



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

246079
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 501/18

(22) Přihlášeno 04 05 84

(21) (PV 3301-84)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 07 05 83
(P 33 16 796.6)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno **13 02 86**

(45) Vydáno 15 12 87

(72)

Autor vynálezu

LATTRELL RUDOLF dr., KÖNIGSTEIN/TS.; DÜRKHEIMER WALTER dr.,
HATTERSHEIM/M.; KIRSTETTER REINER dr.; SCHWAB WILFRIED dr.,
KELKHEIM (NSR)

(73)

Majitel patentu

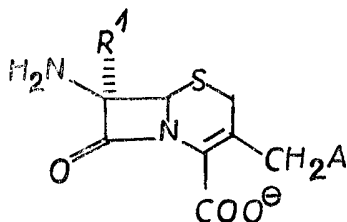
HOECHST AKTIENGESellschaft, FRANKFURT/M. (NSR)

(54) Způsob výroby derivátů 7-aminocefalosporanové kyseliny

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby derivátů 7-aminocefalosporanové kyseliny dále uvedeného obecného vzorce I, které se používají jako výchozí látky pro výrobu cenných antibiotik.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby derivátů 7-aminocefalosporanové kyseliny obecného vzorce I



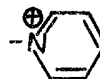
(I)

v němž

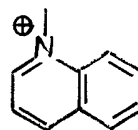
R¹ znamená atom vodíku nebo methoxy-
skupinu,

A znamená pyridiniovou skupinu

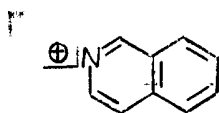
2



která je popřípadě jednou nebo dvakrát, stejně nebo různě substituována alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž dvě alkylové skupiny v poloze ortho mohou být také uzavřeny za vzniku případně methylovou skupinou substituovaného di- až dekamethylenového kruhu, ve kterém jeden atom uhlíku kruhu je popřípadě nahrazen atomem kyslíku nebo síry a který dále popřípadě obsahuje také ještě jednu nebo dvě dvojné vazby, alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenem, trifluormethylovou skupinou nebo hydroxyskupinou, fenylovou skupinou nebo benzylovou skupinou, A znamená dále chinoliniovou skupinu vzorce



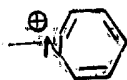
nebo isochinoliniovou skupinu vzorce



kteréžto skupiny jsou vždy také popřípadě jednou nebo dvakrát, stejně nebo různě substituovány alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenem, trifluormethylovou skupinou nebo hydroxyskupinou.

Předložený vynález se týká zejména způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž

A znamená pyridiniovou skupinu vzorce



která je popřípadě jednou nebo dvakrát stejně nebo různě substituována alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž dvě alkylové skupiny v ortho-poloze mohou být také uzavřeny za vzniku případně methylovou skupinou substituovaného di- až dekamethylenového kruhu, ve kterém je jeden atom uhlíku kruhu popřípadě nahrazen atomem kyslíku nebo síry a který dále popřípadě ještě obsahuje jednu nebo dvě dvojné vazby; alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku; alkinylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku; alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; halogenem, trifluormethylovou skupinou nebo hydroxyskupinou; fenylovou skupinou nebo benzylovou skupinou, nebo

A znamená dále chinoliniovou skupinu nebo isochinoliniovou skupinu, které jsou vždy také popřípadě jednou nebo dvakrát, stejně nebo různě substituovány alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, dále alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenem, trifluormethylovou skupinou nebo hydroxyskupinou.

Methylová skupina, jako případně možný substituent di- až dekamethylenového kruhu, zmíněného ve významu substituentu A, v kterémžto kruhu je popřípadě jeden atom uhlíku kruhu nahrazen atomem kyslíku nebo síry a kterýžto kruh popřípadě dále také ještě obsahuje jednu nebo dvě dvojné vazby, se může vyskytovat na uvedených kruzích nakondenzovaných na pyridiniovou skupinu, nezávisle na tom, zda je příslušný kruh nasycen, nenasyčen nebo také ještě přerušen atomem kyslíku nebo síry.

Kruh nakondenzovaný na pyridiniovou skupinu může obsahovat dva až deset členů kruhu (di- až dekamethylen), výhodně však

obsahuje tři až pět členů kruhu a tím se jedná například o cykloperitenový, cyklohexenový nebo cykloheptenový kruh. Obsahuje-li takovýto nakondenzovaný kruh dvojnou vazbu, pak lze jako příklady takových kruhů uvést kruh dehydrocyklopentadienový, dehydrocyklohexadienový nebo dehydrocykloheptadienový.

Jako příklady nakondenzovaných kruhů, které obsahují atom kyslíku, a které obsahují jednu nebo dvě dvojné vazby, lze uvést: furo, pyrano, dihydrofuro a dihydropyrano; jako nakondenzované kruhy s jedním atomem síry, které obsahují dvě nebo jednu dvojnou vazbu, lze uvést například: thieno, thio-pyrano, dihydrothieno a dihydropyrano. Z nakondenzovaných kruhů obsahujících jeden atom kyslíku nebo síry, přicházejí v úvahu pro substituci methylovou skupinou zejména ty kruhy, které obsahují pouze jednu dvojnou vazbu.

Jako zvláště výhodné přicházejí v úvahu například následující substituenty:

A znamená chinoliniovou skupinu nebo isochinoliniovou skupinu, které jsou vždy popřípadě také jednou nebo dvakrát, stejně nebo různě substituovány alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, jako například methylovou skupinou, ethylovou skupinou, propylovou skupinou, výhodně methylovou skupinou, methoxy skupinou, hydroxyskupinou, halogenem nebo trifluormethylovou skupinou; dále znamená pyridiniovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována, například alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako zejména

methylovou skupinou,
ethylovou skupinou,
propylovou skupinou,
isopropylovou skupinou,
n-butylovou skupinou,
sek.butylovou skupinou,
terc.butylovou skupinou,
dimethylovou skupinou,
trimethylovou skupinou,
methylovou a
ethylovou skupinou,
methylovou a
propylovou skupinou,
methylovou a
isopropylovou skupinou,
ethylovou a
ethylovou skupinou;

alkenylovou skupinou se 3 až 4 atomy uhlíku, jako zejména allylovou skupinou, 2-methylallylovou skupinou a buten-3-ylovou skupinou;

alkinylovou skupinou se 3 atomy uhlíku, jako zejména propargylovou skupinou; alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, jako zejména methyloxy skupinou a ethyloxy skupinou; halogenem, jako zejména 3-fluorem, 3-chlorem, 3-bromem, 3-jodem;

hydroxyskupinou, zejména 3-hydroxyskupinou;
trifluormethylovou skupinou, zejména 3-trifluormethylovou skupinou;
fenylovou skupinou a benzylovou skupinou.

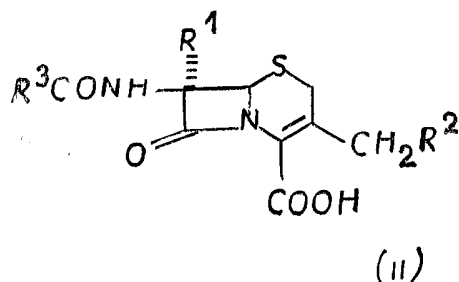
Znamená-li A pyridiniovou skupinu, která je substituována dvěma alkylovými skupinami uzavřenými za vzniku di- až dekamethylenového kruhu, který je opět jednou nebo vícekrát, výhodně jednou, substituován methylovou skupinou a popřípadě obsahuje jednu nebo dvě dvojné vazby, pak přicházejí zcela zvlášť výhodně v úvahu následující nakondenzované kruhové systémy:

cyklobuteno,
cyklopenteno,
cyklohexeno,
cyklohepteno,
dehydrocyklopenteno,
dehydrocyklohexeno a
dehydrocyklohepteno.

Je-li ve shora uvedených nakondenzovaných kruhových systémech nahrazen jeden atom uhlíku atomem kyslíku nebo síry, zejména kyslíkem, pak přicházejí v úvahu například následující kruhové systémy:

furo[2,3-b]pyridin,
furo[3,2-b]pyridin,
furo[2,3-c]pyridin,
furo[3,2-c]pyridin,
thieno[2,3-b]pyridin,
thieno[3,2-b]pyridin,
thieno[2,3-c]pyridin,
thieno[3,2-c]pyridin,
thieno[3,4-b]pyridin,
thieno[3,4-c]pyridin.

Postup podle vynálezu k výrobě sloučenin obecného vzorce I spočívá v tom, že se na sloučeninu obecného vzorce II



v němž

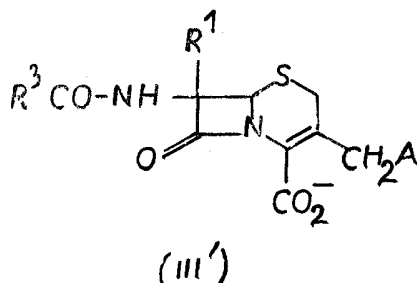
R¹ znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,

R² znamená skupinu vyměnitelnou pyridiniovou, chinoliniovou nebo isochinoliniovou bází, která odpovídá zbytkům A ve vzorci I, a

R³CO znamená acylovou skupinu, napří-

klad formylovou skupinu, nebo acylovou skupinu obecně známou z chemie cefalosporinů a penicilinů,

nebo na soli této sloučeniny působí takovouto pyridiniovou, chinoliniovou nebo isochinoliniovou bází, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



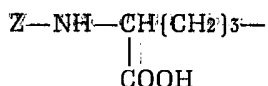
v němž

A, R¹ a R³ mají shora uvedený význam,

načež se odštěpí acylová skupina chemickými nebo enzymatickými metodami obecně známými z chemie cefalosporinů a penicilinů, za vzniku sloučeniny vzorce I.

Jako substituenty R² přicházejí v úvahu acyloxyskupiny nižších alifatických karboxylových kyselin, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku, například acetoxyskupina nebo propionyloxyskupina, zejména acetoxyskupina, které jsou popřípadě substituovány, jako je například chloracetoxyskupina nebo acetylacetoxyskupina. Pro substituent R² přicházejí v úvahu také další skupiny, jako například karbamoyloxyskupina.

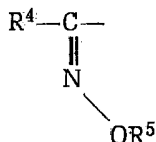
V acylových skupinách R³CO— znamená R³ atom vodíku nebo skupinu R⁴—(CH₂)_n—, ve které n = 0 nebo 1 a R⁴ znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, výhodně alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát, stejně nebo různě substituována popřípadě substituovanou karbocyklickou nebo heterocyklickou aryllovou skupinou, jako například fenylovou skupinou nebo thienylovou skupinou, popřípadě substituovanou aryl- nebo heteroaryloxyskupinou, jako například fenyloxyskupinou, popřípadě substituovanou aryl- nebo heteroarylthioskupinou, jako například fenylthioskupinou nebo imidazolylthioskupinou, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkenylovou skupinou se 4 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alkyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinou, halogenem, trifluormethylovou skupinou, sulfoskupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou nebo karboxyskupinou, přičemž hydroxyskupiny, aminoskupiny a karboxyskupiny jsou popřípadě také chráněny nebo blokovány, například skupinu vzorce



v němž Z znamená popřípadě substituovanou arylkarbonylovou skupinu, jako například fenyلكarbonylovou skupinu nebo heteroarylkarbonylovou skupinu, jako například thien-2-ylkarbonylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu $-\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$, popřípadě substituovanou alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou fenylsulfonylovou skupinu, jako například 4-methylfenylsulfonylovou skupinu nebo 4-chlorfenylsulfonylovou skupinu; nebo

R^4 znamená popřípadě substituovanou karbocyklickou nebo heterocyklickou arylou skupinu, jako například fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu.

R^5 znamená dále skupinu vzorce

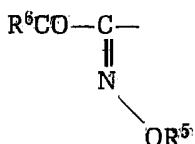


v němž

R^5 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R^4 má shora uvedený význam, nebo

R^5 znamená skupinu vzorce

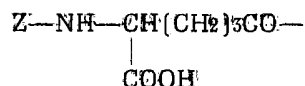


ve které

R^6 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Zvláště výhodné jsou výchozí sloučeniny, ve kterých acylové skupiny $\text{R}^5\text{CO}-$ jsou představovány thienylacetylovou skupinou nebo fenylacetylovou skupinou, které se dají odštěpit enzymaticky amidohydrolázou penicilinu G.

Dále jsou výhodné preparativně dobře dostupné a tím i levné výchozí sloučeniny, ve kterých $\text{R}^5\text{CO}-$ může znamenat například thienylacetylovou skupinu, fenylacetylovou skupinu, jakož i fenoxycetylovou skupinu. Zvláště výhodné jsou dále zbytky přírodního produktu cefalosporinu C, jakož i jejich blokované a chráněné deriváty vzorce



v němž

Z má shora uvedený význam.

Výchozí sloučeniny jsou tedy známé z literatury nebo se dají snadno připravit postupy známými z literatury.

Reakce sloučenin obecného vzorce II s pyridiniovými, chinolinovými nebo isochinoliniovými bázemi, které odpovídají zbytkům A v obecném vzorci I, se může provádět ve vodě nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla, které je snadno mísitelné s vodou, jako například acetonu, dimoxanu, acetonitrilu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo ethanolu.

Reakční teplota se obecně pohybuje v rozmezí od asi 10 °C do asi 100 °C, výhodně mezi 20 °C a 80 °C. Báze se přidává v množství, které se pohybuje v rozmezí od asi ekvimolárního množství do asi pětinasobku ekvimolárního množství.

Výměna zbytku R^2 se usnadní přítomností iontů neutrálních solí v reakčním prostředí, výhodně jodidových a thiokyanátových iontů. Zejména se přidává asi 10 až asi 30 ekvivalentů jodidu draselného, jodidu sodného, thiokyanátu draselného nebo thiokyanátu sodného. Reakce se výhodně provádí v blízkosti neutrálního bodu, výhodně při hodnotě pH v oblasti od asi 5 do asi 8.

Reakce se může také výhodně provádět v nevodném roztoku v přítomnosti trialkyljodsilanu, jako například trimethyljodsilanu nebo triethyljodsilanu, přičemž alkylové zbytky v trialkyljodsilanu obsahují 1 až 4 atomy uhlíku.

Reakce sloučenin obecného vzorce II s pyridiniovými bázemi je známá. Tak se například v literatuře (srov. evropský patentový spis č. 60 144) popisuje, že deriváty 3-jodmethylcefalosporinu, například sloučeniny, které odpovídají vzorci I, v němž $\text{A} = \text{J}$, reagují s pyridiniovými bázemi za vzniku odpovídajících pyridiniových sloučenin.

Takovéto jodalkylderiváty se dají obecně vyrábět z esterů, například acetátů, reakcí s trimethyljodsilanem (srov. J. Amer. Chem. Soc. 99, 968, 1977; Angew. Chemie 91, 648, 1979), tj. reakcí, která byla v dalším čase přenesena na cefalosporiny (srov. evropský patentový spis č. 34 924, americký patentový spis č. 4 266 049, Tetrahedron Letters 1981, 3915, evropský patentový spis č. 70 706).

Podle dvoustupňového postupu, který se popisuje v evropském patentovém spisu číslo 60 144, se například acetáty odpovídající vzorci II ($\text{R}^2 = \text{OCOCH}_3$) převedou nejprve na 3-jodmethylderiváty, ty se izolují a po-

tom se uvádějí v reakci s žádanými pyridinovými bázemi. K izolaci reakčních produktů je nutné chromatografické čištění, přičemž nejvyšší výtěžek čistého reakčního produktu je nižší než 10 % teorie.

Také při postupu podle varianty popsané v evropském patentovém spisu č. 70 706, příklad 5, přičemž se 3-jodmethylderiváty neizolují, se po reakci s pyridinem identifikuje žádaná sloučenina vedle mnoha dalších sloučenin jen chromatograficky.

Je překvapující, že výtěžky reakčních produktů vzorce I se dají zvýšit až více než desetinásobně, jestliže se nukleofilní výměnná reakce provádí od začátku v přítomnosti nadbytku pyridinových, chinolinových nebo isochinolinových bází, které odpovídají zbytku A ve vzorci I, tzn., že trialkyljodsilan s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, výhodně trimethyljodsilan se přidává k reakční směsi po přidání báze.

Postup se provádí tak, že se k roztoku nebo k suspenzi sloučeniny vzorce II ve vhodném rozpouštědle přidá pyridinová, chinolinová nebo isochinolinová báze odpovídající zbytku A, a potom se přidá trimethyljodsilan. Místo trimethyljodsilanu se může použít například také reakční směs sestávající z jodu a hexamethyldisilanu, která byla předtím uvedena v reakci při teplotách mezi asi 60 a 120 °C způsobem známým z literatury, přičemž vzniká trimethyljodsilan.

Místo trimethyljodsilanu lze s tímž dobrým výsledkem užít také triethyljodsilanu, který se vyrábí způsobem známým z literatury. Tato reakce se provádí při teplotách mezi asi -5 a +100 °C, výhodně mezi +10 a +80 °C.

Vhodnými inertními aprotickými rozpouštědly jsou například chlorované uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform, dichloroethan, trichloroethan, tetrachlormethan nebo nižší alkylnitrily, jako acetonitril nebo propionitril, nebo frigeny; zvláště vynikajícím rozpouštědlem je methylenchlorid.

Pyridinová, chinolinová nebo isochinolinová báze odpovídající zbytku A se přidává v alespoň stechiometrickém množství až do dvacetinásobného nadbytku, výhodně se pracuje s takovým množstvím, aby se vázalo uvolňované množství jodovodíku a aby byl k dispozici pro substituci ještě alespoň 1 mol, výhodně 2 až 5 mol báze.

Vzhledem k tomu, že vedle vyměňované skupiny R^2 ve výchozí sloučenině vzorce II reagují s trimethyljodsilanem také další přítomné funkční skupiny, jako aminoskupiny, karboxyskupiny nebo amidové skupiny, přidává se trimethyljodsilan v alespoň čtyřnásobném až asi dvacetinásobném, výhodně v pětínásobném až desetinásobném nadbytku.

Karboxylové funkce a N-aminofunkce ve sloučenině vzorce II se mohou také předběžně silylovat působením silylačního činidla, jako například bistrimethylsilylaceta-

midu, bistrimethylsilyltrifluoracetamidu, trimethylchlorsilanu, hexamethyldisilazanu, bistrimethylsilylmočoviny, a to buď bez nebo v přítomnosti výhodně pyridinové, chinolinové nebo isochinolinové báze, která je základem požadované skupiny A, ve shora popsaném množství. Potom se přidá trimethyljodsilan v alespoň stechiometrickém množství nebo také v nadbytku, výhodně ve dvojnásobném až desetinásobném nadbytku.

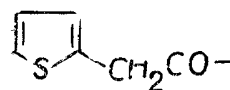
Jestliže jsou v pyridinové, chinolinové nebo isochinolinové bázi, která odpovídá zbytku A ve vzorci I, přítomny funkční skupiny, jako například hydroxyskupiny apod., pak se tyto skupiny výhodně nejdříve silylují shora uvedenými silylačními činidly, a pak se používají k reakci.

Reakční produkty vzorce III se mohou izolovat například přidáním vody nebo vodných minerálních kyselin, například zředěné chlorovodíkové kyseliny, bromovodíkové kyseliny, jodovodíkové kyseliny nebo sírové kyseliny, z vodné fáze obvyklým způsobem, například vysušením za vymrazení vodné fáze, chromatografií apod. Výhodně se vysráží polární reakční produkty z vodného roztoku ve formě těžko rozpustné soli, například hydrojodidu.

V získaných sloučeninách obecného vzorce III se potom odštěpí acylová skupina R^3CO - obecně známými chemickými postupy, například hydrolýzou zředěnými minerálními kyselinami, jako například chlorovodíkovou kyselinou nebo sírovou kyselinou nebo přes imidchloridy, nebo enzymatickými postupy, jak se popisují například v DE-OS 3 019 838.

Při použití imidchloridového štěpení se sloučenina vzorce III nechá reagovat například s chloridem fosforečným, vzniklý imidchlorid se převede přidáním alkoholu na iminoether a ten se potom štěpí hydrolýzou nebo alkoholýzou. Reakce se provádí výhodně v přítomnosti silylačního činidla, jako trimethylchlorsilanu. Vzniklá sloučenina obecného vzorce I se po hydrolýze reakční směsi přidáním vody izoluje z vodné fáze obvyklým způsobem, například sušením za vymrazení nebo chromatografickým na silikagelu nebo pod. Výhodně se reakční produkty izolují z reakčního roztoku přímo ve formě obtížně rozpustných solí, například ve formě hydrochloridu nebo hydrojodidu.

Při použití enzymatického štěpení se odštěpuje například ve sloučeninách obecného vzorce III, v němž R^3CO znamená skupinu $C_6H_5CH_2CO$ - a

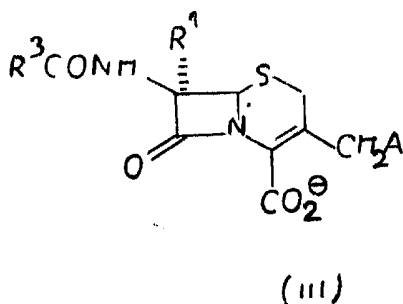


acylová skupina fixovaná amidohydrolázou penicilinu G. Tato reakce se provádí ve vod-

ném roztoku při teplotě od asi 25 do 40 °C, výhodně při teplotě 35 až 37 °C a při pH asi 6,5 až 8,0, výhodně při pH 7,2 až 7,8. Přidáním 1N roztoku hydroxidu sodného se hodnota pH udržuje na konstantní hodnotě. Po ukončení reakce se fixovaný enzym oddělí filtrací.

Takto získané reakční produkty vzorce I se izolují z vodné fáze obvyklým způsobem, například sušením za vymrazování, chromatografií nebo vysrážením ve formě obtížně rozpustné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I vyráběné postupem podle vynálezu jsou výchozími látkami pro výrobu četných vysoce účinných antibiotik obecného vzorce III'



v němž například

R¹ znamená atom vodíku nebo methoxy-skupinu a

R³CO znamená zejména 2-(aminoheterocyklyl)-2-oxyminoacetylovou skupinu, například 2-(2-aminothiazolyl)-2-oxyminoacetylovou skupinu, která se popisují v DE-OS 31 18 732, jakož i v DE-OS 32 07 840, DE-OS 32 47 614 a DE-OS 32 47 613.

Následující příklady provedení pro sloučeniny, které lze vyrobit postupem podle vynálezu, slouží k dalšímu objasnění vynálezu, vynález však v žádném směru neomezuje.

Výroba výchozích látek:

Příklad 1

3-[(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]-7-(2-thienyl)acetamid]cef-3-em-4-karbonylát

Varianta a):

Směs 150 g (0,36 mol) sodné soli 7-(2-thienylacetamido)cefalosporanové kyseliny (Cephalothin), 680 g (7 mol) thiokyanatanu draselného, 66,5 g (65 ml, 0,56 mol) 2,3-cyklopentenopyridinu, 150 ml vody a 30 g 85% fosforečné kyseliny se míchá 4 hodiny při teplotě 66 až 68 °C. Během této doby klesne hodnota pH z 6,6 na pH 6,0. Žlutě zbarvený hustý kapalný roztok se zředí 3 litry vody a čtyřikrát se extrahuje vždy 400 ml methylenchloridu. Za chlazení a za míchání se potom přidá při teplotě 5 až 10 °C 110 ml 18%

chlorovodíkové kyseliny po kapkách během 30 minut, přičemž se tvoří voluminózní sraženina. Reakční směs se ponechá 2 hodiny na ledové lázni, potom se zfiltruje, zbytek na filtru se třikrát promyje vždy 500 ml vody a vysuší se ve vakuu.

Výtěžek:

130 g (0,245 mol) světle žlutě zbarvených krystalů (68 % teorie) o teplotě rozkladu 156 až 158 °C.

Analýza pro

C₂₂H₂₁N₃O₄S₂ × HSCN × H₂O

vypočteno:

51,86 % C, 4,54 % H, 10,52 % N,
18,06 % S,

nalezeno:

51,8 % C, 4,3 % H, 10,2 % N,
18,0 % S,

vypočteno:

3,38 % H₂O;

nalezeno:

2,9 % H₂O.

IČ spektrum (technika KBr):

1 775 (laktam-CO),
2 040 cm⁻¹ (SCN)

¹H-NMR spektrum (deuterovaná trifluorocetová kyselina):

δ =

2,3 až 2,8 (m, 2H, cyklopenten-H),
3,15 až 3,95 (m, 6H, 4 cyklopenten-H a SCH₂),
4,06 (s, 2H, CH₂CO),
5,2 až 6,2 (m, 4H, CH₂Py a 2-laktam-H),
6,8 až 7,4 (m, 3H, thiofen),
7,65 až 8,70 ppm (m, 3H, Py).

Varianta b):

3,96 g (10 mmol) 7-(2-thienylacetamido)-cefalosporanové kyseliny se rozpustí v 90 mililitrech methylenchloridu a k roztoku se přidá 10,2 g (10 ml, 86 mmol) 2,3-cyklopentenopyridinu. Za míchání a chlazení se potom přikape 14 g (10 ml, 70 mmol) trimethyljodsilanu a roztok se zahřívá po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu -15 °C, přidá se 25 ml 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se upraví přidávkem hydrogenuhličitanu sodného na pH 6,0 a chromatografuje se na silikagelu (Grace, 0,1 mm) za použití směsi acetonu a vody v poměru 3:1 jako elučního činidla. Po vymrazení frakcí, které obsahují produkt, se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě světle žluté amorfni pevné látky.

Výtěžek:

3,2 g (70,5 % teorie)

IČ spektrum (technika KBr):
1 775 cm^{-1} (laktam-CO)

^1H -NMR spektrum (deuterovaná trifluorocetová kyselina):

$\delta =$
2,3 až 2,8 (m, 2H, cyklopenten-H),
3,1 až 3,95 (m, 6H, 4 cyklopenten-H a SCH_2),
4,09 (s, 2H, CH_2CO),

$\delta =$
5,2 až 6,25 (m, 4H, CH_2Py a 2 laktam-H),
6,8 až 7,4 (m, 3H, thiofen),
7,65 až 8,85 ppm (m, 3H, Py).

Příklad 2

3-[(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]-
-7-fenylacetamidocef-3-em-4-karboxylát

Varianta a):

Postupuje se analogicky jako v příkladu 1a) za použití 14,4 g sodné soli 7-fenylacetamidocefalosporanové kyseliny, 68 g thiokyanatanu draselného, 6,5 ml 2,3-cyklopentenopyridinu, 15 ml vody a 3,4 g 85% fosforečné kyseliny. Reakční směs se potom zředí 120 ml acetonu a chromatografuje se přes 500 g silikagelu (Grace, 0,1 mm) za použití směsi acetonu a vody v poměru 8:1 a potom směsi acetonu a vody v poměru 2:1 jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt po vysušení vymrazením poskytují 7,5 g (48 % teorie) světle šedě zbarvené amorfní pevné látky.

IČ spektrum (technika KBr):
1 770 cm^{-1} (laktam-CO)

^1H -NMR spektrum (deuterovaná trifluorocetová kyselina):

$\delta =$
2,25 až 2,85 (m, 2H, cyklopenten-H),
3,1 až 3,75 (m, 6H, 4 cyklopenten-H a SCH_2),
3,87 (s, 2H, CH_2CO),
3,2 až 6,25 (m, 4H, CH_2Py a 2 laktam-H),
7,38 (s, 5H, fenyl),
7,6 až 8,7 ppm (m, 3H, Py).

Varianta b):

Postupuje se analogicky jako v příkladu 1b) za použití 3,9 g 7-fenylacetamidocefalosporanové kyseliny, 10 ml 2,3-cyklopentenopyridinu a 10 ml trimethyljodsilanu v 90 ml methylenchloridu. Po hydrolýze se provádí chromatografie na silikagelu za použití smě-

si acetonu a vody v poměru 3:1 jako elučního činidla.

Výtěžek:

2,4 g (53,5 % teorie) amorfní pevné látky.

Takto získaná sloučenina je ve všech svých vlastnostech shodná se sloučeninou připravenou podle postupu 2a).

Příklad 3

3-[(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]-
-7-fenoxyacetamidocef-3-em-4-karboxylát

Varianta a):

Postupuje se analogicky jako v příkladu 1a) za použití 21,4 g sodné soli 7-fenoxyacetamidocefalosporanové kyseliny, 95 g thiokyanatanu draselného, 9 ml 2,3-cyklopentenopyridinu a 1,5 g 85% fosforečné kyseliny ve 21 ml vody. Po zředění acetonem se provede chromatografie na 600 g silikagelu za použití směsi acetonu a vody v poměru 8:1 jako elučního činidla a potom za použití směsi acetonu a vody v poměru 2:1 jako elučního činidla. Frakce, které obsahují produkt, se vysuší vymrazením. Získá se 11,9 g (51 % teorie) bezbarvé amorfní pevné látky.

IČ spektrum (technika KBr):
1 770 cm^{-1} (laktam-CO)

^1H -NMR spektrum (deuterovaná trifluorocetová kyselina):

$\delta =$
2,25 až 2,85 (m, 2H, cyklopenten-H),
3,15 až 3,9 (m, 6H, cyklopenten-H a SCH_2),
4,81 (s, 2H, CH_2CO),

$\delta =$
5,25 až 6,20 (m, 4H, CH_2Py a 2 laktam-H),
6,8 až 7,5 (m, 5 fenyl-H),
7,65 až 8,7 ppm (m, 3H, Py).

Varianta b):

Postupuje se analogicky jako v příkladu 1b) za použití 2,5 g 7-fenoxyacetamidocefalosporanové kyseliny, 5 ml 2,3-cyklopentenopyridinu a 5 ml trimethyljodsilanu ve 45 mililitrech methylenchloridu. Po hydrolýze se vodná fáze chromatografuje přes silikagel za použití směsi acetonu a vody v poměru 3:1 jako elučního činidla. Frakce, které obsahují produkt, skýtají po vysušení vymrazením 1,8 g (61,5 % teorie) hnědě zbarvené pevné látky. Takto získaná sloučenina je ve všech svých vlastnostech shodná se sloučeninou připravenou podle příkladu 3a).

Příklad 4

7-(D-5-benzamido-5-karboxypentanamido)-3-[(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]-cef-3-em-4-karboxylát

Varianta a):

Rorztok 5,2 g (10 mmol) 7-(D-5-benzamido-5-karboxypentanamido)cefalosporanové kyseliny, 11,9 g (11,7 ml, 0,1 mol) 2,3-cyklopentenopyridinu, 66 g (0,4 mol) jodidu draselného a 30 mg askorbové kyseliny v 75 ml vody a ve 25 ml acetonu se zahřívá po dobu 4 hodin na teplotu 66 až 68 °C. Po ochlazení se reakční směs zředí 500 ml acetonu a chromatografuje se přes 300 g silikagelu. Směs acetonu a vody (7:1) se vymývají soli, směs acetonu a vody (2:1) se vymývá sloučenina uvedená v názvu. Po sušení vymrazením frakcí obsahujících produkt se získá 3,2 g (55 % teorie) bezbarvé amorfni pevné látky.

IČ spektrum (technika KBr):
1770 cm⁻¹ (laktam-CO)

¹H-NMR spektrum (deuterovaná trifluorotová kyselina):

δ =
1,8 až 3,9 (m, 15H, 6 cyklopenten-H, SCH₂ a pentan-H),

δ =
4,8 až 6,2 (m, 4H, CH₂Py a 2 laktam-H),
7,3 až 8,7 ppm (m, 8H, Py a fenyl).

Varianta b):

5,1 g (4 ml, 28 mmol) trimethyljodsilanu se za chlazení najednou přidá do směsi sestávající z 2,1 g (4 mmol) 7-(D-5-benzamido-5-karboxypentanamido)cefalosporanové kyseliny, 4,06 g (4 ml, 34 mmol) 2,3-cyklopentenopyridinu a 40 ml methylenchloridu. Reakční směs se zahřívá po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí přidáním 5 ml 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Vodná fáze se oddělí, upraví se přidáním hydrogenuhlčitanu sodného na pH = 6 a chromatografuje se přes 150 g silikagelu za použití směsi acetonu a vody (5:1) a potom směsi acetonu a vody (2:1) jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt poskytují po vysušení vymrazením 1,9 gramu (47,5 % teorie) světle žluté amorfni pevné látky. Takto získaná sloučenina je ve všech svých vlastnostech shodná se shora popsanou sloučeninou.

Příklad 5

7-[D-5-(4-chlorbenzamido)-5-karboxypentanamido]-3-[(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]cef-3-em-4-karboxylát

Varianta a):

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4a) se z 5,5 g (10 mmol) 7-[D-5-(4-chlorbenzamido)-5-karboxypentanamido]cefalosporanové kyseliny, 11,9 g (0,1 mol) 2,3-cyklopentenopyridinu, 66 g (0,4 mol) jodidu draselného, 30 mg askorbové kyseliny ve 100 ml směsi acetonu a vody (3:1) získá sloučenina uvedená v názvu ve formě amorfni pevné látky (48 % výtěžek).

IČ spektrum (technika KBr):
1770 cm⁻¹ (laktam-CO)

¹H-NMR spektrum (deuterovaná trifluorotová kyselina):

δ =
1,9 až 2,9 (m, 8H, /CH₂/3 a 2 cyklopenten-H),
3,1 až 3,8 (m, 7H, 4 cyklopenten-H, SCH₂ a CH),
4,9 až 6,3 (m, 4H, CH₂Py a 2 laktam-H),
7,3 až 8,7 ppm (m, 7H, fenyl a Py).

Varianta b):

Analogickým postupem jako v příkladu 4b) se z 2,2 g 7-[D-5-(4-chlorbenzamido)-5-karboxypentanamido]cefalosporanové kyseliny, 4,06 g 2,3-cyklopentenopyridinu a 5,1 gramu trimethyljodsilanu ve 40 ml methylenchloridu získá po chromatografování sloučenina uvedená v názvu ve formě amorfni pevné látky. Výtěžek 51 % teorie.

Tato sloučenina je ve všech svých vlastnostech shodná se shora popsanou sloučeninou.

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4, varianta a) (výměnou ve vodě), popřípadě varianta b) (postup s trimethyljodsilanem) se z odpovídajících derivátů cefalosporinu a 2,3-cyklopentenopyridinu získají sloučeniny popsané v následujících příkladech 6 až 12.

Příklad 6

7-(D-5-benzensulfonamido)-5-karboxypentanamido-3-[(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]cef-3-em-4-karboxylát

Výtěžek:

podle varianty a): 45 % teorie
podle varianty b): 52 % teorie

¹H-NMR spektrum (deuterovaná trifluorotová kyselina):

δ =
1,6 až 4,4 (m, 15 H, 6 cyklopenten-H, 7 pentan-H a SCH₂),
5,15 až 6,2 (m, 4H, CH₂Py a 2 laktam-H),
7,4 až 8,65 ppm (m, 8H, fenyl a Py).

Příklad 7

7-[D-5-(4-methylbenzensulfonamido)-5-karboxypentanamido]-3-[[2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]cef-em-4-karboxylát

Výtěžek podle varianty a): 38 % teorie

¹H-NMR spektrum [perdeuterovaný dime-thylsulfoxid]:

$\delta =$
1,2 až 4,1 (m, 18 H se s při 2,36—CH₃, 6-cyklopenten-H, 7-pentan-H a CH₂S),

$\delta =$
4,8 až 5,7 (4H, CH₂Py a 2 laktam-H),
7,2 až 9,4 ppm (9H, 3Py-H, 4 fenyl-H a 2 NH).

Příklad 8

7-[D-5-(4-chlorbenzensulfonamido)-5-karboxypentanamido]-3-[[2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]cef-3-em-4-karboxylát

Výtěžek:

podle varianty a): 48 % teorie
podle varianty b): 55 % teorie

¹H-NMR spektrum [deuterovaná trifluor-octová kyselina]:

$\delta =$
1,6 až 4,4 (m, 15H, 6 cyklopenten-H, 7-pentan-H a SCH₂),
5,1 až 6,25 (m, 4H, CH₂Py a 2 laktam-H),
7,4 až 8,7 ppm (m, 7H, fenyl a Py).

Příklad 9

7-(D-5-amino-5-karboxypentanamido)-3-[[2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]cef-3-em-4-karboxylát

Výtěžek

varianta a): 19 % teorie

¹H-NMR spektrum [deuterovaná voda]:

$\delta =$
1,6 až 2,7 (m, 8H, (CH₂)₃ a 2 cyklopenten-H),
2,9 až 3,9 (m, 7H, 4 cyklopenten-H, SCH₂ a CH N),
5,9 až 5,95 (m, 4H, CH₂Py a 2 laktam-H),
7,6 až 8,7 ppm (m, 3H, Py).

Příklad 10

7-(D-5-terc.butyloxykarbonylamino-5-karboxypentanamido)-3-[[2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]cef-3-em-4-karboxylát

Výtěžek

podle varianty a): 15 % teorie

¹H-NMR spektrum [perdeuterovaný dime-thylsulfoxid]:

$\delta =$
1,2 až 1,9 [m, 15H, (CH₂)₃ a C(CH₃)₃],
1,9 až 2,4 (m, 2 cyklopenten-H),
2,7 až 4,0 (m, 7H, CHN, SCH₂ a 4 cyklopenten-H),
4,8 až 5,7 (m, 4H, CH₂Py a 2 laktam-H),
6,0 až 6,3 (NH),
7,7 až 8,9 (m, 3H, Py),
9,1 až 9,4 ppm (NH).

Příklad 11

7-[(D-5-karboxy-5-(2,2-diethoxykarbonyl)-vinylaminopentanamido)-3-[[2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]cef-3-em-4-karboxylát

Výtěžek

podle varianty a): 14 % teorie

¹H-NMR spektrum [perdeuterovaný dime-thylsulfoxid]:

$\delta =$
1,0 až 1,4 (t, 6H, ethyl),
1,4 až 1,8 (m, 6H, (CH₂)₃),
1,9 až 2,4 (m, 2 cyklopenten-H),
2,8 až 4,3 (m, 11H, 4 cyklopenten-H, CHNH, SCH₂ a 4 ethyl),
4,7 až 5,7 (4H, CH₂Py a 2 laktam-H),
7,6 až 9,8 ppm (6H, 3 Py-H, vinyl-H, 2 NH).

Příklad 12

7-(2-acetyl-2-syn-methoxyiminoacetamido)-3-[[2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]cef-3-em-4-karboxylát

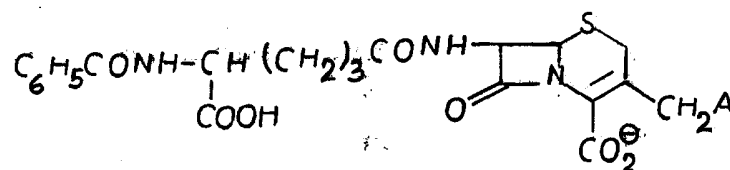
Výtěžek

podle varianty a): 18 % teorie

¹H-NMR spektrum [trifluorooctová kyselina, deuterovaná]:

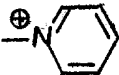
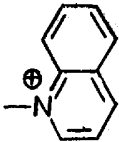
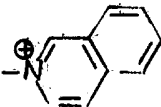
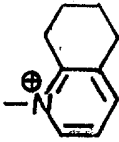
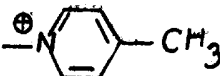
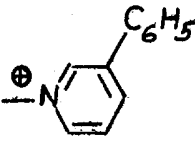
$\delta =$
2,3 až 2,9 (m se s při 2,49, 5H, CH₃CO a 2 cyklopenten-H),
3,1 až 3,9 (m, 6H, SCH₂ a 4 cyklopenten-H),
4,26 (s, 3H, NOCH₃),
5,1 až 6,2 (m, 4H, CH₂Py a 2 laktam-H),
7,6 až 8,7 ppm (m, 3H, Py).

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4b) (postup s trimethyljodsilanem) se získají dále uvedené sloučeniny, které odpovídají obecnému vzorci

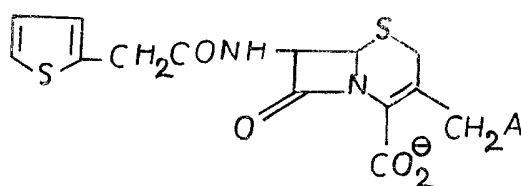


a ve kterých A znamená substituent uvedený ve druhém sloupci tabulky 1.

Tabulka 1

Příklad	A	Výtěžek (% teorie)	¹ H-NMR spektrum (deutero- vá trifluoroctová kyselina): δ (ppm)
13		38	1,7 až 3,9 (m, 9H, SCH ₂ , 7-pentan-H), 4,8 až 6,4 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 7,4 až 9,2 (m, 10H, Py a fenyl).
14		22	1,7 až 3,9 (m, 9H, SCH ₂ a 7-pentan-H), 4,8 až 6,3 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 7,3 až 8,6 (m, 10H, fenyl a chinolín), 8,9 až 9,4 (m, 2 chinolín-H).
15		26	1,8 až 3,1 (m, 7H, pentan), 3,39 a 3,82 (AB, J = 19 Hz, SCH ₂), 4,8 až 6,3 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 7,3 až 8,7 (m, 11H, fenyl a isochinolín), 9,5 až 9,85 (m, 1 isochinolín-H).
16		32	1,6 až 4,1 (m, 17H, 8 cyklohexen-H, 7-pentan-H a SCH ₂), 4,9 až 6,4 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 7,3 až 9,0 (m, 8H, fenyl a Py).
17		35	1,7 až 3,0 (m, 7H, pentan), 2,76 (s, 3H, CH ₃), 3,65 a 3,73 (AB, J = 19 Hz, SCH ₂), 4,7 až 6,3 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 7,3 až 8,9 (m, 9H, fenyl a Py).
18		62	1,8 až 2,9 (m, 7-pentan-H), 3,42 a 3,76 (AB, J = 19 Hz, SCH ₂), 4,9 až 6,4 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 7,3 až 9,25 (m, 14H, fenyl a Py).

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1b) (postup s trimethyljodsilanem) se získají dále uvedené sloučeniny, které odpovídají obecnému vzorci

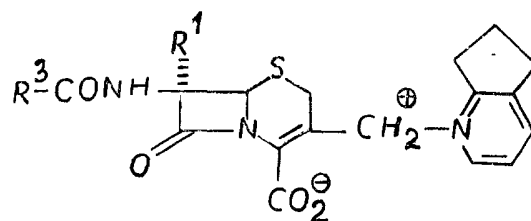


a ve kterých A znamená substituent, který je uveden ve druhém sloupci tabulky 2.

Tabulka 2

Příklad	A	Výtěžek (% teorie)	¹ H-NMR spektrum (deutero- vá trifluoroctová kyselina): δ (ppm)
19		84	2,66 (s, 3H, CH ₃), 3,40 a 3,72 (AB, J = 19 Hz, 2H, SCH ₂), 4,06 (s, 2H, CH ₂ CO), 5,05 až 6,40 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 6,8 až 7,4 (m, 3H, thiofen) 7,95 až 9,20 (m, 4H, Py).
20		65	3,38 a 3,72 (AB, J = 19 Hz, SCH ₂), 4,10 (s, 2H, CH ₂ CO), 4,9 až 6,3 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 6,9 až 7,3 (m, 3H, thiofen), 7,66 (s, 5H, fenyl), 8,0 až 9,4 (m, 4H, Py).
21		35	1,7 až 2,4 (m, 4H, cyklohexen- -H), 2,8 až 3,8 (m, 6H, 4 cyklohe- xen-H, SCH ₂), 4,05 (s, 2H, CH ₂ CO), 5,15 až 6,25 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 6,8 až 7,5 (m, 3H, thiofen), 7,6 až 8,8 (m, 3H, Py).
22		38	3,40 a 3,78 (AB, J = 19 Hz, 2H, SCH ₂), 4,08 (s, 2H, CH ₂ CO), 5,15 až 6,35 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 6,8 až 7,4 (m, 3H, thiofen), 7,9 až 8,8 (m, 6H, isochinolin- -H), 9,5 až 9,8 (m, 1 isochinolin-H).
23		28	3,42 a 3,75 (AB, J = 19 Hz, SCH ₂), 4,06 (s, 2H, CH ₂ CO), 5,26 až 6,42 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 6,8 až 7,4 (m, 3H, thiofen), 8,0 až 9,2 (m, 5H, Py).

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1b) (postup s trimethyljodsilanem) se získají dále uvedené sloučeniny, které odpovídají obecnému vzorci



a ve kterých R^1 a R^2 znamenají substituenty uvedené v tabulce 3.

Tabulka 3

Příklad	R^1	R^3	Výtěžek (% teo- rie)	$^1\text{H-NMR}$ spektrum [deutero- vá trifluoroctová kyselina]: δ [ppm]
24	H		28	2,1 až 2,9 [m, 5H, CH ₃ -sing. při 2,33 a 2-cyklopenten-H], 3,1 až 3,9 [m, 6H, SCH ₂ a 4 cyklopenten-H], 4,03 (s, 2H, CH ₂ CO), 5,15 až 6,25 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 7,3 až 8,7 [m, 5H, Py a imidazol].
25	H	CNCH ₂ —	32	2,1 až 2,9 [m, 2 cyklopenten-H], 3,1 až 3,8 [m, 6H, SCH ₂ a 4 cyklopenten-H], 3,88 (s, 2H, CH ₂ CO), 5,2 až 6,25 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 7,65 až 8,7 [m, 3H, Py].
26	H		68	2,2 až 2,9 [m, 2 cyklopenten-H], 3,15 až 3,85 [m, 6H, SCH ₂ a 4 cyklopenten-H], 5,2 až 6,25 [m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H], 6,60; 6,98 a 7,57 (vždy jeden furan-H), 7,6 až 8,7 [m, 3H, Py].
27	OCH ₃		65	2,2 až 2,9 [m, 2 cyklopenten-H], 2,9 až 3,8 [m, 6H, SCH ₂ a 4 cyklopenten-H], 3,70 (s, 3H, OCH ₃), 4,10 (s, 2H, CH ₂ CO), 5,25 až 6,20 [m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H], 6,7 až 7,45 [m, 3 thiofen-H], 7,65 až 8,7 [m, 3H, Py].

Výroba konečných produktů:

Příklad 1

7-amino-3-[(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)-methyl]cef-3-em-4-karboxylát

a) Chemické štěpení:

K míchané suspenzi 5,6 g (10,5 mmol) hydrothiokyanátové soli 3-[(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]-7-(2-thienylacetamido)cef-3-em-4-karboxylátu (příklad 1) ve 40 ml absolutního methylenchloridu se přidá 5,6 ml (44 mmol) N,N-dimethylanilinu a 2,8 ml (22,2 mmol) trimethylchlorsilanu. Za mírného zvýšení teploty na 27 °C vznikne čirý roztok. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se reakční směs ochladí na -40 °C a najednou se přidá 4,6 g (22,2 mmol) chloridu fosforečného, přičemž teplota vystoupí na -25 °C.

Tmavě hnědý roztok se míchá 1 hodinu při teplotě -30 °C a potom se vylije do roztoku 9 ml isobutanolu v 18 ml methylenchloridu, který byl ochlazen na -40 °C. Vytvoří se sraženina. Směs se ponechá v klidu přes noc v chladničce a potom se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje methylenchloridem.

Vlhký surový produkt se ihned rozpustí v 15 ml methanolu o teplotě -5 °C a k roztoku se přikape 80 ml směsi methylenchloridu a etheru v poměru 1 : 1. Vzniklá sraženina se po 2 hodinách míchání při teplotě -10 °C odfiltruje, promyje se acetonem a vysuší se ve vakuu pomocí oxidu fosforečného.

Výtěžek:

3,3 g (78 % teorie) světle hnědého, krystalického produktu.

Analýza pro $C_{16}H_{17}N_3O_3S \cdot 2 HCl$

vypočteno:

47,41 % C, 4,97 % H, 17,49 % Cl,
10,37 % N;

nalezeno:

46,2 % C, 5,6 % H, 16,6 % Cl, 9,8 % N.

IČ spektrum (technika KBr):

1785 cm^{-1} (laktam-CO).

1H -NMR spektrum (deuterovaná trifluoroctová kyselina):

$\delta =$

2,55 až 2,95 (m, 2H, cyklopenten-H),

3,15 až 3,95 (m, 6H, 4 cyklopenten-H a SCH₂),
5,53 (s, 2H, laktam-H),
5,55 a 6,03 (AB, J = 15 Hz, 2H, CH₂Py),
7,65 až 8,70 ppm (m, 3H, Py).

b) Enzymatické štěpení:

106 g (0,2 mol) hydrothiokyanátové soli 3-[(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]-7-(2-thienylacetamido)cef-3-em-4-karboxylátu (příklad 1) se suspenduje v 600 ml vody, k suspenzi se přidá roztok 150 ml Amberlite LA-2 (výrobek firmy Rohm a Haas) v 800 ml ethylacetátu a směs se míchá 1/2 hodiny na ledové lázni.

Fáze se rozdělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje 50 ml Amberlitu LA-2 (v acéťtové formě) ve 150 ml methylisobutylketonu a potom se promyje ještě čtyřikrát vždy 100 ml methylenchloridu. Vodná fáze se doplní na objem 500 ml a pomocí hydrogenuhlčitanu sodného (0,2 g) se upraví na pH 7. Potom se přidá 100 g fixovaného enzymu aminohydrolázy penicilinu G a směs se míchá při teplotě 37 °C a při pH 7,1.

Hodnota pH se přikapáváním 1 N roztoku hydroxidu sodného udržuje na konstantní výši. Po 2 hodinách je dosaženo 90% konverze (chromatografie na tenké vrstvě: silikagelové destičky, rozpouštědlový systém: směs acetonu a vody [5 : 1]). Fixovaný enzym se odfiltruje, třikrát se promyje vždy 100 ml vody, vodné fáze se upraví 2 N roztokem chlorovodíkové kyseliny na pH 6 a vysuší se vymrazením.

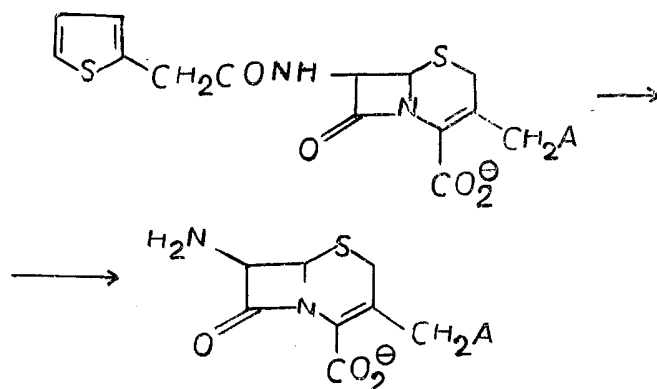
Amorfní lyofilizát se rozmíchá ve 250 ml methanolu, malé množství nerozpustného podílu se odfiltruje a k filtrátu se přidá 300 ml 15% alkoholického chlorovodíku a potom 1 litr etheru. Po 2 hodinách při teplotě 0 °C se sraženina odfiltruje, promyje se směsí etheru a methanolu (4 : 1) a vysuší se ve vakuu.

Výtěžek:

61 g bezbarvého produktu (75 % teorie).

Takto získaná sloučenina je ve všech svých vlastnostech shodná se sloučeninou popsanou shora v příkladu 1a.

Analogickým postupem jako v příkladu 1 [metoda a): chemické štěpení; metoda b): enzymatické štěpení] se z odpovídajících derivátů 2-thienylacetamidocefalosporinu získají sloučeniny obecného vzorce I, které jsou uvedeny v následující tabulce 4.



Tabulka 4

Příklad	A	Metoda	Výtěžek (% teo- rie)	¹ H-NMR spektrum (deutero- vá trifluoroctová kyselina): δ (ppm)
2		a (b)	72 (69)	1,7 až 2,4 (m, 4H, cyklohexen- -H), 2,7 až 3,95 (m, 6H, 4 cyklohe- xen-H a SCH ₂), 5,35 až 6,25 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 7,75 až 8,65 (m, 3H, Py).
3		a (b)	81 (78)	2,69 (s, 3H, CH ₃), 3,66 (s, 2H, SCH ₂), 5,25 až 6,39 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 7,83 až 9,03 (m, 4 Py-H).
4		a (b)	77 (75)	3,4 až 3,9 (AB, 2H, SCH ₂), 5,2 až 6,4 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 7,9 až 8,8 (m, 5 chinolin-H), 8,85 až 9,2 (m, 2 chinolin-H).
5		a (b)	80 (74)	3,5 až 4,0 (AB, 2H, SCH ₂), 5,1 až 6,6 (m, 4H, CH ₂ Py a 2 laktam-H), 7,9 až 8,8 (m, 6 isochinolin-H), 9,8 až 9,95 (široký s, 1 isochi- nolin-H).

Příklad 6

7-amino-3-(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)-
methylcef-3-em-4-karboxylát

3 g (5,2 mmol) 7- (D-5-benzamido-5-karboxypentanamido)-3-(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methylcef-3-em-4-karboxylátu (srov. příklad 4 — příprava výchozích látek) se suspendují ve 20 ml methylenchloridu. Po přidání 3,9 ml (31,2 mmol) N,N-dimethylanilinu a 3,9 ml (31,2 mmol) trimethylchlorsilanu se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Čirý roztok se

ochladí na -40°C a přidá se 6,2 g (30 mmol) chloridu fosforečného.

Roztok se míchá 1 hodinu při teplotě -30°C a potom se najednou vylije do roztoku 4,1 ml isobutanolu v 10 ml methylenchloridu, který je ochlazen na -40°C . Reakční směs se ponechá 1 hodinu při teplotě 0°C a potom se rozpouštědlo odstraní na rotační odparce. Zbytek se rozpustí v 5 g ledové vody a přidáním hydrogenuhličitanu sodného se hodnota pH upraví na 6. Roztok se chromatografuje přes sloupec silikagelu za použití směsi acetonu a vody v poměru

2:1 jako elučního činidla. Frakce, které obsahují produkt, se vysuší vymrazením.

Výtěžek:

0,83 g (48 % teorie)

^1H -NMR spektrum (deuterovaná trifluor-octová kyselina):

$\delta =$

2,2 až 2,9 (m, 2H, cyklopenten-H),
3,15 až 3,93 (m, 6H, 4 cyklopenten-H) a SCH₂),
5,25 až 6,35 (m, 4H, CH₂Py a 2 laktam-H),
7,65 až 8,0 (m, 1H, Py),
8,23 až 8,7 ppm (m, 2H, Py).

Příklad 7

Sloučenina uvedená v příkladu 6 se vyrábí v příkladu 6 uvedeným postupem z benzensulfonamidoderivátů, které jsou uvedeny v příkladech 6, 7 a 8 — příprava výchozích látek).

Výtěžek:

55 % teorie (za použití sloučeniny z příkladu 6 — příprava výchozích látek),

62 % teorie (za použití sloučeniny z příkladu 7 — příprava výchozích látek),

58 % teorie (za použití sloučeniny z příkladu 8 — příprava výchozích látek).

Sloučenina získaná ve všech těchto případech je ve všech svých vlastnostech shodná se sloučeninou popsanou v příkladu 6.

Příklad 8

a) 3-[(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]-7-formylaminocef-3-em-4-karboxylát-hydrojodid

24 g (0,08 mol) bezvodé 7-formylaminocefalosporanové kyseliny se suspenduje ve 400 ml absolutního methylenchloridu a k suspenzi se potom přidá při teplotě místnosti 46,8 ml (0,4 mol) cyklopentenopyridinu. K čirému roztoku se přikape za míchání a za vyloučení vlhkosti 45,6 ml (0,32 mol) trimethyljodsilanu a reakční směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí na 0 °C, přidá se 200 ml vody a zneutralizuje se asi 400 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (pH 6).

Fáze se rozdělí a organická fáze se pak vytřepává do 80 ml vody. Spojené vodné fáze se třikrát extrahují vždy 200 ml methylenchloridu, oddělí se, ve vakuu se odstraní zbytky methylenchloridu z vodné fáze a vyčeří se pomocí 4 g aktivního uhlí. Zfiltrovaný vodný roztok se přidávkem 200

mililitrů 1 N roztoku jodovodíkové kyseliny upraví na pH asi 1,5 a potom se zahustí ve vakuu na rotační odparce na objem asi 100 mililitrů. Sraženina se odfiltruje, promyje se acetonem a vysuší se ve vakuu pomocí oxidu fosforečného.

Výtěžek:

24,1 g (59,6 % teorie).

Analýza pro C₁₇H₁₇N₃O₄S · H₂O (molekulová hmotnost 505,3):

vypočteno:

40,41 % C, 3,99 % H, 25,11 % N, 8,32 % S;
6,35 % S, 3,56 % H₂O;

nalezeno:

40,1 % C, 4,1 % H, 23,7 % N, 8,2 % S;
6,4 % S, 4,2 % H₂O.

^1H -NMR spektrum (deuterovaná trifluor-octová kyselina):

$\delta =$

2,3 až 2,8 (m, 2H, cyklopenten-H),
3,15 až 3,95 [m, 6H, 4 cyklopenten-H) a SCH₂],
5,25 až 6,30 (m, 4H, CH₂Py a 2 laktam-H),
7,65 a 8,75 (m, 4H, HCO a 3 Py-H).

b) 7-amino-3-[(2,3-cyklopenteno-1-pyridinio)methyl]cef-3-em-4-karboxylát

Dihydrochlorid:

20,2 g (0,04 mol) produktu, který byl získán ve stupni a), se suspenduje ve 200 mililitrech 2 N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Suspenze se zahřeje na teplotu 60 °C, přičemž vznikne čirý roztok, který se ponechá ještě 5 minut při této teplotě. Na rotační odparce se potom tento roztok zahustí na objem asi 40 ml. Po přidání 120 ml acetonu se v krystalické formě vyloučí dihydrochlorid sloučeniny uvedené v názvu. Tento produkt se odfiltruje, promyje se acetonem a vysuší se ve vakuu pomocí oxidu fosforečného.

Výtěžek:

15,4 g (86 % teorie), rozklad při 167 °C.

Analýza pro C₁₆H₁₇N₃O₃S · 2 HCl · H₂O (molekulová hmotnost 422,4):

vypočteno:

45,5 % C, 5,0 % H, 16,8 % Cl, 9,9 % N,
4,3 % H₂O;

nalezeno:

44,0 % C, 4,8 % H, 15,2 % Cl, 9,6 % N,
3,3 % H₂O.

NMR spektrum této sloučeniny je ve všech

jednotlivostech shodné s NMR spektrem sloučeniny, která byla získána podle příkladu 1a).

Monohydrojodid a monohydrochlorid:

0,422 g (1 mmol) shora uvedeného dihydrochloridu se rozpustí ve 2 ml vody při teplotě místnosti. Potom se přidá 84 mg hydrogenuhličitanu sodného, jakož i 0,05 ml (asi 0,4 mmol) 57% jodovodíkové kyseliny. Z čirého roztoku se v krystalické formě vyloučí monohydrojodid. Ten se odfiltruje, promyje se malým množstvím vody a vysuší se ve vakuu pomocí kyseliny sírové.

Výtěžek: 0,2 g.

Analýza pro $C_{16}H_{17}N_3O_3S \cdot HJ \cdot H_2O$
(molekulová hmotnost 477,3):

vypočteno:

40,26 % C, 4,22 % H, 26,59 % J, 8,80 % N;

nalezeno:

40,7 % C, 4,2 % H, 25,0 % J, 8,9 % N.

Monohydrochlorid se získá z matečného louhu přidáváním acetonu až do počínající krystalizace. Překrystalováním z 200 ml směsi acetonu a vody (6 : 1) se získá 130 ml čistého monohydrátu monohydrochloridu.

Analýza pro $C_{16}H_{17}N_3O_3S \cdot HCl \cdot H_2O$
(molekulová hmotnost 385,9):

vypočteno:

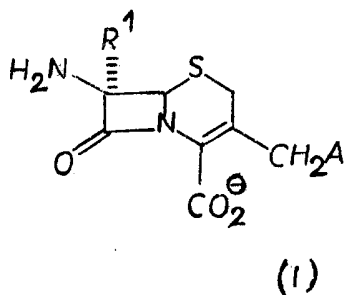
49,80 % C, 5,22 % H, 9,18 % Cl,
10,89 % N, 8,31 % S;

nalezeno:

50,1 % C, 5,6 % H, 8,8 % Cl, 10,9 % N,
8,9 % S.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

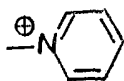
1. Způsob výroby derivátů 7-aminocefalosporanové kyseliny obecného vzorce I



v němž

R^1 znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,

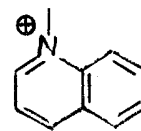
A znamená pyridiniovou skupinu



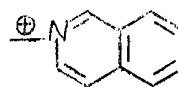
která je popřípadě jednou nebo dvakrát, stejně nebo různě substituována alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž dvě alkylové skupiny v poloze ortho mohou být také popř. uzavřeny za vzniku příp. methylovou skupinou substituovaného di- až dekamethylenového kruhu, ve kterém jeden atom uhlíku kruhu je popřípadě nahrazen atomem kyslíku nebo síry a který dále popřípadě obsahuje také ještě jednu nebo dvě dvojné vazby, alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinou se 2

až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenem, trifluormethylovou skupinou nebo hydroxyskupinou, fenylovou skupinou nebo benzylovou skupinou,

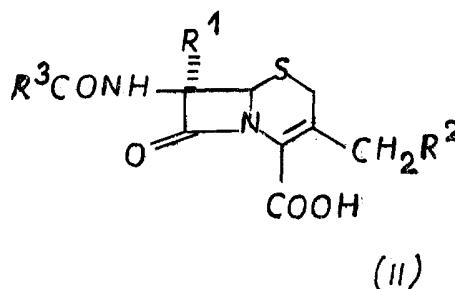
A znamená dále chinoliniovou skupinu vzorce



nebo isochinoliniovou skupinu vzorce



kteréžto skupiny jsou vždy také popřípadě jednou nebo dvakrát, stejně nebo různě substituovány alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenem, trifluormethylovou skupinou nebo hydroxyskupinou, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II

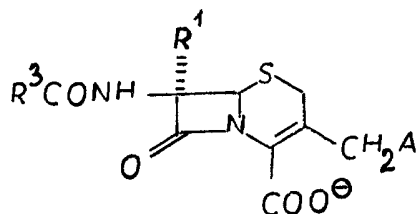


v němž

R^1 znamená atom vodíku nebo methoxy-skupinu,

R^2 znamená skupinu, která je vyměnitelná pyridiniovou, chinoliniovou nebo isochinoliniovou bází, která odpovídá zbytkům A ve vzorci I, a

R^3CO znamená acylovou skupinu, nebo na soli této sloučeniny působí touto pyridiniovou, chinoliniovou nebo isochinoliniovou bází za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



(III)

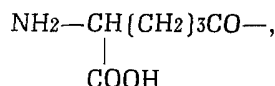
v němž

A, R^1 a R^3 mají shora uvedené významy, načež se acylová skupina odštěpí za vzniku sloučeniny vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž skupina R^3CO znamená formylovou skupinu nebo acylovou skupinu známou z chemie cefalosporinů a penicilinů a ostatní symboly mají význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž skupina R^3CO znamená thienylacetylovou skupinu, fenylacetylovou skupinu, fenoxycetylovou skupinu nebo skupinu vzorce



jejíž funkční skupiny jsou popřípadě chráněny, a ostatní symboly mají význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí v pyridiniovou, chinoliniovou nebo isochinoliniovou bází, která odpovídá substituentu A, v přítomnosti trialkyljodsilanu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových zbytcích.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se jako trialkyljodsilanu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových zbytcích používá trimethyljodsilanu nebo triethyljodsilanu.