

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199670

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 498/04

(22) Přihlášeno 24 03 77
(21) (PV 4127-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 04 76
(50295) Japonsko
(40) Zveřejněno 31 10 79
(45) Vydáno 15 07 83

(72)
Autor vynálezu NARISADA MASAYUKI, IBARAKI a NAGATA WATARU,
NISHONOMIYA [Japonsko]
(73)
Majitel patentu SHIONOGI & Co., Ltd., OSAKA [Japonsko]

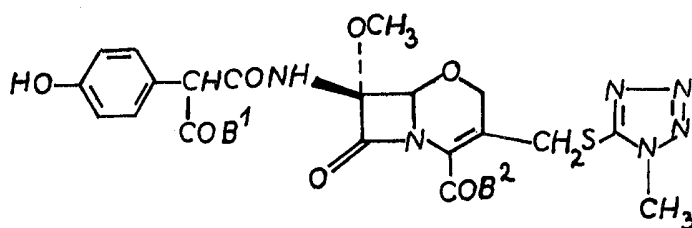
[54] Způsob výroby derivátů 7β-(p-hydroxyfenylmalonamido)-3-subst.thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylových kyselin

1

2

Vynález se týká způsobu výroby 1-oxadethiacefalosporinů, jmenovitě derivátů 7β-(p-hydroxyfenylmalonamido)-3-subst.thio-

methyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylových kyselin obecného vzorce I

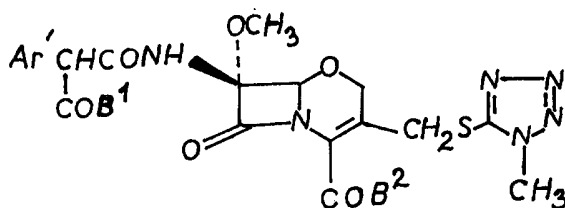


ve kterém

COB₁ a COB₂ nezávisle na sobě znamenají vždy karboxylovou skupinu, popřípadě chráněnou ve formě esteru, například fenylesteru, xylylesteru, indanylesteru, fenacyl-teru, acetoxymethylesteru nebo ftalidylesteru,

teru, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí s bázemi.

V souhlase s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli vyrábějí tak, že se ze sloučeniny obecného vzorce II



(II)

ve kterém

Ar' znamená chráněnou p-hydroxyfenylovou skupinu a

COB¹ a COB² mají shora uvedený význam, odštěpí chránicí skupina ve zbytku Ar' a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede působením báze na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Analogy cefalosporinu obsahující v jádře místo síry atom kyslíku jsou již popsány v Journal of Heterocyclic Chemistry, sv. 5, str. 779 (1968) (J. C. Sheehan a M. Dadić), v DOS č. 2 219 601 (1972), v Canadian Journal of Chemistry, sv. 52, str. 3996 (1974) (Saul Wolfe a spol.), a v Journal of American Chemical Society, sv. 96, str. 7582 (1974) (B. G. Christensen a spol.).

V souhlase s vynálezem se připravují různé 1-oxadethiacefalosporiny úzce příbuzné známým (1-thia)cefalosporinům. Na rozdíl od údajů, které publikovali B. G. Christensen a spol., jejichž racemické 1-oxacefalosporiny vykazovaly zhruba jen asi poloviční účinnost (1-thia)cefalosporinů, jsou opticky aktivní produkty vyrobené způsobem podle vynálezu cca čtyřikrát až osmkrát antibakteriálně účinnější než odpovídající (1-thia)cefalosporiny. β -Laktamový kruh 1-oxacefalosporinů je však méně stálý (pro použití v klinických léčivech) než odpovídající kruh (1-thia)cefalosporinů.

Sloučeniny obecného vzorce I, vybrané z opticky aktivních látek připravených v rámci tohoto vynálezu, nemají shora uvedený nedostatek 1-oxadethiacefalosporinů. Dále pak se sloučeniny obecného vzorce I vyznačují následujícími vlastnostmi:

- 1) vyšší antibakteriální účinností proti gramnegativním organismům,
- 2) vyšší stabilitou β -laktamového kruhu,
- 3) užším rozmezím hodnot minimálních inhibičních koncentrací ve vztahu k bakteriím produkujícím a neprodukujícím β -laktamázu,
- 4) menší závislostí na velikosti inokula,
- 5) vyšší účinností proti bakteriím rezistentním na určité jiné cefalosporiny (například Enterobacteria, Serratia, indolpozitivní Proteus),
- 6) vyšším baktericidním charakterem a
- 7) vyšší hladinou v krvi.

Kromě toho se sloučeniny obecného vzorce I vyznačují ještě těmito výhodnými vlastnostmi:

- a) širším spektrem antibakteriální účinnosti (například 3,6 γ /ml nebo více proti Pseudomonas sp. a anaerobním bakteriím, jako je Bacteroides fragilis),
- b) vyšší účinností proti organismům produkujícím β -laktamázu,
- c) vyšší stabilitou v krvi a
- d) nižší vazbou na krevní bílkoviny.

Seskupení COB¹ a COB² mohou představovat

karboxylové nebo chráněné karboxylové skupiny běžné v chemii penicilinů a cefalosporinů, obsahující obvykle do 15 atomů uhlíku. Jednotlivé karboxylové skupiny v molekule mohou být chráněny stejnými nebo rozdílnými chránicími skupinami. Chránicí skupiny se obvykle odštěpují za vzniku volných karboxylových kyselin nebo jejich solí, takže struktura chránicích skupin karboxylových funkcí se může měnit v širokých mezích, aniž by se vymykala z rámce vynálezu. Jinými slovy řečeno nemají struktury chránicích skupin karboxylových funkcí žádný jiný specifický význam a poslání než umožnit chránění karboxylových funkcí, odštěpení chránicích skupin a popřípadě tvorbu solí. Výhodnými chránicími skupinami jsou esterová seskupení.

Jako konkrétní příklady výše zmíněných chránicích skupin lze tedy uvést estery, včetně popřípadě substituovaných alkylesterů, například terc.butylesteru, monohydroxy-terc.butylesteru nebo 2,2,2-trichlor-ethylesteru, acyloxymethylesterů, aralkylesterů, například benzylesteru, p-tolylmethylesteru, p-nitrobenzylesteru, p-methoxybenzylesteru, ftalidylesteru, difenylmethylesteru, tritylesteru a fenacylesteru, kovových esterů, například trimethylsilylesteru, dimethylmethoxysilylesteru, trimethylstannylesteru, a dalších snadno odštěpitelných alifatických esterů, a dále aromatických esterů, například fenylesteru, tolylesteru, 3,4-dimethylfenylesteru a 5-indanylesteru.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být rovněž ve formě farmaceuticky upotřebitelných solí, včetně solí s alkalickými kovy, například solí sodných a draselných, solí s kovy alkalických zemin, například solí hořečnatých, vápenatých a acyloxyvápenatých, a solí s organickými bázemi, například solí s prokainem, triethylaminem a dicyklohexylaminem. Jednotlivé karboxylové skupiny v molekule mohou být volné nebo ve formě solí nebo mohou být chráněny stejnými či rozdílnými skupinami.

Seskupení COB¹ a COB² mohou představovat s výhodou volné karboxylové skupiny nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli. Dalšími výhodnými zbytky ve významu seskupení COB¹ jsou 5-indanyloxykarbonylová, fenoxycarbonylová nebo dimethylfenoxycarbonylová skupina.

Některé chránicí skupiny karboxylových funkcí jsou však užitečné pro změnu charakteru produktů jako léčiv. V takovýchto případech mohou být takovými chránicími skupinami specifické známé skupiny běžně používané u léčiv v daném oboru. Mezi tyto skupiny náleží následující farmaceuticky upotřebitelné skupiny:

ftalidylesterová,
acyloxymethylesterová,
indanylesterová,
fenylesterová,
tolylesterová,

dimethylfenylesterová a
ethoxykarbonylmethylesterová skupina.

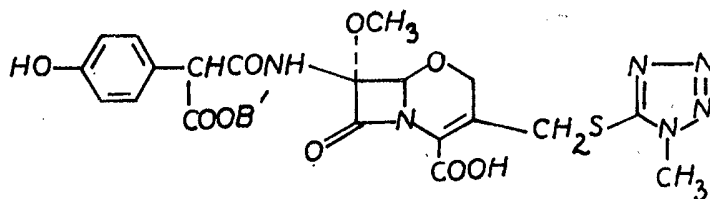
K aplikaci v humánní nebo veterinární medicíně se sloučeniny obecného vzorce I obvykle užívají ve formě solí. Nejvýhodnějšími solemi jsou soli sodné nebo draselné, nebo soli s určitými organickými bázemi. Tyto soli se vybírají s přihlédnutím k jejich bezpečnosti, rozpustnosti, stabilitě a pod.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují v poloze 7 p-hydroxyfenylmalonamidodskupinu, jsou účinnými antibakteriálními činidly, méně deaktivovanými v živém organismu (v důsledku své nižší vazby na bílkoviny a své vyšší hladiny v krvi) než odpovídající nesubstituované arylmalonamidoderiváty. Tyto látky se vyznačují rovněž velmi zvýšenou účinností proti kmenům *Pseudomonas*, včetně příslušných kmenů rezistentních na karbenicilin.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou velmi silnými antibakteriálními činidly proti gram-negativním organismům a jejich účinek je spojen s malým poklesem účinnosti při větší velikosti inokula.

Tabulka A

Antibakteriální účinnost sloučenin podle vynálezu in vitro ($\mu\text{g/ml}$) a in vivo (mg/kg)



Testovaná látko B'	Účinnost				
	in vitro (1)	(2)	(3)	in vivo. (4)	(5)
—H	0,2	0,2	0,4	9,1	0,13
	0,2	0,4	0,8	—	0,38
—CH ₂ COOCH ₃	0,2	0,4	0,4	—	0,39

Výsledky testů účinnosti reprezentativních sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce A. V další tabulce B jsou pak uvedeny výsledky dosažené při analogických testech se srovnávacími, úzce příbuznými látkami.

Testy in vitro se provádějí za použití následujících mikroorganismů:

- (1) = *Escherichia coli* JC-2
- (2) = *Enterobacter cloacae* 233
- (3) = *Proteus vulgaris* CN-329

(velikost inokula 10^8 , pro estery přidáváno 5 % koňské krve). Hodnoty antibakteriální účinnosti jsou v tomto případě udávány v $\mu\text{g/ml}$.

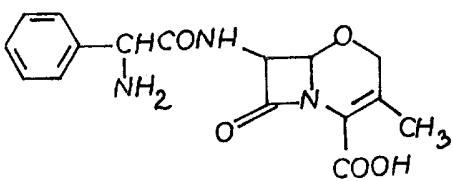
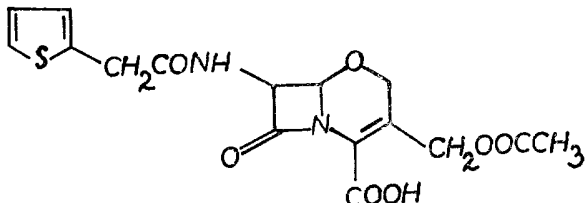
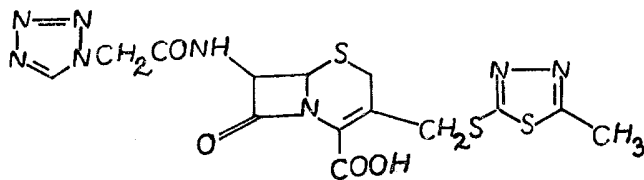
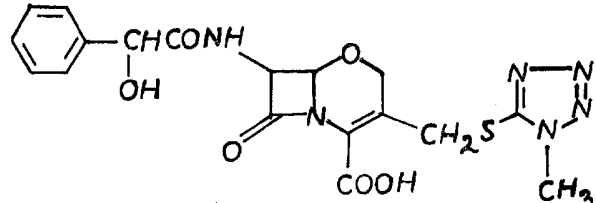
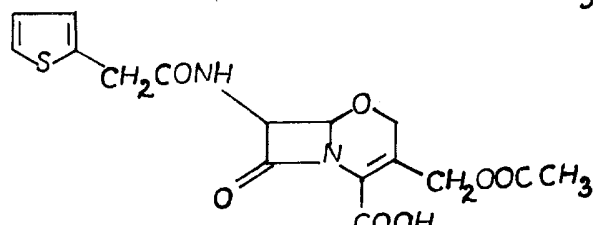
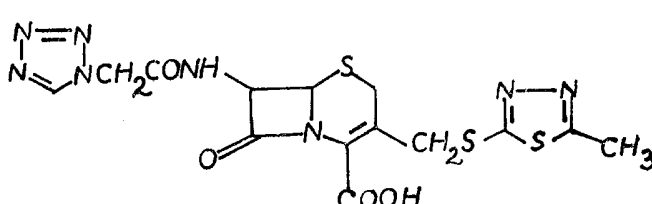
Testy in vivo se provádějí na myších (intraperitoneální podání), za použití následujících mikroorganismů:

- (4) = *Pseudomonas aeruginosa* PS-24
- (5) = *Escherichia coli* EC-14

Hodnoty antibakteriální účinnosti se v tomto případě udávají v mg/kg.

Tabulka B

Antibakteriální účinnost srovnávacích sloučenin in vitro ($\mu\text{g/ml}$)

Účinná látka	(1)	Účinnost in vitro (2)	(3)
	>100	>100	>100
	6,25	>100	>100
	1,56	>100	>100
	0,2	>100	>100
	12,5	>100	>100
	3,2	>100	>100

Sloučeniny obecného vzorce I jsou tedy novými látkami s vysokou antibakteriální účinností, a jsou použitelné jako léčiva v humánní a veterinární medicíně, a jako desinfekční činidla. Tak například se tyto látky účelně podávají lidem nebo zvířatům orálně či parenterálně v denní dávce pohybující se například od 0,05 do 50 mg na kilogram tělesné hmotnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I se obvykle dodávají v ampulích obsahujících sterilizované mikrokrystaly nebo lyofilizát, a aplikují se ve formě roztoků připravovaných před použitím. Dále je možno účinné množ-

ství sloučeniny podle vynálezu účelně aplikovat orálně nebo parenterálně spolu s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči, přísadami, ředidly nebo stabilizátory ve formě farmaceutických prostředků, například ampulí, injekcí, mastí, roztoků, tablet, prášků a kapslí. Tyto prostředky mohou být v jednotkové dávkovací formě. K parenterální aplikaci se používají převážně výše zmíněné soli, včetně solí s alkalickými kovy. K orálnímu podání jsou rovněž vhodné acyloxymethyl-, indanyl-, fenyl-, ftalidyl- a podobné estery. Sloučeniny obecného vzorce I mohou rovněž sloužit jako meziprodukty pro pří-

pravu jiných užitečných sloučenin, ať už spadajících nebo nespadaajících do rozsahu obecného vzorce I.

Chráněná p-hydroxyfenylová skupina ve významu symbolu Ar' ve výchozích látkách obecného vzorce II obsahuje jako chránicí skupinu příslušnou snadno odštěpitelnou skupinu. Jako reprezentativní chránicí skupiny lze uvést skupiny tvořící estery [včetně α -halogenalkanoylových zbytků s 1 až 6 atomy uhlíku (například trifluoracetylová nebo trichloracetylová skupina), alkanoylových zbytků s 1 až 6 atomy uhlíku (například acetylová nebo formylová skupina), acylových zbytků β -ketoxykarboxylových kyselin se 4 až 8 atomy uhlíku (například acetoacetylová skupina), alkoxykarboxylových zbytků se 2 až 12 atomy uhlíku (například

terc.butoxykarboxylová,
cyklopropylmethoxykarboxylová,
norbornyloxykarboxylová nebo
2,2,2-trichlorethoxykarboxylová skupina],

aralkoxykarboxylových zbytků s 8 až 15 atomy uhlíku (například

benzyloxykarboxylová,
p-methoxybenzyloxykarboxylová,
p-methylbenzyloxykarboxylová nebo
difenylmethoxykarboxylová skupina]

a podobných acylových zbytků], a skupiny tvořící ethery [včetně alkylových zbytků s 1 až 6 atomy uhlíku (například skupina

methylová,
terc.butylová,
cyklopropylmethylová,
isobornylová,
tetrahydropyranylová nebo
methoxymethylová),

aralkylových zbytků (například skupina

benzylová,
p-methoxybenzylová,
p-methylbenzylová,
p-nitrobenzylová,
difenylmethylová nebo
tritylová)

a podobných zbytků].

Příprava výchozích látek obecného vzorce II je popsána v našem souvisejícím československém patentním spisu č. 199 669 a ilustrována níže v příkladech provedení.

V souhlase s vynálezem se chránicí skupiny odštěpují například některým z následujících postupů:

1) štěpením acylovaných derivátů nebo etherů kyselinou (například minerální kyselinou, Lewisovou kyselinou, silnou karboxylovou kyselinou nebo sulfonovou kyselinou) nebo bází (například uhličitánem sodným či draselným, hydroxidem sodným či draselným nebo organickou bází) při teplotě míst-

nosti nebo při zvýšené teplotě, popřípadě v přítomnosti činidla vázajícího kationty, nebo

2) hydrogenací p-nitrobenzyloxykarboxylderivátů nebo benzyloxykarboxylderivátů, prováděnou obvyklým způsobem vodíkem v přítomnosti platiny nebo paládia.

Získané sloučeniny obecného vzorce I je možno obvyklým způsobem převádět na soli, nebo je možno v nich přítomné chránicí skupiny karboxylových skupin odštěpovat za vzniku volných karboxylových skupin, popřípadě přítomné volné karboxylové skupiny modifikovat zaváděním chránicích skupin nebo substituentů.

Tak například je-li karboxylová skupina v poloze 4 nebo karboxylová skupina v postranním řetězci v poloze 7 chráněna, je možno příslušné chránicí skupiny odštěpovat běžným způsobem za vzniku žádaných sloučenin obecného vzorce I. Toto odštěpování chránicích skupin je možno provádět například některým z následujících postupů:

1) vysoce reaktivní estery, amidy a anhydridy lze snadno hydrolyzovat působením kyselin nebo zásady;

2) 2-halogenethyl-, benzyl-, methylbenzyl-, nitrobenzyl- a diarylmethylestery lze štěpit mírnou redukcí, například cínem, zinkem nebo solemi dvojmocného chromu v přítomnosti kyselin, dithioničitanem sodným nebo katalytickou hydrogenací vodíkem v přítomnosti katalyzátoru, jako platiny, paládia nebo niklu;

3) benzyl-, methoxybenzyl-, p-methylbenzyl-, dimethoxybenzyl-, terc.alkyl-, trityl-, diarylmethyl- a cyklopropylmethylestery lze štěpit působením kyselin nebo solvolyticky (například působením minerálních kyselin, jako kyselin chlorovodíkové, Lewisových kyselin, například chloridu hlinitého, sulfonových kyselin, jako p-toluensulfonové kyseliny nebo silně kyselých karboxylových kyselin, například trifluoroctové kyseliny nebo kyseliny mravenčí);

4) fenacyl-, ethinyl-, p-hydroxy-4,5-di-terc.-butylbenzylestery lze štěpit působením báze (například thiofenoxidů alkalických kovů, anorganických bází nebo zásaditých solí), a pod.

Jak již bylo řečeno výše, je možno sloučeniny obecného vzorce I, obsahující jednu nebo několik volných karboxylových skupin, převádět na odpovídající deriváty na karboxylové skupině zaváděním chránicích skupin nebo substituentů o sobě známým způsobem, jako například pro přípravu esterů působením odpovídajících alkoholů spolu s obvyklými kondenzačními činidly, diazosloučenin, halogenmravenčanů a pod., pro přípravu solí pak působením hydroxidů alkalických kovů, uhličitánů alkalických kovů nebo solí alkanových kyselin s alkalickými kovy, nebo působením organických bází nebo za použití iontoměníčů.

Vynález ilustrují následující příklady pro-

vedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Výsledky elementárních analýz a fyzikální konstanty produktů ve všech těchto příkladech nejsou nikde v rozporu s uváděnou strukturou. Produkty v těchto příkladech obvykle obsahují prakticky stejná množství isomerů na asymetrickém uhlíku v poloze α amidického postranního řetězce. Oba tyto isomery spadají do rozsahu vynálezu a v případě potřeby je lze oddělit chromatograficky nebo jiným běžným způsobem. Názvosloví sloučenin je v souladu s názvoslovím popsaným ve zveřejněné japonské přihlášce vynálezu č. 49—133 594.

Příklad 1

K roztoku 193 mg α -difenylmethoxykarbonyl-p-(p-methoxybenzyl)oxyfenyloctové kyseliny ve 2 ml methylenchloridu se při 0 °C přidá 0,0416 ml triethylaminu a 0,0256 ml chloridu kyseliny šťavelové, směs se 30 minut míchá a výsledný roztok se při teplotě 0 °C přidá k roztoku 101,7 mg difenylmethyl-7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu a 0,024 ml pyridinu ve 4 ml methylenchloridu. Po třicetiminutovém míchání při teplotě 0 °C se směs zředí ethylacetátem, promyje se vodou a po vysušení síranem sodným se zahustí. Zbytek se chromatografuje na 20 g silikagelu obsahujícího 10 % vody, za použití směsi benzenu a ethylacetátu (4:1) jako elučního činidla. Získá se 190,7 mg (výtěžek 98 %) difenylmethyl-7 β -[α -p-(p-methoxybenzyl)oxyfenyl- α -difenylmethoxykarbonylacetamido]-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu ve formě bezbarvé pěny.

IČ:

ν CHCl₃
max

3420, 3325, 1792, 1730, 1700 (rameno) cm⁻¹;

NMR: δ CDCl₃

(3,38 singlet+3,40 singlet) 3H,
3,70 singlet 3H,
3,77 singlet 3H,
4,20 singlet 2H,
4,47 singlet 2H,
4,68 singlet 1H,
4,95 singlet 2H,
5,00 singlet 1H.

Příklad 2

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se na 800 mg difenylmethyl-7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu půso-

bí α -p-(p-methoxybenzyl)oxyfenyl- α -p-methoxybenzyloxykarbonylacetylchloridem připraveným ze 1370 mg odpovídající volné kyseliny a chloridu kyseliny šťavelové v přítomnosti 190 mg pyridinu a 0,33 ml triethylaminu ve 42 ml methylenchloridu, za vzniku 1,45 g (téměř kvantitativní výtěžek) difenylmethyl-7 β -[α -p-(p-methoxybenzyl)oxyfenyl- α -p-methoxybenzyloxykarbonylacetamido]-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu.

IČ:

ν CHCl₃
max

1792, 1725, 1700 (rameno) cm⁻¹;

NMR: δ CDCl₃

3,45 singlet 3H/2,
3,48 singlet 3H/2,
3,78 singlet 6H,
3,82 singlet 3H,
4,27 široký singlet 2H,
4,57 široký singlet 3H,
4,98 singlet 2H,
5,03 singlet 1H,
5,13 singlet 2H,

Příklad 3

K roztoku 376 mg monobenzylesteru α -(p-benzyloxyfenyl)malonové kyseliny ve 4 ml methylenchloridu se za chlazení ledem přidá 105 μ l triethylaminu a 65 μ l chloridu kyseliny šťavelové. Po patnáctiminutovém míchání za chlazení ledem se výsledná směs za chlazení ledem přidá k roztoku 254 mg difenylmethyl-7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu a 60 μ l pyridinu v 7 ml methylenchloridu. Po třicetiminutovém míchání při shora uvedené teplotě se směs vylije do ethylacetátu, promyje se 2 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a znovu vodou vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Odparek se chromatografuje na 20 g silikagelu obsahujícího 10 % vody, za použití směsi benzenu a ethylacetátu (10:1) jako elučního činidla. Získá se 390 miligramů difenylmethyl-7 β -[α -p-(benzyloxyfenyl)- α -benzyloxykarbonylacetamido]-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu ve formě bezbarvého pěnovitého produktu.

NMR: δ CDCl₃

3,38 singlet 3H,
3,62 singlet 3H,
4,13 singlet 2H,
4,45 singlet 2H,
4,56 singlet 1H,
4,96 singlet 3H,

5,09 singlet 2H,
6,82 dublet (9 Hz) 2H,
6,84 singlet 1H;

IČ:

ν CHCl₃
max

3411, 3326, 1789, 1722, 1700 (rameno) cm⁻¹;

[α]_D²⁵ -72,0 $\pm$ 2° (c=0,533, chloroform).

Příklad 4

K roztoku 170 mg difenylmethyl-7 β -[α -p-(p-methoxybenzyl)oxyfenyl- α -difenylmethoxykarbonylacetamido]-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu ve 3,5 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 0,35 ml anisolu a 0,35 ml kyseliny trifluoroctové, směs se 45 minut míchá při teplotě 0 °C, načež se rozpouštědlo odpaří. Odparek poskytné po tritraci s etherem 91 mg (téměř kvantitativní výtěžek) 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -karboxyacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvého prášku. Produkt taje za rozkladu při 125 až 132 °C.

Příklad 5

Analogickým postupem jako v příkladu 4 se na 1,45 g difenylmethyl-7 β -[α -p-(p-methoxybenzyl)oxyfenyl- α -p-methoxybenzyloxykarbonylacetamido]-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu v 8 ml methylenchloridu působí při teplotě 0 °C po dobu 40 minut 4 ml anisolu a 4 ml trifluoroctové kyseliny. V kvantitativním výtěžku se získá 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -karboxyacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylová kyselina tající za rozkladu při 125 až 132 °C.

Příklad 6

K roztoku 100 mg difenylmethyl-7 β -[α -(p-benzyloxyfenyl)- α -benzyloxykarbonylacetamido]-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu ve 2 ml methylenchloridu se za chlazení ledem přidá 0,2 ml anisolu a roztok 250 mg chloridu hlinitého v 1,2 ml nitromethanu. Po dvouhodinovém míchání za chlazení ledem a jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylíje do směsi ethylacetátu a methanolu (5:1), promyje se 2 N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se. Zbytek se promyje etherem, čímž se získá surová 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -karboxyacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thio-

methyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylová kyselina.

IČ:

ν KBr
max

1780, 1719, 1632 cm⁻¹.

Příklad 7

1) K roztoku 1,20 g difenylmethyl-7 β -[α -p-(p-methoxybenzyl)oxyfenyl- α -p-methoxybenzyloxykarbonylacetamido]-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu ve 24 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C pod dusíkem přidá 2,4 ml anisolu a roztok 2,58 g chloridu hlinitého ve 12 ml nitromethanu. Po patnáctiminutovém míchání při teplotě 0 °C se reakční směs vylíje do 100 ml studeného 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vyloučená sraženina se odfiltruje. Filtrát se promyje dvakrát vždy 100 mililitry methylenchloridu, okyselí se 2 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 2,60 a vlije se na sloupec 60 ml vysceporézního polymeru HP-20. Sloupec se promyje 300 ml vody a vymývá se methanolem. Eluát se zahustí při teplotě místnosti, zbytek se vyjme methanolem a vyčeří se aktivním uhlím. Získá se 595 mg (výtěžek 88,5 %) 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -karbonylacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve formě práškovitého produktu rozkládajícího se při teplotě 125 až 132 °C.

2) Tentýž produkt je možno získat obdobným postupem jako v odstavci 1) v případě, že se

a) namísto p-methoxybenzyletheru použije benzylether,

b) p-methoxybenzyloxykarbonylová skupina nahradí benzyloxykarbonylovou skupinou a/nebo

c) namísto difenylmethylesteru použije benzylester.

Příklad 8

K roztoku 359 mg 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -karboxyacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 7 ml methanolu se při teplotě místnosti přidá 1,73 mililitrů roztoku natrium-2-ethylhexanoátu v methanolu (2 mol/litr). Po desetiminutovém míchání se reakční směs zředí ethylacetátem, 5 minut se míchá, zfiltruje se, pevný materiál se promyje ethylacetátem a vysuší se. Získá se 342 mg (výtěžek 88,8 %) dvojsočné soli 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -karboxyacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvého prášku tajícího za rozkladu při 170 °C.

IČ:

 ν nujol
 max
1768, 1675, 1608 cm^{-1} ;

UV:

 λ CH₃OH
 max
273 nm ($\epsilon = 11\,100$).

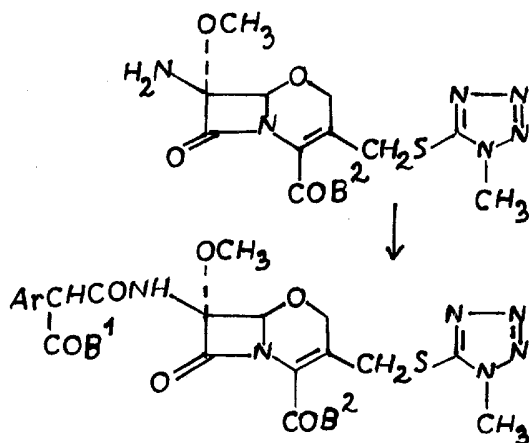
Příklad 9

K roztoku 836 mg 7 β -[α -p-hydroxyfenyl- α -karboxyacetamido]-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve směsi 15 ml methylenchloridu, 15 ml ethylacetátu a 10 ml methanolu se přidá 950 mg difenyldiazomethanu. Po třicetiminutovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs zahustí za sníženého tlaku a zbytek se promyje n-hexanem. Produkt se chromatografuje na 90 g silikagelu obsahujícího 10 % vody. Elucí směsí benzenu a ethylacetátu (1:1) se získá 1,270 g (výtěžek 95 %) difenylmethyl-7 β -(α -hydroxyfenyl- α -difenylmethoxykarboxylacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu.

IČ:

 ν CHCl₃
 max
3585, 3315, 1790, 1722, 1700 (rameno) cm^{-1} .

Příklad 10



[Ar=4-p-methoxybenzyloxyfenyl,
COB¹=p-methoxybenzyloxykarboxyl,
COB²=terc.butoxykarboxyl]

K roztoku 1,722 g 2-[4-p-methoxybenzyloxyfenyl]-2-p-methoxybenzyloxykarboxyl-octové kyseliny v 10,33 ml dichlormethanu se přidá 0,413 ml (1,5 ekvivalentu) triethylaminu a 0,252 ml (1,5 ekvivalentu) chloridu kyseliny šťavelové a výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě 0 až 3 °C, čímž se získá roztok odpovídajícího chloridu kyseliny.

K tomuto roztoku chloridu kyseliny se za udržování teploty na 3 až 7 °C přidá roztok 786 mg terc.butyl-7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu ve 25 ml dichlormethanu, obsahující 239 μ l (1,5 ekvivalentu) pyridinu, reakční směs se 30 minut míchá při teplotě 3 °C, načež se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve směsi 150 ml ethylacetátu, 15 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové a 150 ml vody s ledem, výsledná směs se protřepe a organická vrstva se oddělí. Organická fáze se promyje vodou s ledem, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a znovu vodou, vysuší se a zahustí se na zbytek o hmotnosti 2,16 g. Tento zbytek poskytne po chromatografickém vyčištění 1,61 g (100% výtěžek) terc.butylesteru 7 β -[2-[4-p-methoxybenzyloxyfenyl]-2-p-methoxybenzyloxykarboxylacetamido]-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny. Fyzikální konstanty tohoto produktu jsou uvedeny v následující tabulce pod č. 1.

Analogickým postupem se připraví rovněž další produkt, jehož fyzikální konstanty jsou rovněž uvedeny v následující tabulce.

V níže uvedené tabulce mají jednotlivé zkratky následující významy:

PMB=p-methoxybenzyl

Bu=butyl

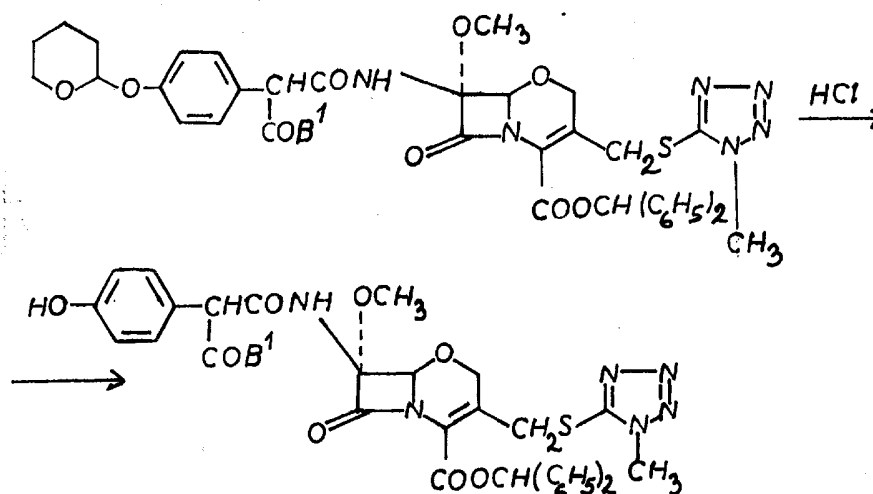
s=singlet

m=multiplet

Číslo	Ar	COB ¹	COB ²	IC ν CHCl_3 cm^{-1} max	NMR δ CDCl_3 ppm (hodnoty v Hz = kopu- lační konstanty)
1	PMB—OC ₆ H ₄ —	—COO—PMB	—COO—t—Bu	3380, 3300, 1785, 1715, 1610	1,57 s 9H, 3,83 s 6H, (3,38+3,43 s). 3H, 3,90 s 3H, 4,27 s 2H, 4,32 s 2H, 4,37 s 1H, 4,97 s 2H, 5,12 s 2H, 6,8—7,4 m 12H.
2	PMB—OC ₆ H ₄ —	—COO—PMB	—COO—CH ₂ Ph	—	(3,42 s+3,45 s) 3H, 3,80 s 3H, 3,83 s 3H, 3,87 s 3H, 4,30 s 2H, 4,55 s 3H, 5,00 s 3H, 5,15 s 2H, 5,35 s 3H, 6,8—7,6 m 17H.

Příklad 11

Štěpení tetrahydropyranyletherové skupiny



(1) K roztoku 5,65 g difenylmethylesteru 7 β -(α -p-tetrahydropyranyloxyfenyl- α -difenylnmethoxykarbonylacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-karboxylové kyseliny v 50 ml acetonu se při teplotě 0 °C pod dusíkem přidá 1,25 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové, reakční směs se 25 minut míchá při teplotě místnosti, pak se zředí ethylacetem, promyje se vodou a po vysušení síranem sodným se odpaří. Získá se 4,37 g krystalického difenylmethylesteru 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -difenylnmethoxykarbonylacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-karboxylové kyseliny.

(2) Obdobným způsobem se dvacetiminutovou parciální hydrolýzou tetrahydropyranyletherové skupiny v difenylmethylesteru 7 β -(α -p-tetrahydropyranyloxyfenyl- α -p-methoxybenzyloxykarbonylacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-karboxylové kyseliny (970 mg) v 10 ml acetonu působením 0,25 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové při teplotě 0 °C získá 820 mg krystalického difenylmethylesteru 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -p-methoxybenzyloxykarbonylacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-karboxylové kyseliny.

COB¹ = —COOCH(C₆H₅)₂

IČ:

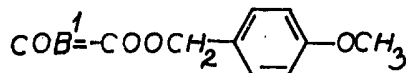
ν nujol
max

3295, 1795, 1768, 1730, 1705, 1677 cm⁻¹;

NMR:

δ CD₃COCD₃
ppm

3,56, singlet, 3H,
3,86, singlet, 3H,
4,28, singlet, 2H,
4,58, singlet, 2H,
4,83, singlet, 1H,
5,10, singlet, 1H.



IČ:

δ nujol
max

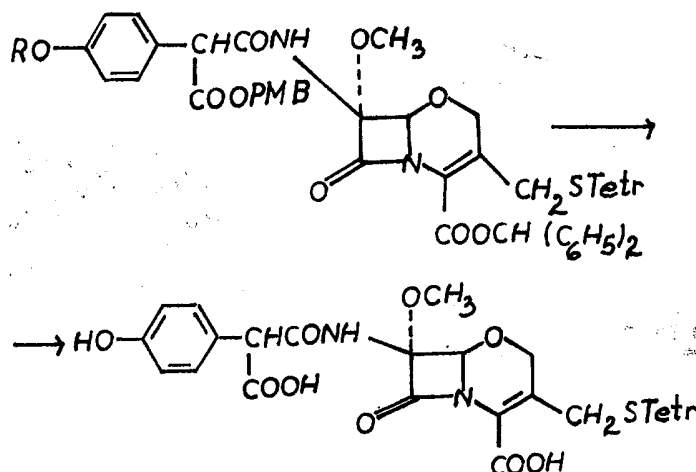
3380, 3280, 1780, 1752, 1718, 1690 cm⁻¹;

NMR:

ν CD₃OD
ppm

3,37, singlet, 3H,
3,70, singlet, 3H,
3,80, singlet, 3H,
4,13, singlet, 2H,
4,43, singlet, 2H,
5,00, singlet, 1H,
5,03, singlet, 2H.

Příklad 12



PBM = p-methoxybenzyl
Tetr = 1-methyltetrazol-5-yl
(1) R = triethylsilyl

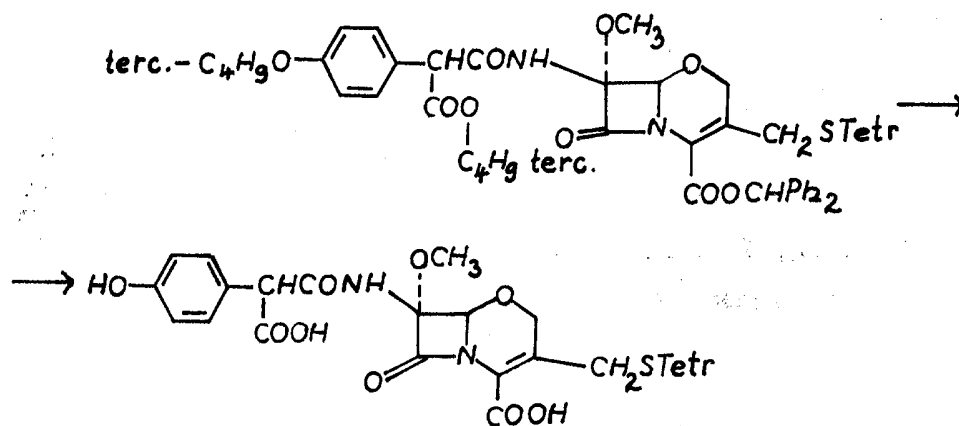
K roztoku 100 mg difenylmethylesteru 7 β -(α -p-triethylsilyloxyfenyl- α -p-methoxybenzyloxykarbonylacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1 mililitru anisolu se při teplotě 0 °C přidá 1 mililitr trifluoroctové kyseliny, reakční směs se 30 minut míchá při teplotě 0 °C a pak se zahustí ve vakuu k suchu. Triturací zbytku v petroletheru se získá 52,5 mg 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -karboxyacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny.

Výtěžek činí 93 %. Produkt byl identifikován porovnáním s autentickým vzorkem.

(2) R = terc.butyl(dimethyl)silyl

Analogickým postupem jako v odstavci (1) se 100 mg difenylmethylesteru 7 β -(α -p-terc.butyl(dimethyl)silyloxyfenyl- α -p-methoxybenzyloxykarbonylacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1 ml anisolu nechá 30 minut reagovat při teplotě 0 °C s 1 ml trifluoroctové kyseliny a směs se zpracuje analogickým způsobem jako v odstavci (1). Získá se 51,4 mg (výtěžek 91 %) produktu identického s produktem získaným v předchozím odstavci (1).

Příklad 13



Tetr = 1-methyltetrazol-5-yl
Ph = fenyl

K roztoku 200 mg difenylmethylesteru 7 β -(α -p-terc.butoxyfenyl- α -terc.butoxykarbonylacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve 2 ml anisolu se při teplotě -20 °C přidá 300 mg chloridu hlinitého, reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, pak se zředí 4 ml ethylace-

tátu, 15 minut se míchá, načež se okyslí roztokem 0,2 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové ve 2 ml vody. Oddělená organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a extrahuje se 5% roztokem hydrogenuhlitanu sodného. Extrakt se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1,5 a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se. Získá se 98 mg (výtěžek

75 %) 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -karboxyacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny identické s autentickým vzorkem připraveným postupem podle předchozího příkladu.

Příklad 14

K roztoku 1,0 g 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -karboxyacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 6 ml N,N-dimethylformamidu se za míchání a chlazení ledem přidá 832 mg ftalidybromidu, reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, a pak se vylíje do směsi ethylacetátu a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek o hmotnosti 1,39 g se chromatografuje na 42 g silikagelu s obsahem 10 % vody, za použití směsi benzenu a ethylacetátu (1:1) jako elučního činidla. Získá se 1,06 g práškového produktu (I, COB¹=COB²=ftalidyloxykarbonyl) obsahujícího 282 mg isomeru A (méně polární frakce) a 164 mg isomeru B (polárnější frakce), lišících se konfigurací postranního řetězce. Tyto isomery je možno izolovat preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu za použití ethylacetátu jako rozpouštědlového systému. (isomer A)

NMR:

δ CD₃COCD₃

(3,20 singlet+3,23 singlet) 3H,
3,37, singlet, 3H,
4,40, široký singlet, 2H,
4,63, široký singlet, 2H,
5,05, široký singlet, 2H,
6,8—8,0, multiplet.

IČ:

ν nujol
max

1790, 1750 (rameno), 1700 cm⁻¹.

(isomer B)

NMR: δ CD₃COCD₃

3,17, široký singlet, 3H,
4,00, singlet, 3H,
4,20—4,65, multiplet, 4H,
5,03, široký singlet, 1H,
6,7—8,4, multiplet.

IČ:

ν nujol
max

1790, 1750 (rameno), 1700 cm⁻¹.

Příklad 15

(1) K roztoku 550 mg 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -karboxyacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxa-

dethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v N,N-dimethylformamidu (3 ml) se za míchání a chlazení ledem přidá 0,2 ml acetoxyethylbromidu, směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se zředí ethylacetátem, postupně se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na 25 g silikagelu s obsahem 10 % vody, za použití směsi benzenu a ethylacetátu (1:1) jako elučního rozpouštědla. Získá se 285 mg práškového acetoxy-methylesteru 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -acetoxy-methoxykarbonylacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (I, COB¹=COB²=acetoxy-methoxykarbonyl).

NMR: δ CD₃COCD₃

(2,05 singlet+3,32 singlet+3,47 singlet) 3H,
(3,97 singlet+3,98 singlet) 3H,
4,33, široký singlet, 2H,
4,62 AB-kvartet,
4,83, široký singlet, 1H,
5,03, singlet, 1H,
4,07, singlet, 2H,
4,23, AB-kvartet (7 Hz),
7,03, A₂B₂, 4H.

IČ:

ν nujol
max

1790 (rameno), 1760, 1690 cm⁻¹.

(2) Z alkalických promývacích kapalin se získá malé množství monoacetoxy-methylesteru (v postranním řetězci), na který se působí difenyldiazomethanem za vzniku difenylmethylesteru 7 β -(α -p-hydroxyfenyl- α -acetoxy-methoxykarbonylacetamido)-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové kyseliny.

NMR: δ CDCl₃

2,00, singlet, 3H,
3,47, singlet, 3H,
(3,73 singlet+3,77 singlet) 3H,
4,17, singlet, 2H,
4,47, široký singlet, 2H,
4,53, široký singlet, 1H,
5,00, singlet, 1H,
5,73, singlet, 2H,
6,5—7,0, multiplet.

IČ:

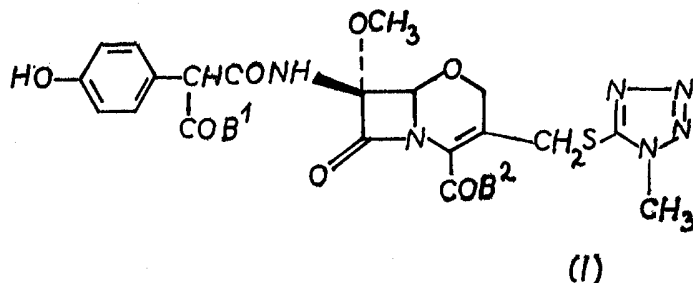
CHCl₃
max

1790, 1730, 1705 (rameno) cm⁻¹.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů 7β-(p-hydroxyfenylmalonamido)-3-subst.thiomethyl-1-oxa-

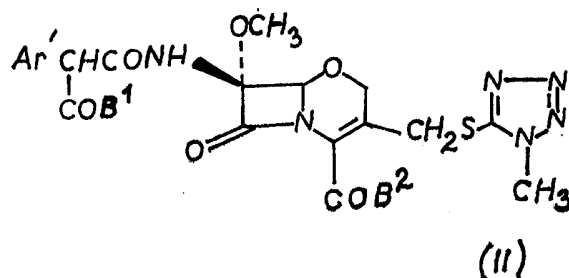
dethia-3-cefem-4-karboxylových kyselin, obecného vzorce I .



ve kterém

COB¹ a COB² nezávisle na sobě znamenají vždy karboxylovou skupinu, popřípadě chráněnou ve formě esteru, například fenylesteru, xylesteru, indanyleru, fenacyleste-

ru, acetoxymethylesteru nebo ftalidylesteru, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí s bázemi, vyznačující se tím, že se ze sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

Ar' znamená chráněnou p-hydroxyfenylovou skupinu a COB¹ a COB² mají shora uvedený význam, odštěpí chránicí skupina ve

zbytku Ar' a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede působením báze na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.