



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203007

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 02 06 78
(21) (PV 3607-78)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 03 06 77 (77 485)
Lucembursko

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

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 15 05 83

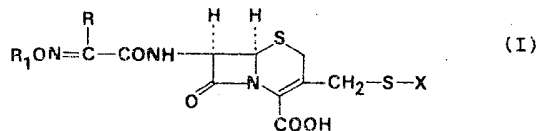
(72) Autor vynálezu MONTAVON MARC a REINER ROLAND, BASILEJ (ŠVÝCARSKO)

(73) Majitel patentu F. HOFFMANN - LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ (ŠVÝCARSKO)

(54) Způsob výroby acylderivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových acylderivátů obecného vzorce I

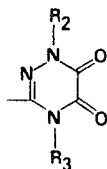


v němž znamená

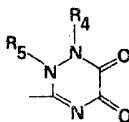
R furylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R₁ nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo aminokarbonylmethylovou skupinu a

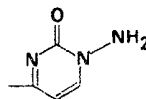
X skupinu vzorců a, b, c,



(a)



(b)



(c)

v nichž jeden z obou zbytků R₂ a R₃, popřípadě R₄ a R₅ znamená vodík a druhý znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

jakož i soli těchto sloučenin a hydrátů těchto solí.

Příklady solí sloučenin vzorce I jsou soli s alkalickými kovy, jako sůl sodná nebo draselná; sůl amonná; soli s kovy alkalických zemin, jako sůl vápenatá; soli s organickými bázemi, jako soli s aminy, například soli s N-ethylpiperidinem, prokainem, dibenzylaminem, N,N'-dibenzylethylethyldiaminem, alkylaminy nebo dialkylaminy, jakož i soli s aminokyselinami, jako například soli s argininem nebo lysinem. Solemi mohou být monosoli nebo také disoli. Vznik druhé soli probíhá na tautomerní enolové formě triazinového zbytku (b), který má kyselý charakter.

Sloučeniny vzorce I tvoří rovněž ediční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Příklady takových solí jsou hydrohalogenidy, například hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, jakož i další soli minerálních kyselin, jako sulfáty, nitráty, fosfáty apod., alkyl- a monoarylsulfonáty, jako ethansulfonáty, toluensulfonáty, benzensulfonáty apod., a také další soli s organickými kyselinami, jako acetáty, tartráty, maleáty, citráty, benzoáty, salicyláty, askorbáty apod.

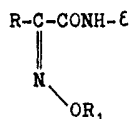
Soli sloučenin vzorce I mohou být hydratovány. Hydratace může probíhat v souvislosti se způsobem výroby nebo k ní může docházet pozvolna v důsledku hygroskopických vlastností zprvu bezvodé soli sloučeniny vzorce I.

Shora uvedené alkylové skupiny mají řetězec buď přímý, nebo rozvětvený a obsahují až 7 atomů uhlíku, jako je například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-pentyl, n-heptyl. Nižší alkokyskupiny mají analogický význam. Halogen je představován všemi čtyřmi halogeny, tj. fluorem, chlorem, bromem a jodem; výhodně chlorem a bromem.

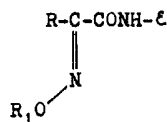
Výhodnou skupinou ve významu symbolu R je furyl. Jako R₁ je výhodný methyl. Výhodnými skupinami ve významu symbolu X jsou skupina a, jakož i skupina a a b, v nichž jeden z obou zbytků R₂ a R₃, popřípadě R₄ a R₅, znamená vodík a druhý znamená methylovou skupinu. Zvláště výhodnými skupinami X jsou 1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl a 1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl.

Výhodnou sloučeninou je (7R)-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetamidol]-3-[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio methyl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina a její soli, jakož i hydráty těchto solí.

Sloučeniny vzorce I, jakož i jejich soli, popřípadě hydráty těchto solí se mohou vyskytovat v syn-isomerní formě

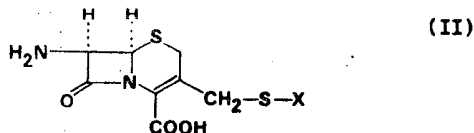


nebo v anti-isomerní formě



popřípadě jako směsi těchto obou forem. Výhodná je syn-isomerní forma, popřípadě směs, ve kterých převažuje syn-isomerní forma.

Acylderiváty obecného vzorce I, jakož i jejich soli, popřípadě hydráty těchto solí se podle vynálezu vyrábějí postupem, který se vyznačuje tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



v němž

X má význam uvedený ve vzorci I

a karboxylová skupina může být přítomna v chráněné formě, působí kyselinou obecného vzorce III



v němž

R a R₁ mají význam uvedený pod vzorcem I,

nebo reaktivním funkčním derivátem této kyseliny a krycí skupina se odštěpí, načež se reakční produkt popřípadě převede na sůl, popřípadě na hydrát této soli.

Karboxylové skupiny přítomné ve výchozích látkách vzorce II, mohou být libovolně chráněny, například esterifikací, na snadno štěpitelný ester, jako silyster, například trimethylsilyster. Karboxylová skupina se může chránit také tvorbou soli s anorganickou nebo organickou terciární bází, jako triethylaminem.

Jako reaktivní funkční deriváty kyselin vzorce III přicházejí v úvahu například halogenidy, tj. chloridy, bromidy a fluoridy; azidy; anhydridy, zejména smíšené anhydridy se silnými kyselinami; reaktivní estery, například N-hydroxysukcinimidester, a amidy, například imidazolidy.

Reakce sloučeniny vzorce II s kyselinou vzorce III nebo s reaktivním funkčním derivátem této kyseliny se může provádět o sobě známým způsobem. Tak je možno například volnou kyselinu vzorce III kondenzovat s některým ze zmíněných esterů, odpovídajících vzorci II, pomocí karbodiimidu, jako dicyklohexylkarbodiimidu, v inertním rozpouštědle, jako je ethylacetát, acetonitril, dioxan, chloroform, methylenchlorid, benzen nebo dimethylformamid, 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 jiného způsobu provedení se uvádí v reakci sůl kyseliny vzorce II, například trialkylamoniová sůl, s reaktivním funkčním derivátem kyseliny vzorce III, jak je zmíněn shora, v inertním rozpouštědle, například v některém ze shora uvedených.

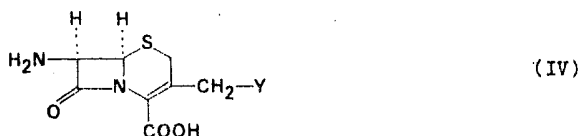
Podle dalšího provedení se halogenid kyseliny, výhodně chlorid kyseliny vzorce III, uvádí v reakci s aminem vzorce II. Tato reakce se provádí výhodně v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, například v přítomnosti vodných alkálií, výhodně hydroxidu sodného nebo také v přítomnosti uhličitanu alkalického kovu, jako uhličitanu draselného, nebo v přítomnosti nižšího alkylaminu, jako triethylaminu. Jako rozpouštědla se výhodně používá vody; může se však pracovat také v aprotickém organickém rozpouštědle, jako například v dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo v hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné.

Reakce sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce II nebo s reaktivním funkčním derivátem této sloučeniny se může účelně provádět při teplotách mezi asi -40 °C a teplotou místnosti, například při asi 0 až 10 °C.

Po provedení reakce sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III se popřípadě

přítomná krycí skupina odštěpí. Je-li krycí skupina představována silylovou skupinou (silylester), lze tuto skupinu odštěpit zvláště snadno působením vody na reakční produkt.

7-Aminoderiváty vzorce II používané jako výchozí látky se mohou vyrobit ze sloučeniny obecného vzorce IV



v němž

Y znamená odštěpující se skupinu

a karboxylová skupina může být přítomna v chráněné formě,

reakcí s thiolem obecného vzorce V



(V)

v němž

X má význam uvedený pod vzorcem I.

Tato reakce se může provádět o sobě známým způsobem, například při teplotě mezi asi 40 a 80 °C, účelně při asi 60 °C, v polárním rozpouštědle, například v alkoholu, jako v nižším alkanolu, jako ethanolu, propanolu apod., v dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, výhodně ve vodě nebo roztoku pufru s pH asi od 6 až 7, výhodně 6,5.

Popřípadě získaná směs syn/anti-sloučeniny vzorce I se může dělit obvyklým způsobem na odpovídající syn- a anti-formy, například překrystalováním nebo chromatografickými metodami za použití vhodného rozpouštědla, popřípadě směsi rozpouštědel.

Sloučeniny vzorce I, jejich soli a hydráty těchto solí jsou antibioticky, zejména baktericidně účinné. Mají široké spektrum účinků proti gram pozitivním a gram negativním mikroorganismům, včetně stafylokoků tvořících beta-laktamázu, a proti různým gram negativním bakteriím tvořícím beta-laktamázu, jako je například *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* a druhy *Proteus* a *Klebsiella*.

Sloučeniny vzorce I, jakož i farmaceuticky použitelné soli a jejich hydratované formy se mohou používat k léčení a profylaxi infekčních chorob. Pro dospělé pacienty přichází v úvahu denní dávky asi od 1 g až asi do 4 g. Zvláště výhodná je parenterální aplikace sloučenin podle vynálezu.

Pro důkaz antimikrobiální účinnosti sloučenin podle vynálezu byly testovány následující vybrané sloučeniny:

Produkt A: (7R)-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)-acetamidol]-3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cefem-4-karboxylová kyselina

Produkt B: (7R)-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(1-amino-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl)-thio]methyl/-3-cefem-4-karboxylová kyselina

Produkt C: (7R)-7-[2-(fenyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cefem-4-karboxylová kyselina

Produkt D: (7R)-7-[2-(2-furyl)-3-(methoxyimino)acetamido]-3-/[1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl]thio]methyl/-3-cefem-4-karboxylová kyselina

Produkt E: (7R)-7-[2-(methoxyimino)-2-(2-thienyl)acetamido]-3-/[1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl]thio]methyl/3-cefem-4-karboxylová kyselina

Produkt F: (7R)-3-/[1-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl]thio]methyl/-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina

Produkt G: (7R)-7-2-[(karbamoylmethoxy)imino]-2-(2-furyl)-acetamido/-3-/[1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl]thio]methyl/-3-cefem-4-karboxylová kyselina

Aktivita in vitro (minimální inhibiční koncentrace v $\mu\text{g/ml}$):

	A	B	C	D	E	F	G
Haemophilus influenzae kmen 1	1,2	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	5,0
kmen 2	0,16	0,63	0,16	0,31	0,16	0,31	0,63
kmen 3	0,16	0,63	0,16	0,31	0,16	1,2	0,31
kmen 4	0,16	0,31	0,16	0,31	0,16	0,16	0,63
kmen 5	0,08	0,31	0,08	0,16	0,08	0,08	0,31
kmen 6	0,16	0,31	0,08	0,16	0,08	0,08	0,63
kmen 7	0,08	0,31	0,08	0,16	0,08	0,16	0,63
Klebsiella pneumoniae	10	20	20	5	40	40	2,5
Escheria Coli kmen 1	0,63	2,5	1,2	0,16	2,5	1,2	0,31
kmen 2	40	20	10	5	20	80	5
Proteus mirabilis kmen 1	2,5	10	10	10	10	20	5
kmen 2	5	40	20	20	20	40	10
Proteus vulgaris	5	40	10	1,2	10	20	1,2
Proteus rettgeri	0,63	2,5	0,63	0,63	2,5	10	0,63
Staphylococcus aureus ATCC 6538,	2,5	0,16	2,5	0,63	2,5	5	1,2
kmen rezistentní vůči penicilinu 5	5	1,2	2,5	0,63	2,5	5	1,2

Aktivita in vivo:

Skupiny 10 myší se intraperitoneálně infikují vodnou suspenzí mikroorganismu Proteus mirabilis. Jednu hodinu po infekci se subkutánně aplikuje testovaná látka. Počet přeživajících zvířat se zjistí 4. den. Aplikují se různé dávky a interpolací se určí ta dávka, při které přežívá 50 % pokusných zvířat (CD_{50} , mg/kg).

Testovaná látka	A	B	C	D	E	F	G
CD_{50} , mg/kg	0,09	3,0	0,60	0,70	1,15	0,85	0,80

Toxicita (myš, hodnoty po 24 hodinách),

Testovaná látka	A	B	C	D	E	F	G
LD ₅₀ , mg/kg					2 000 až 4 000	1 000 až 2 000	>4 000
i. v.	500 až 1 000	1 000 až 2 000	1 000 až 2 000	500 až 1 000			
s. c.	> 4 000			> 4 000			
p. o.	> 5 000			> 5 000			

Farmaceutické přípravky, výhodně suché ampule, mohou obsahovat sloučeniny vzorce I, jejich soli nebo hydratované formy těchto solí, eventuálně ve směsi s jinou terapeuticky cennou látkou. Účelně se mísí s farmaceutickým, anorganickým nebo organickým inertním nosným materiálem, vhodným zejména pro parenterální aplikaci, jako je například voda, arabská guma. Farmaceutické přípravky se vyskytují výhodně v kapalně formě, například jako roztoky, suspenze nebo emulze. Popřípadě se sterilizují nebo/a obsahují pomocné látky, jako jsou konzervační, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli ke změně osmotického tlaku nebo pufry.

P ř í k l a d 1

Výroba sodné soli (7R)-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)-acetamido]-3-/[1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-2-yl]thio]methyl/-3-cefem-4-karboxylové kyseliny:

5,06 g 2-methoxyimino-2-furyloctové kyseliny (směs syn/anti 80:20) se rozpustí ve 150 ml benzenu a za uvádění dusíku se při teplotě 5 až 10 °C přidá 4,2 ml triethylaminu, 2,6 ml oxalylchloridu a 6 kapek dimethylformamidu. Tato směs se míchá 1 hodinu při teplotě 5 až 10 °C a 1/2 hodiny při 25 °C za uvádění dusíku a potom se odpaří ve vakuu při 40 °C. Zbytek se suspenduje ve 150 ml acetonu a při 0 °C se přidá k této suspenzi roztok 11,2 g (7R)-7-amino-3-desacetoxy-3-/[1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl]thio]cefalosporanové kyseliny ve 150 ml vody, který byl předtím pomocí 2N vodného roztoku hydroxidu sodného upraven na pH 7,5. Reakční směs se míchá 2 1/2 hodiny pod dusíkem a při teplotě 0 až 10 °C, přičemž se hodnota pH přidáváním 2N vodného roztoku hydroxidu sodného udržuje mezi 7,5 a 8,0.

Potom se přidá 500 ml ethylacetátu a pH se 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové upraví na 1,5. Po oddělení organické fáze se vodná fáze jednou extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se dvakrát promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se na objem asi 100 ml. Zbytek se odfiltruje od nerozpustných podílů a získaný oranžově zbarvený filtrát se zředí 1 000 ml etheru. (7R)-7-[2-(2-Furyl)-2-(methoxyimino)-acetamido]-3-/[1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl]thio]methyl/-3-cefem-4-karboxylová kyselina, která se přitom vyloučí v amorfní formě, se odfiltruje a promyje se etherem, jakož i nízko vřoucím petroletherem. Získaný běžově zbarvený produkt se rozpustí ve 250 ml ethylacetátu a odfiltruje se od nerozpustných podílů. Oranžově zbarvený filtrát se smísí s přidavkem 10 ml 2N roztoku sodné soli 2-ethylkapronové kyseliny v ethylacetátu, přičemž se vyloučí sodná sůl (7R)-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl]thio]methyl/-3-cefem-4-karboxylové kyseliny. Tato sůl se odfiltruje, promyje se ethylacetátem a nízko vřoucím petroletherem a 2 dny se suší ve vakuu při 25 °C. Získaný produkt je představen bžžově zbarveným práškem (směs syn/anti 80:20). $[\alpha]_D^{20} = -108,6^\circ$ (c = 0,5 ve vodě). Hodnota $R_f = 0,10$ (chromatografie na tenké vrstvě silikagelu (F₂₅₄ - hotové destičky) za použití rozpouštědlového systému tvořeného směsí butanolu, ledové kyseliny octové a vody 4:1:1, indikace UV-světlem).

P ř í k l a d 2

Výroba sodné soli (7R)-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)-acetamido]-3-/[(1-amino-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl)-thio]methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny:

Tato sloučenina se vyrábí analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,4 g 2-methoxyimino-2-furyloctové kyseliny a 7,11 g (7R)-7-amino-3-desacetoxy-3-[(1-amino-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl)thio]cefalosporanové kyseliny. Produkt se získá ve formě béžového prášku (směs syn/anti 70:30). Hodnota $R_f = 0,40$ (chromatografie na tenké vrstvě silikagelových destiček (F_{254}) za použití rozpouštědlového systému tvořeného směsí butanolu, ledové kyseliny octové a vody 4:1:1, indikace pomocí UV-světla).

P ř í k l a d 3

Výroba sodné soli (7R)-7-[2-(fenyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny:

Tato sloučenina se vyrábí analogickým postupem jako v příkladu 1 z 1,8 g 2-methoxyimino-fenylloctové kyseliny (směs syn/anti 90:10) a 3,73 g (7R)-7-amino-3-desacetoxy-3-[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]cefalosporanové kyseliny. Produkt je představován béžovým práškem (směs syn/anti 90:10). $[\alpha]_D^{20} = -135^\circ$ ($c = 0,5$ ve vodě). Hodnota $R_f = 0,17$ (chromatografie na tenkých vrstvách silikagelových (F_{254}) destiček za použití rozpouštědlového systému tvořeného směsí butanolu, ledové kyseliny octové a vody 4:1:1, indikace pomocí UV-světla).

P ř í k l a d 4

Výroba sodné soli (7R)-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)-acetamido]-3-/[(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny:

Tato sloučenina se vyrábí analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,4 g 2-methoxyimino-2-furyloctové kyseliny (směs/anti 80:20) a 7,46 g (7R)-7-amino-3-desacetoxy-3-[(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]cefalosporanové kyseliny. Produkt je představován béžovým práškem (směs syn/anti 80:20). $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ ($c = 0,5$ ve vodě). Hodnota $R_f = 0,34$ (chromatografie na tenkých vrstvách silikagelových (F_{254}) destiček za použití rozpouštědlového systému tvořeného směsí butanolu, ledové kyseliny octové a vody 4:1:1, indikace pomocí UV-světla).

P ř í k l a d 5

Výroba sodné soli (7R)-7-[2-(methoxyimino)-2-(2-thienyl)-acetamido]-3-/[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny:

Tato směs se vyrábí analogickým postupem jako v příkladu 1 z 1,85 g 2-methoxyimino-2-thienyloctové kyseliny (směs syn/anti asi 70:30) a 3,71 g (7R)-7-amino-3-desacetoxy-3-[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]cefalosporanové kyseliny. Produkt se získá ve formě béžového prášku (směs syn/anti asi 70:30). $[\alpha]_D^{20} = -128,2^\circ$ ($c = 0,5$ ve vodě). Hodnota $R_f = 0,21$ (chromatografie na tenkých vrstvách silikagelových (F_{254}) destiček za použití rozpouštědlového systému tvořeného směsí butanolu, ledové kyseliny octové a vody 4:1:1, indikace pomocí UV-světla).

P ř í k l a d 6

Výroba dvojsodné soli (7R)-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[(2,5,-dihydro-2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-as-triazin-3-yl)thio]methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny:

Tato sloučenina se připravuje analogickým postupem jako v příkladu 1 z 10,12 g 2-methoxyimino-2-furyloctové kyseliny (syn-isomer) a 18,7 g (7R)-7-amino-3-desacetoxy-3-[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]cefalosporanové kyseliny. Při tvorbě soli se používá 20 ml (2 ekvivalentů) 2N roztoku sodné soli 2-ethylkapronové kyseliny v ethylacetátu. Produkt se získá ve formě prakticky bezbarvého prášku (syn-isomer). $[\alpha]_D^{20} = -141,6^\circ$ ($c = 0,5$ ve vodě). Hodnota $R_f = 0,14$ (chromatografie na tenkých vrstvách silikagelových (F₂₅₄) destiček za použití rozpouštědlového systému tvořeného směsí butanolu, ledové kyseliny octové a vody 4:1:1, indikace pomocí UV-světla).

Příklad 7

Výroba sodné soli (7R)-3-/[[(1-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny:

Tato sloučenina se vyrábí analogickým postupem jako v příkladu 1 z 1,69 g 2-methoxyimino-2-furyloctové kyseliny (syn-isomer) a 3,85 g (7R)-7-amino-3-desacetoxy-3-[(1-ethyl-1,4,5,6-tetrahydro-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]cefalosporanové kyseliny. Produkt se získá ve formě béžového prášku (směs syn/anti asi 70:30). $[\alpha]_D^{20} = -47,2^\circ$ ($c = 0,5$ ve vodě). Hodnota $R_f = 0,47$ (chromatografie na tenkých vrstvách silikagelových (F₂₅₄) destiček za použití rozpouštědlového systému tvořeného směsí butanolu, ledové kyseliny octové a vody 4:1:1, indikace pomocí UV-světla).

Příklad 8

Výroba sodné soli (7R)-7-/2-[(karbamoylmethoxy)imino]-2-(2-furyl)acetamido/-3-/[[(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cefem-4-karboxylové kyseliny:

Tato sloučenina se vyrobí analogickým postupem, jako je popsán v příkladech 1 až 7. Získá se ve formě béžového prášku (směs syn/anti asi 70:30). $[\alpha]_D^{20} = -30,1^\circ$ ($c = 1$ ve vodě), $R_f = 0,29$ (chromatografie na tenké vrstvě silikagelových (F₂₅₄) destiček za použití rozpouštědlového systému tvořeného směsí butanolu, ledové kyseliny octové a vody 4:1:1, indikace pomocí UV-světla).

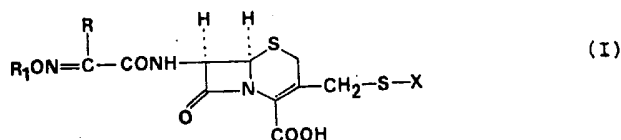
Příklad 9

Výroba suchých ampulí pro intramuskulární aplikaci:

Obvyklým způsobem se vyrobí lyofilizát 1 g sodné soli (7R)-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-/[[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cefemkarboxylové kyseliny a naplní se do ampule. Před aplikací se k tomuto lyofilizátu přidá 2,5 ml 2% vodného roztoku lidokainhydrochloridu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby acylderivátů obecného vzorce I

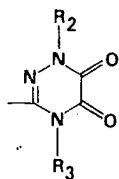


v němž znamená

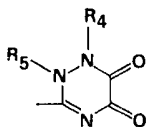
R furylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo aminokarbonylmethylovou skupinu a

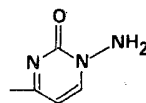
X skupinu vzorců a, b a c



(a)



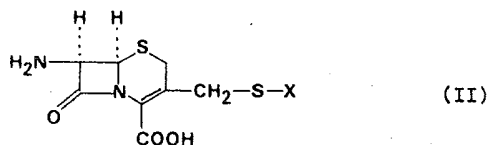
(b)



(c)

v nichž jeden z obou zbytků R_2 a R_3 , popřípadě R_4 a R_5 , znamená vodík a druhý znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

jakož i soli těchto sloučenin a hydrátů těchto solí, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



(II)

v němž

X má význam uvedený pod vzorcem I

a karboxylová skupina může být přítomna v chráněné formě, působí kyselinou obecného vzorce III



v němž

R a R_1 mají význam uvedený pod vzorcem I, nebo reaktivním funkčním derivátem této kyseliny a krycí skupina se odštěpí, načež se reakční produkt popřípadě převede na sůl, popřípadě na hydrát této soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se chlorid kyseliny vzorce III uvádí v reakci se sloučeninou vzorce II ve vodných alkáliích.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2 k výrobě sloučenin vzorce I, v němž R znamená furylovou skupinu, jakož i jejich solí, popřípadě hydrátů těchto solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny vzorce II nebo jejího reaktivního funkčního derivátu, přičemž R má význam uvedený v tomto bodě shora.

4. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 3 k výrobě sloučenin vzorce I, v němž R_1 znamená methylovou skupinu, jakož i jejich solí, popřípadě hydrátů těchto solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny vzorce III nebo jejího reaktivního funkčního derivátu, přičemž R_1 má význam uvedený v tomto bodě shora.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4 k výrobě sloučenin vzorce I, v němž X znamená skupinu vzorce (c) nebo jednu ze skupin vzorců (a) a (b), v nichž jeden z obou zbytků R_2 a R_3 , popřípadě R_4 a R_5 znamená vodík a druhý z těchto zbytků znamená methylovou skupinu, jakož i jejich solí, popřípadě hydrátů těchto solí, vyznačující se tím, že se jako vý-

chozí látky používá sloučeniny vzorce II, v němž X má v tomto bodě shora uvedený význam.

6. Způsob podle bodu 5 k výrobě sloučenin vzorce I, v němž X znamená skupinu 1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-ylou, jakož i jejich solí, popřípadě hydrátů těchto solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny vzorce II, v němž X má význam uvedený v tomto bodě shora.

7. Způsob podle bodu 5 k výrobě sloučenin vzorce I, v němž X znamená skupinu 1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-ylou, jakož i jejich solí, popřípadě hydrátů těchto solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny vzorce II, v němž X má význam uvedený v tomto bodě shora.

8. Způsob podle bodu 6 k výrobě (7R)-7-[2-(2-furyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-[-(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, jakož i jejich solí, popřípadě hydrátů těchto solí, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá (7R)-7-amino-3-desacetoxy-3-[(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-2-yl)thio]cefalosporanové kyseliny a 2-methoxyimino-2-furyloctové kyseliny nebo jejího reaktivního funkčního derivátu.