sa rozpustí v 2 ml dietyléteru a pridá sa za energického miešania 20 ml petroléteru, 0,1 g zrazeniny sa odfiltruje a materský lúh sa odparí na odparok, ktorý sa rozpustí v 1 ml dietyléteru a potom sa za energického miešania pridá 20 ml petroléteru, čím sa získa ešte 0,14 g zrazeniny. Obe zrazeniny sa spoja a výsledné množstvo 0,24 g sa ďalej čistí tak, že sa materiál rozpustí v 3 ml dietyléteru a potom sa zráža za energického miešania 30 ml petroléteru, čím sa získa 0,160 g produktu vo forme bieleho prášku s teplotou topenia 90 až 100 °C.

Rf = 0,44 s použitím dietyléteru.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximum pri 1771 a 1632 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,93 - 6,85 (q+q), 4,92 (t), 4,64 (m), 4,25 - 4,05 (m), 3,30 - 3,15 (m), 3,25 (s), 3,24 (s), 2,08 (m), 2,0 - 1,2 (m), 1,61 (d), 1,59(d), 1,31 (d), 1,30 (d).

Spôsobom opísaným v príklade 1 boli z medziproduktu A získané ešte nasledujúce estery.

Príklad 2

1-(Etyloxykarbonyloxy)etyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.-0.-0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

Produkt bol získaný vo forme oleja z medziproduktu A a 1-(chlóretyl)etylkarbonátu.

Rf = 0,42 s použitím dietyléteru.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximum pri 1765, 1738 a 1600 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,93 - 6,87 (q+q), 4,933 (m), 4,3 - 3,8 (m), 3,26 - 3,24 (s+s), 3,32 - 3,20 (m), 2,08 (m), 1,94 - 1,3 (m), 1,62 (d), 1,60 (d), 1,36 - 1,23 (m).

Príklad 3

1-(Izopropoxykarbonyloxy)etyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

IR-spektrum (CDCl₃) má maximum pri 3614, 1767 a 1632 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,90 (q), 4,94 - 4,83 (m), 4,3 - 4,2 (m), 4,191 (dd), 3,35 - 3,20 (m), 3,257 (s), 3,243 (s), 2,07 (m), 1,93 - 1,75 (m), 1,7 - 1,3 (m), 1,613 (d), 1,33 - 1,29 (d+d+d).

Rf = 0,4 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 4 : 6.

Produkt bol získaný z medziproduktu A a z (1-chlóretyl)izopropylkarbonátu.

Príklad 4

1-(Acetoxo)etyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

Produkt bol získaný v množstve 0,160 g vo forme oleja z medziproduktu A a z 1-(chlóretyl)acetátu.

Rf = 0,4 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 4 : 6.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximum pri 3605, 1769 a 1700 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,99 (q), 6,98 (q), 4,93 (t), 4,25 (m), 4,19 (dd), 3,3 - 3,2 (m), 3,25 (s), 3,24 (s), 2,10 (s), 2,07 (s), 2,08 (m), 1,95 - 1,3 (m), 1,56 (d), 1,55 (d), 1,31 (d), 1,30 (d).

Príklad 5

1-(Cyklohexylkarbonyloxy)etyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo-[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

Produkt bol získaný z medziproduktu A a z 1-(chlóretyl)cyklohexánkarboxylátu.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximum pri 1774, 1750 a 1630 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,997 (q), 6,977 (q), 4,931 (t), 4,913 (t), 4,24 (m), 4,193 (dd), 3,3 - 3,2 (m), 3,25 (s), 3,245 (s), 2,38 - 2,24 (m), 2,05 (m), 1,95 - 1,2 (m), 1,65 (dd), 1,566 (d), 1,555 (d), 1,326 (d), 1,314 (d).

Príklad 6

1-(Benzoyloxy)etyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

Táto látka bola získaná v množstve 0,045 g vo forme oleja z medziproduktu A a z 1-(chlóretyl)benzoátu.

Rf = 0,25 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 1 : 1.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximum pri 1776, 1738, 1640 a 1603 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,1 - 8,02 (m), 7,58 (tt), 7,48 - 7,4 (m), 7,27 (m), 4,948 (t), 4,914 (t), 4,3 - 4,2 (m), 4,20 (dd), 3,3 - 3,2 (m), 3,23 (s), 3,21 (s), 2,05 (m), 1,9 - 1,3 (m), 1,725 (d), 1,708 (d), 1,326 (d), 1,302 (d).

Príklad 7

1-[(1,1-Dimetyletyl)karbonyloxy]etyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

Bolo získaných 0,160 g tejto látky vo forme oleja s použitím medziproduktu A a 1-[(1,1-dimetyletyl)karbonyloxy]etylchloridu.

Rf = 0,37 s použitím cyklohexánu a etylacetátu v pomere 4 : 6.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximum pri 3666, 1776, 1744, 1632 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,982 (q), 6,941 (q), 4,94 - 4,88 (m), 4,3 - 4,16 (m), 3,3 - 3,18 (m), 3,238 (s), 3,20 (s), 2,05 (m), 1,9 - 1,2 (m), 1,565 (d), 1,554 (d), 1,317 (d), 1,306 (d), 1,287 (s), 1,179 (s).

Príklad 8

1-[(2-Metoxo-2-metyl-propanoyloxy)etyl]-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo-[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

Bolo získaných 0,130 g tejto zlúčeniny vo forme oleja s použitím medziproduktu A a chlóretylesteru ky-

seliny 2-metoxo-2-metylpropánovej.

Rf = 0,35 s použitím dietyléteru.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximá pri 1772 a 1603 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,028 (q), 6,984 (q), 4,914 (m), 4,3 - 4,2 (m), 4,190 (dd), 3,3 - 3,2 (m), 3,260 (s), 3,248 (s), 3,290 (s), 3,226 (s), 2,06 (m), 1,9 - 1,35 (m), 1,604 (m), 1,604 (m), 1,437 (s), 1,429 (s), 1,403 (s), 1,400 (s), 1,315 (d).

Príklad 9

Acetoxymetyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

Bolo získaných 0,240 g tejto zlúčeniny vo forme oleja s použitím medziproduktu A a chlórmetylacetátu.

Rf = 0,24 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 4 : 6.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximá pri 1769, 1640 a 1730 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4,996 (t), 4,802 (s), 4,3 - 4,2 (m), 4,23 (dd), 3,774 (s), 3,36 - 3,24 (m+dd), 3,28 (s), 2,1 (m), 1,94 - 1,30 (m), 1,769 (d), 1,327 (d).

Príklad 10

[(1,1-Dimetyletyl)karbonyloxy]metyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

Táto látka bola získaná v množstve 0,260 g vo forme oleja s použitím medziproduktu A a [(1,1-dimetyletyl)karbonyloxy]metylodidu.

Rf = 0,26 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 1 : 1.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximá pri 3569, 1772, 1751 a 1600 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,95 (d), 5,85 (d), 4,88 (t), 4,24 (m), 4,20 (dd), 3,27 (m), 3,25 (dd), 3,23 (s), 2,1 (m), 2,0 (bs), 1,95 - 1,6 (m), 1,5 - 1,20 (m), 1,31 (d), 1,21 (s).

Príklad 11

1-(2-Metoxo-2-metylpropanoyloxy)metyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

Zlúčenina bola získaná v množstve 0,110 g vo forme oleja s použitím medziproduktu A a kyseliny (2-metoxo-2-metyl)propánovej vo forme chlórmetylesteru.

Rf = 0,33 s použitím dietyléteru.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximá pri 3600, 1772, 1740 a 1640 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,964 (d+d), 4,904 (m), 4,242 (m), 4,203 (dd), 3,984 (dd), 3,33 - 3,22 (m+dd), 3,292 (s), 3,240 (s), 2,1 (m), 1,95 - 1,2 (m), 1,441 (s), 1,429 (s), 1,315 (s).

Príklad 22

1-(Metyloxykarbonyloxy)-2-metylpropyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

Zlúčenina bola získaná v množstve 0,040 g vo forme oleja s použitím medziproduktu A a (1-chlór-2-metyl)propylmetylkarbonátu.

Rf = 0,36 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 4 : 6.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximá pri 1767, 1734 a 1680 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,661 (d), 6,636 (d), 4,974 (m), 4,936 (m), 4,3 - 4,15 (m), 3,824 (s), 3,805 (s), 3,262 (s), 3,242 (s), 3,32 - 3,18 (m), 1,327 (d), 1,306 (d), 1,15 - 0,95 (m), 2,4 - 1,2 (m).

Príklad 13

1-(Acetyloxy)butyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

Zlúčenina bola získaná v množstve 0,050 g vo forme oleja s použitím medziproduktu A a 1-brómbutylacetátu.

Rf = 0,36 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 1 : 1.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximá pri 1769, 1732 a 1632 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,925 (q), 4,948 (m), 4,28 - 4,16 (m), 3,3 - 3,2 (m), 3,251 (s), 3,243 (s), 2,105 (s), 2,069 (s), 2,12 - 2,04 (m), 1,94 - 1,74 (m), 1,74 - 1,58 (m), 1,54 - 1,349 (m), 1,318 (d), 1,307 (d), 0,962 (t), 0,957 (t).

Príklad 14

1-[(4-Etylcyklohexyloxy)karbonyloxy]etyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

K roztoku 0,3 g medziproduktu A v 5 ml N,N-dimetylformamidu sa pod dusíkom pridá 0,3 g tetra-n-butylamóniumbromidu a 0,47 g medziproduktu 4 a zmes sa mieša ešte 16 hodín pri teplote 22 °C. Potom sa reakčná zmes zriedi 15 ml dietyléteru, premyje sa 2 x 20 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho, 2 x 20 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysuší sa a odparí vo vákuu. Olejovitý odparok sa chromatografuje na silikagéli s použitím cyklohexánu a etylacetátu v pomere 7 : 3 ako elučného činidla, čím sa získa 0,169 g výsledného produktu vo forme bielej peny.

Rf = 0,41 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 1 : 1.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximá pri 3640 (OH), 1761 (C=O) a 1634 (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,88 (m), 4,92 (m), 4,91 (m), 4,95 - 4,85 (m), 4,54 (m), 4,28 - 4,18 (m), 4,18 (dd), 3,30 - 3,20 (m), 3,24 (s), 3,23 (s), 2,05 (m), 2,00 - 1,74 (m), 1,70 - 1,50 (m), 1,60 (m), 1,50 - 1,09 (m), 1,31 (d), 1,29 (d), 1,25 - 1,15 (m), 0,86 (m) ppm.

Príklad 15

(Cyklohexylkarbonyloxy)metyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxo-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatri-cyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

K roztoku 0,22 g medziproduktu A v 6,5 ml N,N-dimetylformamidu za prítomnosti molekulového sita 3 pridá 0,222 g tetra-n-butylamóniumbromidu a 0,191 g medziproduktu 6. Výsledná zmes sa mieša ešte 5 hodín pri teplote 22 °C. Potom sa reakčná zmes zriedi 50 ml dietyléteru, premyje sa 30 ml vody, 2 x 30 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho, 30 ml 5 % vodného roztoku hydrogénuhlčitanu sodného, 2 x 30 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, 30 ml vody a potom sa

vysuší. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélú s použitím cyklohexánu a etylacetátu v pomere 100 : 0 až 65 : 35 ako elučného činidla, čím sa získa 0,1 g výsledného produktu vo forme bielej peny.

Rf = 0,18 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 1 : 1.

IR-spektrum (CDCl₃) má maximá pri 3614 (OH), 1772 (C = O esteru) a 1640 (C = C) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,90 (dd), 4,93 (t), 4,67 (m), 4,30 - 4,20 (m), 4,20 (dd), 3,35 - 3,25 (m), 3,25 (s), 2,08 (m), 2,00 - 1,80 (m), 1,80 - 1,30 (m), 1,32 (d) ppm.

Príklad 16

1-[(1,1-Dimetyletyl)karboxyloxy]-2-metylpropyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxi-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

K roztoku 0,3 g medziproduktu A v 5 ml N,N-dimetylformamidu sa pod dusikom pridá 0,3 g tetra-n-butylamóniumbromidu a 0,398 g medziproduktu 5 a zmes sa mieša ešte 16 hodín pri teplote 22 °C. Potom sa reakčná zmes zriedi 15 ml dietyléteru, premyje sa 2 x 30 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho, 2 x 30 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, vysuší a odparí vo vákuu. Olejovitý odparok sa čistí chromatografiou na stĺpci silikagélú s použitím cyklohexánu a etylacetátu v pomere 7 : 3 ako elučného činidla, čím sa získa 0,057 g výsledného produktu vo forme bezfarebného oleja.

Rf = 0,45 s použitím cyklohexánu a etylacetátu 1 : 1.

IR - spektrum (CDCl₃) má maximá pri 3611 (NH), 1774 (C = O betalaktámu), 1747 (C = O esteru) a 1632 (C = C) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,76 (d), 6,72 (d), 4,95 (t), 4,92 (t), 4,30 - 4,16 (m), 3,32 - 3,19(m), 3,24 (s), 3,23 (s), 2,10 (m), 2,06 (m), 1,94 - 1,80 (m), 1,75 - 1,60 (m), 1,50 - 1,20 (m), 1,32 (d), 1,31 (d), 1,22 (s), 1,19 (s), 1,06 - 0,98 (d) ppm.

Príklad 17

1-(Cyklohexyloxykarboxyloxy)etyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxi-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylát

K roztoku 194 mg (4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxi-10-(1'-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-en-2-karboxylátu sodného v 8 ml dimetylformamidu sa pri teplote miestnosti pridá 146 mg trietylbenzylamóniumchloridu a 0,142 ml (1-chlórety)cyklohexylkarbonátu. Výsledná zmes sa mieša 97 minút pri teplote 60 °C, zriedi sa 30 ml dietyléteru a premyje sa 60 ml studenej vody. Vodná vrstva sa znova extrahuje 30 ml dietyléteru, organické fázy sa spoja, premyjú sa nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysušia sa síranom sodným. Potom sa organická vrstva odparí za zníženého tlaku, čím sa získa 288 mg bielej peny, ktorá sa nechá kryštalizovať zo zmesi dietyléteru a petroléteru, čím sa získa 220 mg výsledného produktu vo forme bielej tuhej látky.

Ďalšie príklady sa týkajú zloženia jednotlivých typov liekových foriem farmaceutických prostriedkov.

Tablety

Príklad A	mg/tableta
zlúčenina z príkladu 1	320

5	laktóza	150
	etylcelulóza	20
	laurylsíran sodný	7
	stearan horečnatý	3
	jadro tablety celkom	500 mg

Účinná zložka a laktóza sa zmieša a zmes sa granuluje pri použití vody na zvlhčenie. Sušený granulát sa zmieša s etylcelulózu, laurylsíranom sodným a stearanom horečnatým a na tabletovacom stroji sa vyrobí jadrá tabliet. Tablety je potom možné poťahovať bežnými postupmi a bežnými povlakmi.

Príklad B	mg/tableta	
15	zlúčenina z príkladu 1	320
	lisovateľný cukor	170
	laurylsíran sodný	7
	stearan horečnatý	3
20	jadro tablety celkom	500 mg

Účinná zložka a pomocné látky sa zmiešajú a zmes sa lisuje na tabletovacom stroji. V prípade potreby je možné tablety potiahnuť obvyklým spôsobom.

Granulát

Príklad C	mg/jednotlivá dávka	
30	zlúčenina z príkladu 1	320
	škrob	100
	celulóza	40
	polymetakrylát	30
35	laurylsíran sodný	7
	stearan horečnatý	3
	chuťové látky	podľa potreby

Príklad D

40	zlúčenina z príkladu 1	320
	etylcelulóza	140
	polymetakrylát	30
45	laurylsíran sodný	7
	stearan horečnatý	3
	chuťová látka	podľa potreby

Príklad E

50	zlúčenina z príkladu 1	300
	lisovateľný cukor	140
	polymetakrylát	30
55	laurylsíran sodný	7
	stearan horečnatý	3
	chuťové látky	podľa potreby

Roztok účinnej zložky v etanole sa naniesie vo forme postreku v granuláčnom zariadení s vírivou vrstvou, obsahujúcou pomocné zložky. Získaný granulát sa vysuší a pretlačí sitom. Potom je možné granulát v prípade potreby vybaviť enterosolventným povlakom a vysušiť. Vzniknutý granulát sa potom mieša s prípadnými ďalšími zložkami, napríklad chuťovými látkami a prípadne sa ešte vybaví enterosolventným po-

vlakom. Takto získaný granulát sa môže plniť do kapsúl, a podobne po jednotlivých dávkach do fľaštičiek, napríklad na následnú prípravu kvapalného prostriedku na perorálne podanie, obsahujúceho väčší počet jednotlivých dávok.

Účinnosť zlúčenín podľa vynálezu

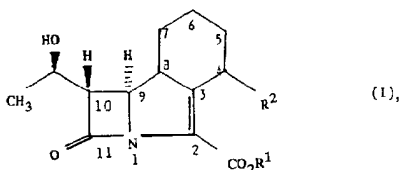
Boli urobené bežné skúšky na účinnosť pri perorálnom podávaní účinných látok myšiam. Ako je zahrnuté v nasledujúcej tabuľke, bolo možné dokázať veľmi vysokú účinnosť proti patogénnym kmeňom baktérií. V tabuľke je uvedené porovnanie so známou, perorálne podávanou látkou so širokým spektrom účinku, cefuroxim axetilom.

Zlúčenina	ED ₅₀ (mg/kg)	
	Staph. aureus	E. coli
příklad 1	1	1
příklad 3	1	1
příklad 10	1	1
cefuroxim axetil	6	26

Zlúčeniny podľa vynálezu sú v podstate netoxické pri použití liečebne účinných dávok. Nebolo napríklad možné pozorovať žiadne nežiaduce účinky v prípade, že bola zlúčenina z príkladu 1 podávaná perorálne myšiam do dávky až 1000 mg/kg.

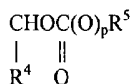
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Estery kyseliny 10-(1-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]jundek-2-en-2-karboxylovej všeobecného vzorca (I)



kde

R¹ znamená skupinu všeobecného vzorca



kde

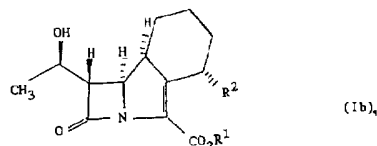
R⁴ znamená atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka,

p znamená celé číslo 0 alebo 1 a

R⁵ znamená alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 5 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovaný alkylovým zvyškom s 1 až 3 atómami uhlíka, ďalej fenyl alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, substituovaný alkoxy skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka a

R² znamená skupinu OR³, v ktorej R³ znamená alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka.

2. Estery podľa nároku 1 s konfiguráciou (Ib)



kde R¹ a R² majú význam uvedený v nároku 1.

3. Estery podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých R⁴ znamená atóm vodíka alebo metyl a ostatné symboly majú význam uvedený v nároku 1.

4. Estery podľa nárokov 1 až 3, v ktorých R² znamená metoxyskupinu alebo etoxyskupinu a R¹ má význam uvedený v nárokoch 1 až 3.

5. Estery podľa nárokov 1 až 4, v ktorých R⁵ znamená metyl, etyl, izopropyl, terc.butyl, 1-metoxi-1-metyletyl, fenyl, cyklohexyl alebo 4-etylcyklohexyl a ostatné symboly majú význam uvedený v nárokoch 1 až 4.

6. Estery podľa nároku 2, v ktorých R⁴ znamená atóm vodíka alebo metyl, R⁵ znamená alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkyl s 5 alebo 6 atómami uhlíka, prípadne substituovaný alkylovým zvyškom s 1 až 2 atómami uhlíka, fenyl alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, substituovaný metoxyskupinou, R² znamená metoxyskupinu a p má význam uvedený v nároku 1.

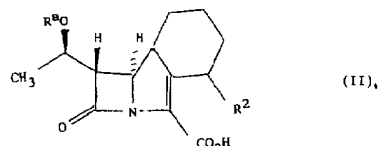
7. Pivaloyloxymetyl-, 1-pivaloyloxyetyl-, acetoxyetyl-, 1-acetoxyetyl-, 1-metoxi-1-metyletylkarboxyloxymetyl-, 1-(1-metoxi-1-metyletylkarboxyloxyetyl-, 1-benzoyloxyetyl-, 1-izopropoxykarboxyloxyetyl-, 1-cyklohexyloxykarboxyloxymetyl-, 1-(4-etylcyklohexyloxykarboxyloxy)etyl ester kyseliny 10-(1-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]jundek-2-en-2-karboxylovej.

8. 1-Cyklohexyloxykarboxyloxyetyl-(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxi-10-(1-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]jundek-2-en-2-karboxylát.

9. Estery podľa nárokov 1 až 8 na použitie pri liečbe alebo profylaxii systémických bakteriálnych infekcií u ľudí alebo u iných živočíchov.

10. Spôsob výroby esterov všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, **v y z n a e ť u j ú c i s a t ý m**, že sa

a) nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca (II)

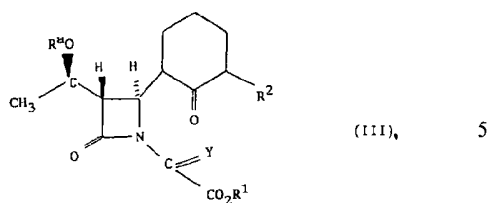


kde

R^a je atóm vodíka alebo ochranná skupina na hydroxylovej skupine a

R² má význam uvedený vo vzorci (I), alebo soľ tejto látky, alebo jej reaktívny derivát, s esterifikačným činidlom, ktoré slúži na zavedenie skupiny R¹ vo význame, uvedenom v nároku 1, alebo sa

b) cyklizuje zlúčenina všeobecného vzorca (III)



kde 10

R^1 a R^2 majú význam uvedený vo vzorci (I),

R^3 znamená ochrannú skupinu na hydroxylovej skupine a

Y znamená atóm kyslíka alebo fosfinovú skupinu,

potom sa prípadne získaný produkt ďalej spracováva na 15
 nahradenie ochrannej skupiny R^3 na hydroxylovej skupine atómom vodíka a/alebo sa izoluje určitý požadovaný izomér zlúčeniny všeobecného vzorca (I) od jedného alebo väčšieho počtu ostatných izomérov.

11. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a ě u j ú -** 20
c i s a t ý m, že ako svoju účinnú zložku obsahuje estery podľa nárokov 1 až 8 spolu s aspoň jedným fyziologicky prijateľným nosičom alebo pomocnou látkou.

12. Použitie esterov podľa nárokov 1 až 8 na výrobu 25
 farmaceutických prostriedkov na liečbu alebo profylaxiu systemických bakteriálnych infekcií u ľudí alebo u iných živočíchov.

30

Koniec dokumentu