ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

245753
(11) (B2)

(51) Int. Cl.[4]
C 07 D 501/20
A 61 K 31/545

(22) Přihlášeno 12 05 72
(21) (PV 3209-72)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 05 71 (15082/71) a od 01 10 71 (45884/71) Velká Británie

(40) Zveřejněno 16 01 85

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

(45) Vydáno 15 12 87

(72)
Autor vynálezu COOK MARTIN CHRISTOPHER, CHALFONT ST. PETER; GREGORY GORDON IAN, CHALFONT ST. PETER; BRADSHAW JANICE, HARROW (Velká Británie)

(73)
Majitel patentu GLAXO LABORATORIES LIMITED, GREENFORD (Velká Británie)

(54) Způsob výroby kyselin 7β-acylamino-3-cefem-4-karboxylových

1

Vynález se týká způsobu výroby nového antibiotika cefalosporinové řady.

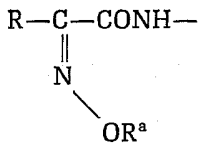
Nomenklatura cefalosporinových sloučenin tak, jak je užívána v popisu, je v souhlasu s J. Amer. Chem. Soc. 1962, **84** 3 400. Název „cefem" se tedy týká zásadité cefamové struktury s jednou dvojnou vazbou.

Je známo, že cefalosporinová autibiotika jsou například kyseliny 7β-acylamido-cef-3-em-4-karboxylové a různé jejich netoxické deriváty, například soli, estery, laktony, v případě, že je lze vytvořit, amidy, hydráty a odpovídající sulfoxidy. Tato antibiotika mohou nést různé substituenty, a to zejména v poloze 3 včetně substituovaných nebo nesubstituovaných methylových skupin, které mohou dále nést různé substituenty, jak již bylo v literatuře popsáno.

Nové sloučeniny podle vynálezu mají tu vlastnost, že acylamidovou skupinou cefalosporinového antibiotika je skupina (α-etherifikovaná oximino)acylamidová, přičemž sloučeniny mohou být syn-isomery nebo se vyskytují ve směsích, v nichž převažuje forma syn-isomeru.

Podle jednoho z provedení způsobu podle vynálezu lze získat sloučeninu ze skupiny kyselin 7β-acylamidocef-3-em-4-karboxylových, v nichž acylamidoskupina má strukturu

2



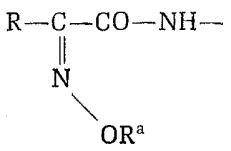
kde

R znamená atom vodíku nebo organický zbytek a

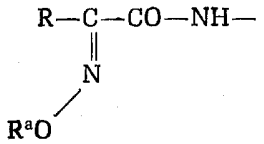
R^a znamená etherifikovanou monovalentní organickou skupinu, která je vázána na atom kyslíku atomem uhlíku,

přičemž celá sloučenina může být ve formě syn-isomeru nebo ve směsi, která obsahuje alespoň 75 % syn-isomeru. Je výhodné, aby směs isomerů obsahovala alespoň 90 % syn-isomeru a nejvýše 10 % anti-isomeru.

Sloučeniny podle vynálezu mají syn-(cis)-isomerní formu, pokud jde o konfiguraci skupiny OR^a vzhledem ke karboxamidové skupině. Za syn-isomer je pokládána konfigurace

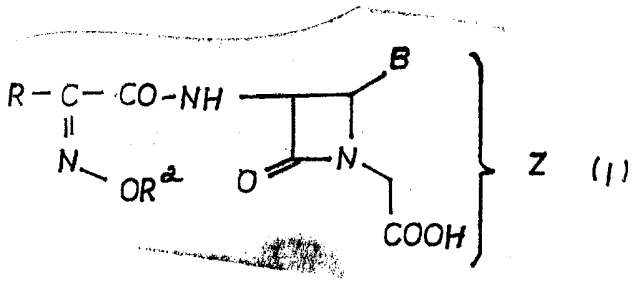


a za anti-isomer je pokládána konfigurace



Tyto konfigurace jsou pojmenovány podle Ahmada a Spencera (Can. J. Chem., 1961, **39**, 1 340).

Sloučeniny podle vynálezu lze vyjádřit obecným vzorcem I



(I)

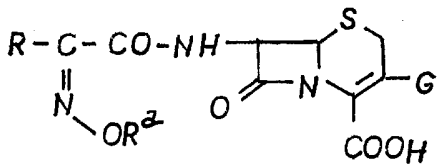
kde

R a R^a mají výše uvedený význam,

B znamená atom síry nebo S → O a

Z znamená skupinu, v níž 2 atomy uhlíku jsou vázány na atom síry, obsažený v jádře a uhlíkový atom, který nese karboxylovou skupinu a zároveň je Δ^3 nenasycený.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby kyselin 7β-acylamido-3-cefem-4-karboxylových obecného vzorce I



(I)

kde

R znamená atom vodíku nebo skupinu R^u,

kde

R^u znamená arylovou skupinu s uhlíkatým kruhem s 6 až 12 atomy uhlíku, například fenylovou nebo naftylovou skupinu, pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou arylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom volný ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo takovou heterocyklickou skupinu kondenzovanou s benzenovým kruhem, například 2-thienylovou, 3-thienylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, N-methylpyrrolylovou, N-benzyloxymethylpyrrolylovou, isothiazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou, 3- nebo 4-isoxazolylovou, 3-fenyl- nebo 3-halogenfenyl-5-methyl-4-isoxazolylovou, benzotienylovou, benzofurylovou, indolylovou nebo sydnonovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, například cyklopentylovou nebo cyklohexylovou skupinu, přičemž kterákoli ze svrchu uvedených skupin je popřípadě substituována atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloylamidoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo cyklohexadienylovou skupinu nebo znamená R skupinu vzorce

$$R^u(CH_2)_mQ_n(CH_2)_p,$$

kde

R^u má svrchu uvedený význam,

m znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4,

n znamená 0 nebo 1,

p je celé číslo 1 až 4 a

Q znamená atom síry, atom kyslíku nebo skupinu $=NR^2$,

kde

R^2 znamená atom vodíku,

nebo R znamená skupinu vzorce

$$C_nH_{2n+1},$$

kde

n znamená celé číslo 1 až 7,

přičemž tyto skupiny mají přímý nebo rozvětvený řetězec a popřípadě jsou přerušeny atomem kyslíku nebo atomem síry nebo skupinou

$$=NR^2,$$

kde

R^2 má výše uvedený význam,

nebo je popřípadě tato skupina substituována kyanoskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo karboxykarbonylovou skupinou vzorce

HOOC—CO—

nebo atomem halogenu,

nebo R znamená skupinu vzorce

$$C_nH_{2n-1},$$

kde
n je celé číslo 2 až 7,

kde tato skupina je přímá nebo rozvětvená, popřípadě přerušená atomem kyslíku nebo atomem síry nebo skupinou

$$=NR^2,$$

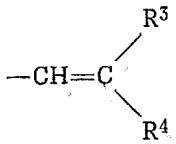
kde
R^2 má výše uvedený význam,
nebo R znamená skupinu vzorce

$$C_nH_{2n-3},$$

kde
n je celé číslo 2 až 7 nebo
kyanoskupinu, amidoskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části,

R^a znamená alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, například methylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, oktylovou nebo dodecylovou skupinu, alkenylovou skupinu se 2 až 16 atomy uhlíku, například vinylovou, allylovou, isopropenylovou nebo dimethylallylovou skupinu, alkinylovou skupinu s 2 až 16 atomy uhlíku, například propargylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, například cyklopropylovou, cyklopentylovou nebo cyklohexylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, například cyklopentenylovou, cyklohexenylovou, cyklopentadienylovou nebo cyklohexadienylovou skupinu, arylovou skupinu s uhlíkatým kruhem s 6 až 12 atomy uhlíku, například fenylovou nebo naftylovou skupinu, heterocyklickou skupinu s pětičlenným nebo šestičlenným kruhem, obsahující alespoň jeden heteroatom zvolený ze souboru zahrnujícícho kyslík, dusík nebo síru, která je popřípadě kondenzovaná s benzenovým kruhem nebo další takovou heterocyklickou skupinou, například pyridylovou, pyrimidylovou, furylovou, thienylovou, thiazolylovou, thiadiazolylovou, diazolylovou, thiazolylovou, tetrazolylovou, thiatriazolylovou, oxazolylovou, oxadiazolylovou, benzimidazolylovou, benzoxazolylovou nebo purinylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná arylem s uhlíkatým nebo heterocyklickým kruhem jak jsou vymezeny výše, například benzylovou, fenylethylovou, difenylmethylovou, trifenylmethylovou, thienylmethylovou, furylmethylovou, pyridylmethylovou nebo pyrrolylmethylovou skupinu, přičemž každá taková skupina je popřípadě substituována atomem halogenu, jako chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo propoxyskupinou, aryloxyskupinou s 6 až 12 atomy uhlíku, například fenoxyskupinou, fenylalkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, například benzyloxyskupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylthioskupinou nebo ethylthioskupinou, arylthioskupinou s 6 až 12 atomy uhlíku, fenylalkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylaminoskupinou nebo ethylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, například dimethylaminoskupinou, nitroskupinou, azidoskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, například methoxykarbonylovou nebo ethoxykarbonylovou, benzyloxykarbonylovou, formylovou skupinou, acylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, například acetylovou, propionylovou nebo benzoylovou skupinou, acyloxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, například acetoxyskupinou' propionyloxyskupinou nebo pivaloyloxyskupinou, kyanoskupinou, ftalimidoskupinou, acylamidoskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, například acetamidoskupinou nebo benzamidoskupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou se 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, například methoxykarbonylaminoskupinou nebo fenylalkoxykarbonylaminoksupinou se 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, například benzyloxykarbonylaminoskupinou,

G znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu nebo skupinu vzorce



kde
R^3 a R^4, které jsou stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, nitrilovou skupinu, alkoxykarboxylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo aromatickou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou nitroskupinou, například vinylovou skupinou nebo skupinou obecného vzorce

$$CH_2Y$$

kde
Y znamená zbytek pyridinové báze, N-pyrimidinový, N-purinový, N-pyridazinový, N-pyrazinový, N-pyrazolový, N-imidazolový, N-triazolový nebo N-thiazolový kation, které jsou popřípadě substituovány alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, arylovou skupinou s 6 až 12 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxymethylovou skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku, formylovou skupinou,

acyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, acyloxymethylovou skupinou se 2 až 9 atomy uhlíku v acylové části, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzyloxykarbonylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxyskupinou s 6 až 12 atomy uhlíku, fenylalkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, arylthioskupinou s 6 až 12 atomy uhlíku, fenylalkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, karbamoylovou skupinou, N-monoalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, N-hydroxyalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo karbamoylalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, azidoskupinu, aminoskupinu nebo acylamidoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu odvozenou od derivátu získaného reakcí sloučeniny, v níž Y znamená azidoskupinu s dipolarofilní acetylenovou nebo ethylenovou skupinou nebo kyanoskupinou,
skupinu

$$-\overset{\overset{\displaystyle R^5}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle R^6}{|}}{C}}-CO-R^7$$

kde

R^5 a R^6, které jsou stejné nebo různé, značí atomy vodíku, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu, alkylfenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyfenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, nitrofenylovou skupinu, aminofenylovou skupinu, alkylaminofenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, mono- nebo difenylalkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylkarbonylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku a

R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu, alkylfenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyfenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, nitrofenylovou skupinu, aminofenylovou skupinu, alkylaminofenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku,

dále Y znamená skupinu vzorce

$$-S(O)_nR^8$$

kde

R^8 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, arylovou skupinu s uhlíkatým kruhem se 6 až 12 atomy uhlíku, nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo heterocyklickou skupinu vymezenou výše, například thiadiazolylovou, diazolylovou, triazolylovou, tetrazolylovou, thiazolylovou, thiatriazolylovou, oxazolylovou, oxadiazolylovou, benzimidazolylovou, benzoxazolylovou, benzothiazolylovou, triazolopyridinylovou, purinylovou, pyridylovou nebo pyrimidylovou skupinu nebo kteroukoli z těchto skupin substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinou nebo nitroskupinou,

n znamená 0, 1 nebo 2, s výhodou 0,

dále Y znamená skupinu vzorce

$$-OR^t$$

kde

R^t znamená atom vodíku, acetoxyskupinu, skupinu vzorce

$$-O-COR^9$$

kde

R^9 znamená organickou skupinu o atomové hmotnosti alespoň 16, která se volí ze souboru zahrnujícího skupinu vzorce

$$C_nH_{2n+1}$$

kde

n znamená celé číslo 1 až 7 a skupina má přímý nebo rozvětvený řetězec, přičemž je popřípadě přerušena atomem kyslíku nebo atomem síry nebo iminoskupinou nebo substituována kyanoskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxyskupinou, karboxykarbonylovou skupinou, atomem halogenu nebo aminoskupinou, skupinu vzorce

$$C_nH_{2n-1}$$

kde

n znamená celé číslo 2 až 7 a skupina má přímý nebo rozvětvený řetězec popřípadě přerušený atomem kyslíku, atomem síry nebo iminoskupinou skupinu vzorce

$$R^v$$

kde

R^v znamená arylovou skupinu s uhlíkatým kruhem se 6 až 12 atomy uhlíku, například fenylovou nebo naftylovou skupinu, pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou

arylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom ze souboru zahrnujícího atom síry, dusíku a kyslíku, nebo takovou heterocyklickou skupinu kondenzovanou s benzenovým kruhem, například 2-thienovou, 3-thienovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, N-methylpyrrolylovou, N-benzyloxymethylpyrrolylovou, isothiazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou, 3- nebo 4-isoxazolylovou, 3-fenyl- nebo 3-halogenfenyl-5-methyl-4-isoxazolylovou, benzothienylovou, benzofurylovou, indolylovou nebo sydnonovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, např. cyklopentylovou nebo cyklohexylovou skupinu, přičemž kterákoli ze svrchu uvedených skupin je popřípadě substituována atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, v každé alkylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylamidoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo cyklohexadienylovou skupinou, nebo skupinu vzorce

$$R^{v}—(CH_2)_m$$

kde
R^{v} má význam uvedený výše a
m je celé číslo 1 až 4,
skupinu vzorce

$$—O—CO—AR^{9a}$$

kde
A znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu =NH a
R^{9a} znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo skupinu R^9, která má význam uvedený výše,
skupinu vzorce

$$—O—CO—NH(CH_2)_mD$$

kde
D znamená atom halogenu, například atom chloru, bromu, jodu nebo fluoru a
m je celé číslo 1 až 4,
tedy například 2-chlorethylaminokarbonyloxyskupinu, nebo atom chloru, bromu nebo jodu,
jakož i jejich netoxických farmaceuticky přijatelných solí a sulfoxidů.

Termín netoxický znamená deriváty sloučenin podle vynálezu, které jsou z fyziologického hlediska přijatelné v dávkách, v nichž se tyto sloučeniny podávají.

Soli, které lze ze sloučenin podle vynálezu vyrobit jsou například

a) soli s anorganickou zásadou, například alkalickým kovem, jako sodíkem nebo draslíkem, kovem alkalických zemin, jako vápníkem a organickou zásadou, jako prokainem, fenylethylbenzylaminem a dibenzylethylendiaminem,

b) adiční soli s kyselinami, například s kyselinou solnou, bromovodíkovou, sírovou, dusičnou, fosforečnou, -para-toluensulfonovou a methansulfonovou.

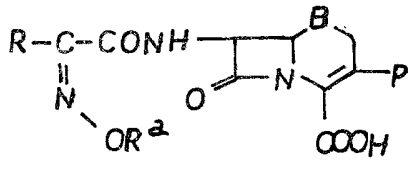
Soli mohou mít rovněž tvar resinátů, vytvořených například s polystyrenovou pryskyřicí, která obsahuje aminoskupiny, kvartérní amoniovou skupinu nebo zbytek kyseliny sulfonové, nebo s pryskyřicí, která obsahuje karboxylové skupiny, například s polyakrylátem. Lze užít i pryskyřice, která obsahuje příčné můstky, například kopolymeru styrenu a divinylbenzenu, který obsahuje některou ze svrchu uvedených skupin. Mimoto mohou mít deriváty sloučenin podle vynálezu formu chelátu s těžkým kovem, například se železem nebo s mědí.

Sloučeniny podle vynálezu i jejich netoxické deriváty mají vysokou antibakteriální účinnost proti celé řadě gram-pozitivních i gram-negativních mikroorganismů a zároveň velmi vysokou stabilitu vzhledem k enzymům β-laktamázám, které jsou produkovány různými gram-negativními mikroorganismy.

Stabilita vzhledem k β-laktamázám se stanoví například srovnáním s cefaloridinem, jehož rychlost rozkladu se stanoví jako jedna vzhledem k použitému mikroorganismu.

Vlastnosti sloučenin podle vynálezu umožňují použití těchto sloučenin k léčbě různých onemocnění, která jsou způsobena pathogenními bakteriemi u lidí i u zvířat.

Výhodné cefalosporinové sloučeniny podle vynálezu lze vyjádřit obecným vzorcem II



(II)

kde
R, R^a a B znamenají totéž co svrchu a
P znamená organický zbytek nebo jde o netoxické deriváty těchto sloučenin. Ve vzorci II znamená B s výhodou atom dvojmocné síry.

Vynález zahrnuje rovněž cefalosporinové sloučeniny, které nespadají specificky do oboru obecného vzorce II, například 2-methylcefalosporin a 2-methylencefalosporin.

Skupinou ve významu R^a může být ve svrchu uvedeném vzorci jakákoli skupina, která obsahuje atom uhlíku s jednou volnou valencí, takže tato skupina může s atomem uhlíku vytvořit žádanou etherickou skupinu. Skupina R^a neobsahuje více než 16 atomů uhlíku.

R^a může například znamenat alkyl o 1 až 16 atomech uhlíku, zejména nižší alkyl o 1

až 8 atomech uhlíku, například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl, oktyl nebo dodecyl, alkenyl o 2 až 16 atomech uhlíku, s výhodou 2 až 8 atomech uhlíku, jako vinyl, allyl, isopropenyl nebo dimethylallyl, alkinyl o 2 až 16 atomech uhlíku, s výhodou 2 až 8 atomech uhlíku, například propinyl nebo propargyl, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, jako cyklopropyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl, cykloalkenyl o 4 až 7 atomech uhlíku, jako cyklopentenyl, cyklohexenyl, cyklopentadienyl nebo cyklohexadienyl, aryl, obsahující karboxylovou skupinu, jako fenyl nebo naftyl, heterocyklickou skupinu, zvláště s 5- nebo 6členným kruhem, obsahující alespoň jeden heteroatom a to kyslík, dusík nebo síru, jako pyridyl, pyrimidyl, furyl, thienyl, thiazolyl, thiadiazolyl, diazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiatriazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl nebo purinyl, nebo nižší alkyl, dále substituovaný arylem, obsahujícím karboxylovou skupinu nebo heterocyklickým zbytkem, přičemž alkylová část této skupiny obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, například benzyl, fenylethyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, thienylmethyl jako thien-2-ylmethyl, furylmethyl jako furfuryl, pyridylmethyl nebo pyrrolylmethyl.

Skupina R^a může být nesubstituovaná nebo může nést 1 nebo více substituentů, například hydroxyl, alkoxyskupinu, jako methoxyl, ethoxyl, n-propoxyl nebo isopropoxyl, methoxymethyl nebo 1-ethoxyethyl, dále aryloxylovou skupinu, například fenoxyl, arylalkoxylovou skupinu, například benzyloxyl, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu, jako methylthioskupinu nebo ethylthioskupinu, arylthioskupinu, arylalkylthioskupinu, aminoskupinu, jako 2-aminoethyl, substituovanou aminoskupinu, jako methylaminoskupinu nebo ethylaminoskupinu nebo dimethylaminoskupinu, atom halogenu, jako chlor nebo brom, takže vzniká například 2-bromethyl, nitroskupinu, azidovou skupinu, karboxylovou skupinu, esterifikovanou karboxylovou skupinu, například nižší alkoxykarbonyl jako methoxykarbonyl nebo ethoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, formyl, acyl jako acetyl, propionyl nebo benzoyl, acyloxyl jako acetoxyskupinu, propionyloxyskupinu nebo pivaloyloxyskupinu, kyanoskupinu, ftalimidovou skupinu, acylamidoskupinu, například acetamidoskupinu nebo benzamidoskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, například methoxykarbonylaminoskupinu nebo ethoxykarbonylaminoskupinu, nebo arylalkoxykarbonylaminoskupinu, například benzyloxykarbonylaminoskupinu.

Skupina R ve svrchu uvedeném vzorci může mít následující význam, přičemž tento význam není uveden jako omezující:

i) atom vodíku,

ii) skupinu R^u, kde R^u znamená aryl a to s uhlíkovým nebo heterocyklickým kruhem, cykloalkyl, substituovaný aryl, substituovaný cykloalkyl, cykloalkandienyl, nebo nearomatickou skupinu nebo skupinu, obsahující amfoterní ion. Příkladem těchto skupin mohou být fenyl, naftyl, jako 1-naftyl, fenyl nebo naftyl dále substituovaný atomem halogenu, například atomem chloru nebo bromu, takže vzniká například o-chlorfenyl, hydroxyskupinu, nižší alkyl jako methyl, nitroskupinu, aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu, například methylaminoskupinu, di-(nižší)alkylaminoskupinu jako dimethylaminoskupinu, nižší alkanoyl, například acetyl, nižší alkanoylamidoskupinu, nižší alkoxyl, jako methoxyl nebo ethoxyl, nižší alkylthioskupinu, jako methylthioskupinu. R^u může také znamenat 5členný nebo 6členný heterocyklický kruh, který obsahuje alespoň 1 heteroatom a to síru, dusík nebo kyslík, například thien-2-yl, thien-3-yl, furyl jako fur-2-yl, pyridyl jako pyrid-3-yl, pyrrolyl, N-substituovaný pyrrolyl, jako N-methylpyrrolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, 3- nebo 4-isoxazolyl, substituovaný 3- nebo 4-isoxazolyl, jako 3-aryl-5-methylisoxazol-4-yl, kde aryl znamená fenyl nebo halogenfenyl; kondenzované heterocyklické skupiny, které obsahují alespoň jeden heteroatom ze skupiny síra, dusík a kyslík, jako benzothienyl, například benzothien-3-yl, benzofuryl, indolyl, cyklohexyl, cyklopentyl, sydnon, a cyklohexadienyl.

iii) $R^u(CH_2)_mQ_n(CH_2)_p$, kde R^u má svrchu uvedený význam, **m** znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4, **n** znamená 0 nebo 1, **p** je celé číslo 1 až 4 a Q znamená atom síry, atom kyslíku nebo skupinu NR, kde R znamená atom vodíku nebo organickou skupinu, například alkyl jako methyl nebo aryl jako fenyl. Příkladem těchto skupin mohou být methyl, ethyl nebo butyl, substituované skupinami R^u tak jak byly uvedeny v odstavci ii), například benzyl a příslušným způsobem substituovaný benzyl.

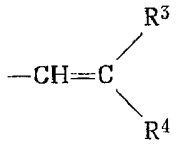
iv) C_nH_{2n+1}, kde **n** znamená celé číslo 1 až 7. Tyto skupiny mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec a popřípadě mohou být přerušeny atomem kyslíku nebo síry nebo skupinou NR, kde R znamená atom vodíku nebo organickou skupinu, například alkyl jako methyl nebo aryl jako fenyl; nebo může být tato skupina substituovaná kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, hydroxykarbonylovou skupinou nebo karboxykarbonylovou skupinou vzorce —HOOC—CO— nebo atomem halogenu. Příkladem těchto skupin může být hexyl, heptyl, butylthiomethyl, kyanomethyl nebo trihalogenmethyl.

v) C_nH_{2n-1}, kde **n** je celé číslo 2 až 7. Tato skupina může být přímá nebo rozvětvená, popřípadě přerušena atomem kyslíku nebo síry nebo skupinou NR, kde R znamená atom vodíku nebo organickou skupinu, například alkyl jako methyl nebo aryl jako fenyl. Příkladem těchto skupin může být vinyl nebo propenyl.

vi) C_nH_{2n-3}, kde n je celé číslo 2 až 7. Příkladem těchto skupin je ethinyl.

vii) Různé organické skupiny, vázané na atom uhlíku, například kyanoskupina, amidoskupina nebo nižší karbonyl.

Substituentem P v poloze 3 svrchu uvedených sloučenin obecného vzorce II může být jakákoli organická skupina, protože podstatnou skupinou pro vlastnosti sloučenin podle vynálezu je skupina v poloze 7. P může tedy znamenat organickou skupinu nasycenou nebo nenasycenou, substituovanou nebo nesubstituovanou o 1 až 20 atomech uhlíku. Z nasycených organických skupin je výhodný methyl a ethyl, z nenasycených organických skupin vinyl a substituované vinylové skupiny obecného vzorce



kde

R^3 a R^4 které mohou být stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou alifatickou skupinu (alkyl, s výhodou alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl atd.), cykloalifatickou skupinu o 5 až 7 atomech uhlíku, jako cyklopentyl nebo cyklohexyl, arylalifatickou skupinu o 7 až 10 atomech uhlíku, například benzyl nebo fenylethyl, aromatickou skupinu o 6 až 12 atomech uhlíku (například fenyl nebo nitrofenyl) dále nitril nebo nižší alkoxykarbonyl.

Znamená-li P substituovaný methyl, lze tuto skupinu vyjádřit vzorcem

$$-CH_2Y$$

kde

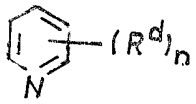
Y znamená atom nebo skupinu, například zbytek nukleofilu nebo zbytek substituovaného nukleofilu.

Y tedy může být odvozeno od široké skupiny nukleofilních látek, které jsou vyznačeny tím, že obsahují nukleofilní atom dusíku, uhlíku, síry nebo kyslíku. Tyto sloučeniny byly již dříve široce popsány v patentové literatuře a v literatuře týkající se chemie cefalosporinů. Příkladem nukleofilních skupin mohou být:

Nukleofily obsahující dusík

Příkladem těchto sloučenin mohou být terciární alifatické, aromatické, aralifatické a cyklické aminy jako trialkylaminy, například triethylamin, pyridinové zásady jako pyridin a alkylpyridiny, heterocyklické aminy o více než jednom heteroatomu, přičemž alespoň jedním z těchto heteroatomů je atom dusíku jako pyrimidiny, puriny, pyridaziny, pyraziny, pyrazoly, imidazoly, triazoly a thiazoly.

Výhodnou skupinou nukleofilů obsahujících atom dusíku jsou sloučeniny obecného vzorce



v němž

n znamená 0 nebo celé číslo 1 až 5 a

R^d které v případě, že n je 2 až 5, může znamenat skupiny stejné nebo různé, znamená alifatickou skupinu, například nižší alkyl jako methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl atd., aryl, jako fenyl, arylalifatickou skupinu, jako fenyl, substituovaný nižším alkylem tj. benzyl, fenylethyl apod., alkoxymethyl, jako methoxymethyl, ethoxymethyl, n-propoxymethyl, isopropoxymethyl atd., acyloxymethyl jako alkanoyloxymethyl například acetoxymethyl, formyl, karbamoyl, acyloxyl jako alkanoyloxyl například acetoxyl, esterifikovaný karboxyl, alkoxyl jako methoxyl, ethoxyl, n-propoxyl, isopropoxyl apod., aryloxyl například fenoxyl, arylalkoxyl jako benzyloxyl, alkylthioskupinu jako methylthioskupinu a ethylthioskupinu, arylthioskupinu, arylalkylthioskupinu, kyanoskupinu, hydroxyl, N-mono(nižší alkyl)karbamoyl jako N-methylkarbamoyl, N-ethylkarbamoyl apod., N,N-di(nižší alkyl)karbamoyl, jako N,N-dimethylkarbamoyl, N,N-diethylkarbamoyl apod., N-[hydroxy(nižší alkyl)]karbamoyl, jako N-(hydroxymethyl)-karbamoyl, N-(hydroxyethyl)karbamoyl a tak dále, karbamoyl(nižší alkyl) jako karbamoylmethyl, karbamoylethyl apod.

Další výhodnou skupinou těchto látek jsou azidy, například s alkalickými kovy, jako azid sodíku.

V případě, že Y znamená derivát nebo zbytek nukleofilu, může znamenat aminoskupinu nebo acylamidoskupinu. Sloučeniny, v nichž Y znamená aminoskupinu, lze odvodit redukcí odpovídajícího azidu, například katalytickou hydrogenací azidu, přičemž jako katalyzátoru se užije drahého kovu, jako paládia nebo platiny.

Aminoskupinu lze podrobit acylaci, čímž vzniká sloučenina, která obsahuje acylaminomethylovou skupinu v poloze 3. Tyto sloučeniny lze vytvořit jakýmkoli způsobem, který je vhodný k acylaci aminocefalosporinu, například reakcí 3-aminomethylové sloučeniny s chloridem kyseliny, anhydridem kyseliny, smíšeným anhydridem nebo s kyselinou, jejíž acyl je žádoucí skupinou.

3-Aminomethylové sloučeniny lze rovněž uvést v reakci se substituovaným isokyanátem za vzniku derivátů močoviny nebo thiomočoviny. Další sloučeniny, v nichž Y znamená derivát nebo zbytek nukleofilu lze zís-

kat tak, že se uvedou v reakci 3-azidomethylové sloučeniny s dipolarofilní skupinou. Výhodnou skupinou dipolarofilních látek jsou sloučeniny typu acetylenu, ethylenu a sloučeniny, obsahující kyanovou skupinu.

Dipolarofilní skupiny acetylenového typu lze vyjádřit obecným vzorcem

$$R^1—C≡C—R^2$$

kde

R^1 a R^2 které mohou být stejné nebo různé, znamenají atomy nebo skupiny uvedené výše.

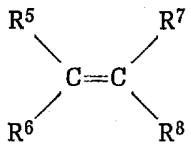
Je výhodné, aby R^1 a s výhodou i R^2 byly elektronegativní povahy. Příkladem takových skupin může být kyanoskupina, skupiny CO_2R^3, COR^3 (kde R^3 znamená například nižší alkyl, aryl nebo nižší arylalkyl), a trihalogenmethyl jako trifluormethyl.

R^1 a s výhodou i R^2 mohou však být i elektropozitivní povahy, mohou například znamenat alkoxyskupinu nebo alkylaminoskupinu.

R^1 a R^2 mohou spolu vytvářet kruh, takže vznikne například arin.

V případě, že R^1 a R^2 jsou od sebe oddělené atomem nebo skupiny, které jsou však stejné, vznikne při reakci s azidocefalosporinem sloučenina, která je jediného typu. V případě, že tyto symboly mají význam od sebe různý, získá se obvykle směs polohových isomerů.

Dipolarofilní skupiny ethylenového typu lze vyjádřit obecným vzorcem



kde

R^5, R^6, R^7 a R^8 mohou být stejné nebo různé a znamenají atomy nebo skupiny uvedené výše.

Přestože skupiny R^5, R^6, R^7 a R^8 mohou všechny znamenat atom vodíku, samotný ethylen, stejně jako acetylen, reaguje s azidovými skupinami jen pomalu. R^5 a R^7 spolu mohou tvořit kruh, například uhlíkový, v němž mohou být i dvě dvojné vazby vedle sebe. Příkladem skupin, které obsahují zřetězené dvojné vazby mohou být norborneny, trans-cykloalkeny a acenaftalen.

Další dipolarofilní sloučeniny ethylenického typu, jichž lze užít zahrnují v sobě sloučeniny typu $R^5R^6—C=CR^7R^8$, kde alespoň jedna ze skupin R^5, R^6, R^7 a R^8 je elektronegativní skupina. R^5 a R^7 mohou znamenat stejné elektronegativní skupiny a R^6 a R^8 jiné negativní skupiny podle požadavků. R^6 a R^8 mohou spolu tvořit kruh. Příkladem takových skupin mohou být benzochinon a na jádře substituovaný benzochinon, jakož i imid kyseliny maleinové. Všechny skupiny R^5, R^6, R^7 a R^8 mohou znamenat stejné elektronegativní skupiny. Skupiny, jichž je možno užít zahrnují v sobě ty, které již byly uvedeny při vypočítávání dipolarofilních látek acetylenového typu. Jejich příkladem mohou být dikyanoethylen a nižší mono- a dialkoxykarbonylethyleny.

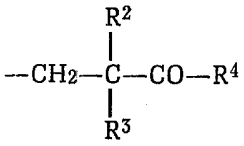
Jedna nebo více ze skupin R^5, R^6, R^7 a R^8 může být elektropozitivní.

Kyanosloučeniny, zvláště ty, které jsou aktivovány elektronegativními skupinami mohou působit jako dipolarofilní látky, obsahující kyanoskupiny. Příkladem těchto skupin může být kyanogen a nižší alkoxykarbonylkyanidy.

Uhlíkaté nukleofily

Pod tímto názvem se rozumí organické kyanidy, pyrroly a substituované pyrroly, například indoly a sloučeniny, které mohou být zdrojem stálých aniontů, jejichž podkladem je atom uhlíku, například acetyleny a sloučeniny, které obsahují β-diketonové skupiny, jako například estery kyseliny acetoctové a malonové, cyklohexan-1,3-diony, enaminy, inaminy nebo enoly.

Tyto skupiny mohou dát vznik cefalosporinovým sloučeninám, majícím v poloze 3 substituent, v němž je karbonylová skupina vázána na cefalosporinové jádro dvěma atomy uhlíku. Tyto sloučeniny mají tedy v poloze 3 skupinu obecného vzorce



kde

R^2 a R^3, které mohou být stejné nebo různé znamenají atom vodíku, kyanoskupinu, nižší alkyl, jako methyl nebo ethyl, fenyl, substituovaný atomem halogenu, nižším alkylem, nižším alkoxylem, nitroskupinou, aminoskupinou nebo nižší alkylaminoskupinou, nižší alkoxykarbonyl, mono- nebo diaryl(nižší alkoxy)karbonyl, nižší alkylkarbonyl, aryl (nižší alkyl) nebo cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku a

R^4 znamená atom vodíku, nižší alkyl jako methyl nebo ethyl, fenyl, fenyl substituovaný atomem halogenu, nižším alkylem, nižším alkoxylem, nitroskupinou, aminoskupinou nebo nižší alkylaminoskupinou, aryl-(nižší alkyl) nebo cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku.

Nukleofily obsahující síru

Příkladem nukleofilních skupin s obsahem síry mohou být thiomočovina a thiomočoviny, substituované skupinami alifatickými, aromatickými, arylalifatickými, allylcyklickými a heterocyklickými dithiokarbamáty, aromatické, alifatické a cyklické thioamidy,

například thioacetamid thiosemikarbazid, thiosírany, thioly, thiofenoly, thiokyseliny, například kyselina thiobenzoová nebo thiopikolinová a dithiokyselina.

Výhodnou skupinou jsou ty látky, které lze vyjádřit vzorcem

$$R^1—S(O)_nH$$

kde

R^1 znamená alifatickou skupinu, například nižší alkyl jako methyl, ethyl, n-propyl atd., alicyklickou skupinu, jako cyklohexyl, cyklopentyl apod., aromatickou skupinu, jako fenyl, naftyl apod., skupinu arylalifatickou, například benzylovou nebo skupinu heterocyklickou,

n znamená celé číslo 0, 1 nebo 2.

Zvláště výhodnou třídou těchto sloučenin jsou látky, které lze vyjádřit obecným vzorcem

$$R^6SH$$

kde

R^6 znamená alifatickou skupinu, například methyl, ethyl, n-propyl apod., arylalifatickou skupinu jako fenyl, substituovaný nižším alkylem, tj. benzyl, fenylethyl apod. nebo substituovaný fenyl, dále substituovaný nižším alkylem, alicyklické skupiny například cyklopentyl nebo cyklohexyl, aromatické skupiny jako fenyl nebo substituovaný fenyl nebo 5- až 6členný heterocyklický kruh obsahující alespoň jeden atom ze skupiny kyslík, dusík a síra, například triadiazolylové skupiny, zejména 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, diazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiatriazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl a pyrimidyl, nebo substituovanou heterocyklickou skupinou, včetně skupin, které jsou substituovány divalentními skupinami, čímž vzniká kondenzované jádro, například benzimidazolyl, benzoxazolyl, triazolopyridyl a purinyl.

Nukleofily obsahující kyslík

Příkladem těchto sloučenin může být voda, alkoholy, například alkanoyl jako methanol, ethanol, propanol a butanol a kyseliny, odvozené od nižších alkanů a alkenů.

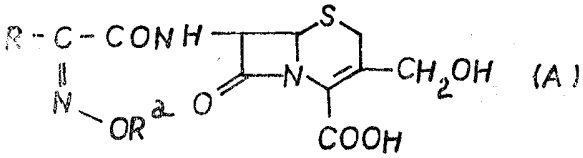
Termín „nukleofily obsahující kyslík" tedy zahrnuje sloučeniny obecného vzorce

$$R^tOH$$

kde

R^t znamená nižší alkyl, jako methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl atd., nižší alkenyl, například allyl, nižší alkinyl, například propinyl atd., nižší cykloalkyl, například cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, atd., (nižší cykloalkyl)-(nižší alkyl), například cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylethyl apod., aryl jako fenyl nebo naftyl, aryl(nižší alkyl), jako benzyl, heterocyklická skupina, nižším alkylem substituovaná heterocyklická skupina jako furfuryl nebo kterákoli z těchto skupin dále substituovaná například jednou nebo více nižšími alkoxylovými skupinami jako je methoxyl, ethoxyl apod., nižší alkylthioskupinou jako methylthio- nebo ethylthioskupinou apod., atomem halogenu, například chloru, bromu, jodu nebo fluoru, nižším alkylem jako methylem, ethylem apod., nitroskupinou, hydroxylem, acyloxylem, karboxylem, karbalkoxylem, nižším alkylkarbonylem, nižším alkylsulfonylem, nižším alkoxysulfonylem, aminoskupinou, nižším alkylaminoskupinou nebo acylaminoskupinou.

V případě, že nukleofilní skupinou s obsahem kyslíku je voda, získají se 3-hydroxymethylcefalosporin. Tyto sloučeniny lze vyjádřit obecným vzorcem A



kde

R a R^a znamenají totéž co svrchu.

Sloučeniny obecného vzorce A a jejich netoxické deriváty mají antibakteriální účinek a v zásadě mohou být metabolity sloučenin obecného vzorce II, v nichž B znamená atom síry a P znamená acetoxymethyl. Sloučeniny obecného vzorce A lze acylovat na deriváty, které obsahují skupiny 3-CH_2—O—CO—R^9 nebo 3-CH_2—O—CO—AR^{10} kde A znamená atom kyslíku, síry nebo skupinu NH, R^9 znamená methyl nebo organickou skupinu o atomové hmotnosti alespoň 16 a R^{10} znamená atom vodíku nebo R^9.

Skupina R^9CO— nebo R^{10}ACO— může být některou ze široké skupiny zbytků, které byly popsány v literatuře a obsahují až 20 atomů uhlíku. Skupina R^9 může tedy znamenat uhlovodíkový zbytek, který může být popřípadě substituován jedním nebo více atomy nebo jednou nebo několika skupinami. Skupiny R^9 je možno volit například ze skupin, které jsou dále uvedeny:

(i) C_nH_{2n+1}, kde **n** znamená celé číslo 1 až 7, například 2 až 4. Skupina může mít řetězec přímý nebo rozvětvený a je-li to žádoucí, může být přerušena atomem kyslíku nebo síry nebo iminoskupinou, nebo může být substituována kyanoskupinou, karboxylem, alkoxykarbonylem, hydroxylem, karboxykarbonylem, atomem halogenu, například chloru, bromu nebo jodu nebo aminoskupinou. Příkladem těchto skupin mohou být ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, terc.butyl, sek.butyl a 2-chlorethyl.

(ii) C_nH_{2n-1}, kde **n** znamená celé číslo 2 až 7. Skupina může mít přímý nebo rozvět-

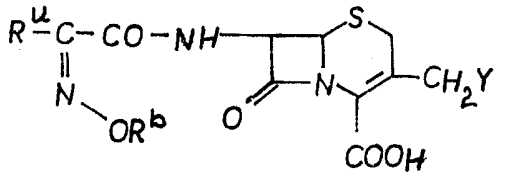
vený řetězec a je-li to žádoucí, může být přerušena atomem kyslíku nebo síry nebo iminoskupinou. Příkladem těchto skupin je vinyl nebo propenyl.

(iii) R^v, kde R^v znamená aryl, a to s uhlíkovým kruhem nebo heterocyklický, cykloalkyl, substituovaný aryl nebo substituovaný cykloalkyl. Příkladem těchto skupin může být fenyl, substituovaný fenyl jako hydroxyfenyl, chlorfenyl, fluorfenyl, tolyl, nitrofenyl, aminofenyl, methoxyfenyl nebo methylthiofenyl, dále trien-2-yl a trien-3-yl, pyridyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cyklopropyl, sydnon, naftyl, substituovaný naftyl jako 2-ethoxynaftyl.

(iv) $R^v(CH_2)_m$, kde R^v má svrchu uvedený význam a **m** znamená celé číslo 1 až 4. Příkladem těchto skupin může být methyl, ethyl nebo butyl, substituovaný různými skupinami R^v tak jak jsou uvedeny v odstavci (iii) například benzyl a příslušně substituované benzylové skupiny.

Důležitou skupinou cefalosporinových sloučenin jsou ty, které obsahují skupinu 3-CH_2Hal, kde Hal znamená atom chloru, bromu nebo jodu. Tyto sloučeniny jsou také velmi cennými meziprodukty při výrobě účinných cefalosporinových sloučenin.

Důležitou skupinou antibiotik, které je možno vyrobit způsobem podle vynálezu a které mají široké spektrum antibiotické účinnosti včetně účinnosti proti různým kmenům Haemphilus influenzae spolu se stabilitou k β-laktamáze, která je produkována různými gram-negativními mikroorganismy lze vyjádřit obecným vzorcem B

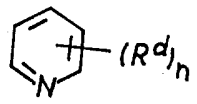


(B)

nebo jde o netoxické deriváty těchto sloučenin. Ve vzorci B znamená R^u fenyl, naftyl, thienyl, furyl, benzothienyl, benzofuryl nebo pyridyl nebo kteroukoli z těchto skupin, ještě dále substituovanou atomem halogenu, a to chloru, bromu, jodu nebo fluoru, hydroxyskupinou, nižší alkylem, nitroskupinou, aminoskupinou, nižší alkylaminoskupinou, di(nižší alkyl) aminoskupinou, nižším alkanoylem, nižší alkanoylamidoskupinou, nižším alkoxylem, nižší alkylthioskupinou nebo karbamoylem, R^b znamená nižší alkyl, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo aryl s uhlíkovým nebo heterocyklickým kruhem, nižší alkyl nebo kteroukoli z těchto skupin dále substituovanou hydroxylem, karboxylem, esterifikovaným karboxylem, amidoskupinou, kyanoskupinou, alkanoylem, aminoskupinou, substituovanou aminoskupinou, atomem halogenu nebo nižším alkoxylem. Skupina Y se volí ze souboru zahrnujícího

(a) acetoxyskupinu,

(b) zbytek nukleofilu obsahujícího dusík obecného vzorce



kde

R^d a **n** mají svrchu uvedený význam, v tomto případě je skupinou v poloze 4 sloučeniny obecného vzorce B skupina $—CO_2^-$;

(c) skupinu —SW, kde W znamená thiadiazolyl, s výhodou 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, diazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiatriazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, triazolopyridyl, purinyl, pyridyl nebo pyrimidyl;

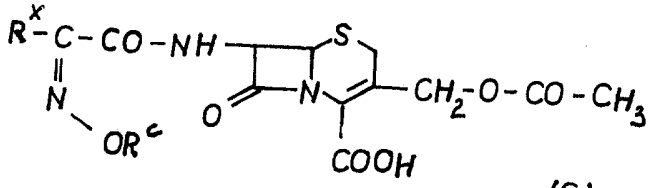
(d) nižší alkylthioskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku;

(e) skupinu —O—CO—R^9, kde R^9 znamená alkyl o 2 až 4 atomech uhlíku nebo alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku,

(f) skupinu —O—CO—NH—$(CH_2)_m$D, kde **m** znamená celé číslo 1 až 4 a D znamená atom chloru, bromu, jodu nebo fluoru a

(g) azidoskupinu.

Zvláště důležitou skupinou sloučenin obecného vzorce B vzhledem k šířce antibiotického spektra včetně účinnosti proti různým kmenům Pseudomonas pyocyanea jsou sloučeniny obecného vzorce C



(C)

kde

R^x znamená fenyl, naftyl, thienyl, furyl, benzothienyl nebo benzofuryl a

R^c znamená alkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, benzyl, fenylethyl, thienylmethyl nebo furylmethyl a

jakož i netoxické deriváty těchto sloučenin.

Důležitými sloučeninami, které spadají pod obecný vzorec C, jsou následující sloučeniny ve své syn-isomerní formě:

kyselina 3-acetoxymethyl-7β-(2-ethoxyimino-2-fenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylová,

kyselina 3-acetoxymethyl-7β-[2-t-butoxyimino-2-(2-thienyl)-acetamido]cef-3-em-4-karboxylová,

kyselina 3-acetoxymethyl-7β-[2-(2-thienyl)methoxyimino-2-(2-thienyl)acetamido]cef-3-em-4-karboxylová,

kyselina 3-acetoxymethyl-7β-[2-t-butoxyimino-2-(2-furyl)-acetamido]cef-3-em-4-karboxylová,

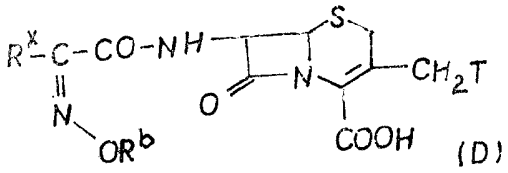
kyselina 3-acetoxymethyl-7β-[2-benzyloxyimino-2-(2-thienyl)-acetamido]cef-3-em-4-karboxylová,

kyselina 3-acetoxymethyl-7β-[2-t-butoxyimino-2-(1-naftyl)-acetamido]cef-3-em-4-karboxylová a

kyselina 3-acetoxymethyl-7β-[2-n-butoxyimino-2-(2-thienyl)-acetamido]cef-3-em-4-karboxylová,

zvláště ve formě svých sodných nebo draselných solí.

Důležitou skupinou sloučenin, které spadají pod obecný vzorec B vzhledem ke svému širokému antibiotickému spektru spolu s vysokou účinností proti různým kmenům Haemophilus influenzae jsou sloučeniny obecného vzorce D

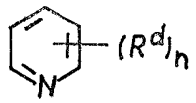


(D)

kde

R^x a R^b mají svrchu uvedený význam a

T znamená acetoxyskupinu, azidovou skupinu, zbytek nukleofilu obsahujícího dusík vzorce

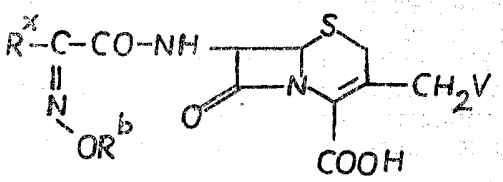


kde

R^d a **n** mají shora uvedený význam, nebo skupinu —O—CO—R^9, kde R^9 znamená alkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku nebo fenyl,

jakož i netoxické deriváty těchto sloučenin.

Další důležitou skupinou sloučenin spadajících pod obecný vzorec B s velkým absorpčním koeficientem při perorálním podání v pokusech na zvířeti a se širokým spektrem účinnosti jsou sloučeniny obecného vzorce E



(E)

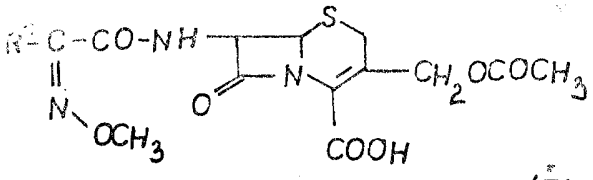
kde

R^x a R^b mají svrchu uvedený význam,

V znamená nižší alkylthioskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, alkanoyl o 2 až 4 atomech uhlíku nebo alkenoyl o 2 až 4 atomech uhlíku,

jakož i netoxické deriváty těchto sloučenin.

Další důležitou skupinou sloučenin, spadajících pod obecný vzorec B s vysokým stupněm účinnosti proti různým gram-pozitivním a gram-negativním mikroorganismům i s vysokou stabilitou vzhledem k účinku β-laktamáz produkovaných různými mikroorganismy jsou sloučeniny obecného vzorce F



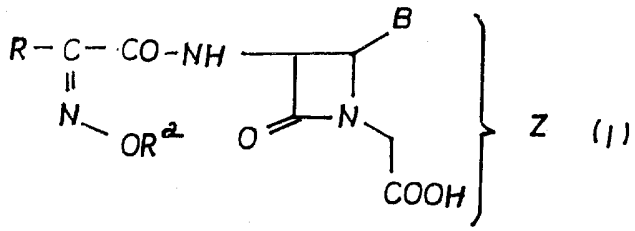
(F)

kde

R^x znamená totéž co svrchu ve vzorci C, jakož i netoxické deriváty těchto sloučenin.

Zvláště výhodnou sloučeninou obecného vzorce F je kyselina 3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylová ve formě svého syn-isomeru, zvláště jako sodná nebo draselná sůl.

Sloučeniny podle vynálezu lze připravit jakýmkoli vhodným způsobem. Podle jednoho z možných provedení způsobu podle vynálezu lze vyrobit sloučeniny obecného vzorce I



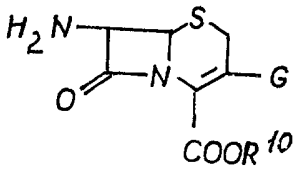
(I)

kde

R^x znamená totéž co svrchu ve vzorci C, jakož i netoxické deriváty těchto sloučenin.

Zvláště výhodnou sloučeninou obecného vzorce F je kyselina 3-acetoxymethyl-7β-[2-methoxyimino-2-fenylacetamido]cef-3-em-4-karboxylová ve formě svého syn-isomeru, zvláště jako sodná nebo draselná sůl.

Sloučeniny obecného vzorce I jakož i jejich netoxické farmaceuticky přijatelné soli a sulfoxidy se podle vynálezu vyrábějí tím, že se sloučenina obecného vzorce III



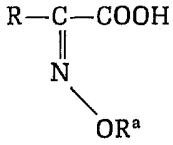
(III)

kde

G má výše uvedený význam a

R^{10} znamená atom vodíku nebo skupinu chránící karboxyskupinu,

nebo N-silylovaný derivát této sloučeniny nebo její adiční sůl s kyselinou, kondenzuje s acylačním prostředkem odpovídajícím kyselině obecného vzorce IV

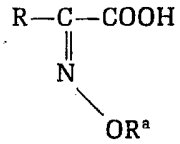


(IV)

kde

R a R^a mají svrchu uvedený význam a potom se popřípadě odstraní chránicí skupiny R^{10} na karboxyskupině a izoluje se výsledná sloučenina obecného vzorce I popřípadě po převedení na netoxickou farmaceuticky přijatelnou sůl nebo sulfoxid této sloučeniny, například reakcí s bází jako 2-ethylhexoátem sodným nebo draselným ve formě směsi isomerů s obsahem alespoň 75 procent, s výhodou alespoň 90 % nebo více syn-isomeru nebo s výhodou ve formě syn-isomeru prostého odpovídajícího anti-isomeru.

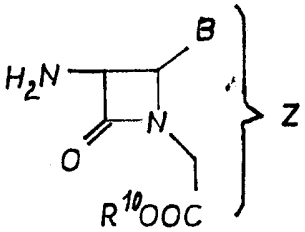
Obvykle je výhodné kondenzovat acylační činidlo odpovídající kyselině obecného vzorce VII



(VII)

kde

R a R^a mají svrchu uvedený význam, s aminosloučeninou obecného vzorce III



(III)

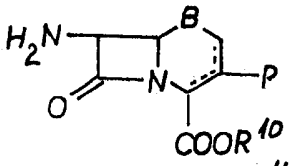
kde

Z a B mají shora uvedený význam a

R^{10} je atom vodíku nebo skupina chránící karboxyl, například zbytek alkoholu tvořícího ester, a to alifatického nebo arylalifatického, fenol, silanol, stannanol nebo kyselina,

přičemž kondenzace může být prováděna za přítomnosti kondenzačního činidla a může být v případě potřeby následována odstraněním skupiny R^{10}.

V případě výroby výhodných cefalosporinových sloučenin obecného vzorce II může mít aminosloučenina obecného vzorce III obecný vzorec VIII



(VIII)

kde

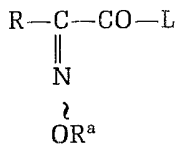
R^{10}, B a P mají svrchu uvedený význam. Lze rovněž užít derivátů těchto aminosloučenin, například jejich solí jako tosylátu.

Sloučeniny obecného vzorce I lze tedy vyrobit tak, že se jako acylačního činidla užije halogenidu kyseliny, zvláště chloridu nebo bromidu. Acylace se provádí při teplotách −50 až +50 °C s výhodou −2 až +30 stupňů Celsia. Acylační činidlo lze vyrobit tak, že se uvede v reakci kyselina obecného vzorce VII nebo její sůl s halogenačním činidlem, například s chloridem fosforečným, thionylchloridem nebo oxalylchloridem. Použití oxalylchloridu spolu se sodnou nebo draselnou solí kyseliny obecného vzorce VII je výhodné, protože za těchto podmínek je isomerace minimální. Acylaci lze provádět ve vodném i nevodném prostředí jako je směs vody a ketonu, například směs vody a acetonu, esteru jako je ethylacetát, amidu, jako dimethylacetamid, nebo nitrilu jako acetonitril nebo směsi těchto rozpouštědel.

Acylace s halogenidem kyseliny se provádí s výhodou za přítomnosti činidla, které váže kyselinu, například terciárního aminu jako triethylaminu nebo dimethylanilinu, anorganické zásady jako uhličitanu vápenatého nebo hydrogenuhličitanu sodného nebo oxiranu, čímž se váže halogenovodík, který se uvolní v acylační reakci. Oxiranem je s výhodou nižší 1,2-alkylenoxid, například ethylenoxid nebo propylenoxid.

V případě, že se užije kyseliny obecného vzorce VII ve volné formě, jsou vhodnými kondenzačními činidly pro výrobu sloučenin podle vynálezu karbodiimidy, jako N,N'-diethyl-, dipropyl- nebo diisopropylkarbodiimid, N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, nebo N-ethyl-N'-γ-dimethylaminopropylkarbodiimid. Vhodnou karbonylovou sloučeninou je například karbonyldiimidazol nebo jeho isoxazoliniová sůl, například N-ethyl-5-fenylisoxazolinium-3'-sulfonát a N-terc.butyl-5-methylisoxazoliniumperchlorát. Kondenzační reakce se s výhodou provádí v bezvodém reakčním prostředí, například v methylenchloridu, dimethylformamidu nebo acetonitrilu, protože v tomto případě lze daleko lépe ovládat reakční podmínky, například teplotu.

Acylaci lze provádět rovněž při použití jiných derivátů kyseliny, které jsou schopné tvořit amidy, jako je například symetrický anhydrid nebo smíšený anhydrid například s pivalovou kyselinou nebo s halogenmravenčanem, například nižším alkylhalogenmravenčanem. Smíšený nebo symetrický anhydrid může být vytvořen in situ. Smíšený anhydrid lze například vytvořit při použití N-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolinu. Smíšené anhydridy lze rovněž vytvořit při použití kyselin fosforečných, například kyseliny fosforečné nebo fosforité, kyseliny sírové nebo alifatických a aromatických sulfonových kyselin, například kyseliny toluensulfonové. Dalším výhodným acylačním činidlem je aktivovaný ester, například sloučenina obecného vzorce IX

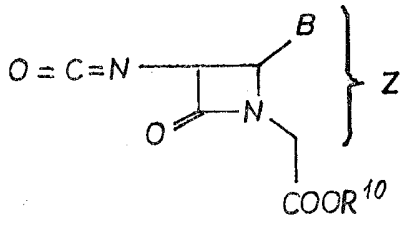


(IX)

kde

L znamená například azid, oxysukcinimid, oxybenztriazol, pentachlorfenoxyskupina nebo p-nitrofenoxyskupina.

Sloučeniny obecného vzorce I lze vyrobit rovněž ze sloučenin obecného vzorce V



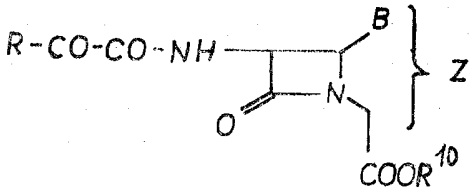
(V)

kde

B, Z a R^{10} mají svrchu uvedený význam, až na to, že R^{10} nemůže znamenat atom vodíku, tak, že se tato sloučenina uvede v reakci s kyselinou obecného vzorce VII nebo s prekursorem této kyseliny, načež se odstraní skupina R^{10}, jak bylo již uvedeno například v belgickém patentu č. 760 494.

Reakce sloučeniny obecného vzorce III nebo V může být prováděna v jednom stupni, takže dalšími reakcemi, které je nutno provést, jsou již jenom odstranění ochranných skupin a čištění.

Je-li to žádoucí, je možno nejprve vyrobit sloučeninu obecného vzorce X

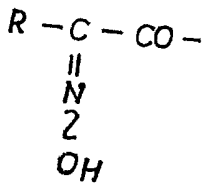


(X)

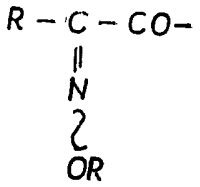
kde

R, R^{10}, B a Z znamenají totéž co svrchu načež se provede reakce sloučeniny vzorce X se sloučeninou $R^aO—NH_2$, kde R^a má svrchu uvedený význam, a dodatečně se v případě potřeby odstraní skupina R^{10}. Reakční produkt lze izolovat tak, že se získá žádaný syn-isomer před odstraněním nebo po odstranění skupiny R^{10}.

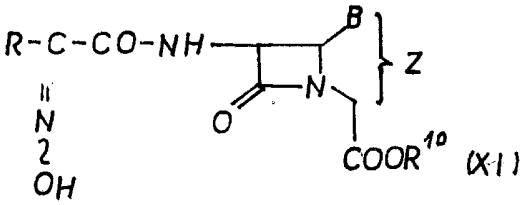
Vhodným prekursorem žádané skupiny



je odpovídající 2-hydroxyiminoacylová skupina vzorce



protože tyto skupiny lze snadno převést na žádanou skupinu etherifikací. Sloučeniny obecného vzorce I lze tedy vyrobit reakcí sloučeniny obecného vzorce XI



kde

R, R^{10}, B a Z mají svrchu uvedený význam, s etherifikačním činidlem, které slouží k zavedení skupiny R^a, načež se v případě potřeby provede kterákoli z reakcí D (ii) až (viii), které byly svrchu popsány a sloučenina vzorce I se oddělí po rozdělení na isomery, je-li to nutné.

Etherifikačním činidlem může být například organický halogenid nebo síran, popřípadě sulfonát, jako tosylát. Dalšími etherifikačními činidly mohou být diazoalkany, jako diazomethan nebo diazomethan, alkylfluorsulfonáty jako methylfluorsulfonát a alkyloxoniumtetrafluorboritany jako triethyloxoniumtetrafluorborát a difenyloxoniumbromid. Etherifikace při použití diazosloučenin, fluorsulfonanů nebo tetrafluoroboritanů mohou vyžadovat ještě pomocné činidlo, například Lewisovu kyselinu, například BF_3.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R znamená aktivační skupinu jako kyanoskupinu nebo 2- nebo 4-pyridyl lze vyrobit nitrozací a etherifikací výsledného oximu. Je možno podrobit nitrozaci sloučeninu, která obsahuje acylamidovou skupinu

$$R—CH_2CONH—$$

nebo

$$R—\underset{\underset{COOH}{|}}{CH}—CO—NH—$$

například použitím kyseliny dusité, kterou lze vyrobit přímo v reakční směsi reakcí z dusitanu alkalického kovu se slabou kyselinou, například s kyselinou octovou, dále je možno použít nitrosylchlorid nebo organické nitrozační činidlo, například alkyldusitan, cykloalkyldusitan nebo arylalkyldusitan. V případě nitrozace sloučeniny, která obsahuje skupinu

$$R—\underset{\underset{COOH}{|}}{CH}—CO—NH—$$

dojde k dekarboxylaci. Po nitrozaci nebo etherifikaci lze provést v případě potřeby rozdělení produktu na syn-isomer a anti-isomer.

Je-li to žádoucí, lze provést záměnu skupiny P za jinou výhodnější skupinu po acylaci 7-aminosloučeniny nebo 7-isokyanátové sloučeniny. Zvláště v případě, že P znamená skupinu

$$—CH_2Y$$

kde

Y má svrchu uvedený význam,

lze zavést skupinu Y způsobem v literatuře popsaným. Sloučeniny, v nichž Y znamená atom halogenu, etherickou skupinu, nebo thioetherickou skupinu, lze vyrobit způsobem popsaným v belgických patentech čís. 719 711, 719 710, 734 532 a 734 533. Sloučeniny, v nichž Y znamená zbytek nukleofilu lze rovněž vyrobit reakcí 3-acetoxymethylcefalosporinové kyseliny s nukleofilem, například s pyridinem nebo jiným terciárním aminem, jak bylo popsáno v britské přihlášce č. 912 541; dále se síru a atom dusíku obsahujícím nebo anorganickým nukleofilem, jak bylo popsáno v britském patentu číslo 1 059 562, 1 101 423 a 1 206 305 jakož i v britském patentu č. 1 012 943; nebo s dusík obsahujícím nukleofilem, jak bylo popsáno v britských patentech č. 1 030 630, 1 082 943 a 1 082 962.

Sloučeniny, v nichž Y znamená derivát zbytku nukleofilu, například aminoskupinu nebo acylamidovou skupinu, odvozenou od azidoskupiny lze vyrobit způsobem popsaným v britských patentech číslo 1 057 883 a 1 211 694. Tyto patenty dále popisují reakci sloučenin, v nichž Y znamená azidoskupinu s dipolarofilní sloučeninou. Sloučeniny podle vynálezu, v nichž Y znamená zbytek nukleofilu, lze vyrobit rovněž reakcí 3-halogenmethylcefalosporinu s kterýmkoli z výše uvedených nukleofilů, například způsobem popsaným v belgickém patentu č. 719 711. V

případě, že Y znamená hydroxylovou skupinu, lze sloučeniny vyrobit způsobem podle britského patentu č. 1 121 308.

Sloučeniny, obsahující v poloze 3 vinylovou nebo substituovanou vinylovou skupinu lze vyrobit způsobem podle belgického patentu č. 761 897.

V případě, že Y znamená atom halogenu, například chlor, brom nebo jod, lze vyrobit výchozí cef-3-emové sloučeniny halogenací esteru 1β-oxidu kyseliny 7β-acylamido-3-methylcef-3-em-4-karboxylové s následnou redukcí 1β-oxidové skupiny tak, jak to bylo popsáno v belgickém patentu č. 755 256.

Odpovídající cef-2-emové sloučeniny lze vyrobit způsobem podle zveřejněné nizozemské patentové přihlášky č. 6 902 013 reakcí cef-2-em-3-methylované sloučeniny s N-bromosukcinimidem, čímž se získá cef-2--em-3-brommethylovaná sloučenina.

V případě, že Y znamená atom vodíku, lze vyrobit tyto sloučeniny podle britského patentu č. 957 569 nebo z penicilinu způsobem popsaným v US patentu č. 3 275 626 a belgických patentech č. 747 119 a 747 120.

Cefalosporinové sloučeniny, obsahující v poloze 3 acyloxymethylovou skupinu lze vyrobit jakýmkoli vhodným způsobem, například z cefalosporinu, který obsahuje v poloze 3 skupinu $—CH_2Y$, v níž Y = OH nebo zbytek kyseliny HY o pKa ne vyšším než 4,0 a s výhodou nižším než 3,5, ve vodě při 25 stupních Celsia.

Skupina Y může znamenat atom chloru, bromu nebo jodu, formyloxyl nebo acetoxyl, obsahující alespoň jeden substituent, který vázže elektron na α-uhlíkovém atomu nebo na benzyloxyskupině, substituované na jádře, přičemž substituentem na jádře je opět substituent, který váže alespoň jeden elektron, tak jak byly popsány v britském patentu č. 1 241 657, a reakce, která odstraňuje nukleofilní skupinu k zavedení žádaného substituentu, může být prováděna způsobem podle výše zmíněné britské přihlášky číslo 1 241 657.

V případě, že Y znamená hydroxyskupinu, lze vyrobit žádaný 3-acyloxymethylcefalosporin acylací způsobem podle britského patentu č. 1 141 293, ve stejném spise je rovněž popsán způsob výroby Δ^3-cefalosporinu, který rovněž obsahuje acyloxymethyl v poloze 3 z 3-hydroxymethylového analogu, a to tak, že se na karboxyskupinu v poloze 4 naváže arylalkylová skupina, pak se acyluje 3-hydroxymethylová skupina takto chráněné sloučeniny a nakonec se odstraní ochranná arylalkylová skupina.

Acylace se provádí jakýmkoli vhodným způsobem, například chloridem kyseliny, anhydridem kyseliny nebo smíšeným anhydridem jako acylačním činidlem, a to s výhodou za přítomnosti činidla, které váže kyselinu, například organické zásady jako pyridinu nebo nižšího alkylenoxidu jako ethylenoxidu nebo propylenoxidu, přičemž tato reakce se s výhodou provádí v inertním bezvodém rozpouštědle, například v methylenchloridu. Acylaci je možno provádět rovněž ve směsi vody, acetonu a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Výhodným acylačním činidlem je chlorid kyseliny.

Acylační reakci je nutno provést co nejrychleji, protože jinak může dojít za podmínek, vhodných pro acylaci i k vytvoření Δ^2-derivátu, zvláště tehdy, je-li zaváděn aryloxyl do methylenové skupiny v poloze 3, která není vázána přímo na atom jádra.

Sloučeniny obecného vzorce III mohou být užity ve formě esteru, sloučeniny vzorce V již mají esterickou formu. Rovněž lze užít volnou aminokyselinu nebo adiční sůl volné aminokyseliny nebo její ester. Ze solí, které je možno užít, uvádíme adiční soli s kyselinou solnou, bromovodíkovou, sírovou, a methansulfonovou.

Estery mohou být tvořeny s alkoholem, fenolem, silanolem nebo stannanolem o až 20 atomech uhlíku, protože tyto skupiny lze velmi snadno opět odloučit v pozdějším stadiu reakce.

Esterifikující skupina, která má substituovat 4-karboxylovou skupinu ve sloučeninách vzorce III, V a X je s výhodou tvořena alkoholem, alifatickým nebo arylalifatickým substituovaným fenolem, silanolem, stannanolem nebo kyselinou, protože tyto skupiny lze snadno odloučit v pozdějším reakčním stupni.

Vhodnými estery jsou tedy sloučeniny, které obsahují jako esterickou skupinu skupinu volenou z následujícího seznamu sloučenin, je však možno užít ještě dalších esterických skupin.

i) Skupina $—COOCR^fR^gR^h$, kde alespoň jeden ze symbolů R^f, R^g a R^b je donorem elektronů, například p-methoxyfenyl, 2,4,6-trimethylfenyl, 9-anthryl, methoxyl, acetoxyl nebo fur-2-yl. Zbylé symboly R^f, R^g a R^h mohou znamenat atom vodíku nebo organické skupiny. Vhodnými esterickými skupinami tohoto typu jsou p-methoxybenzyloxykarbonyl a 2,4,6-trimethylbenzyloxykarbonyl.

ii) Skupina $—COOCR^fR^gR^b$, kde alespoň jeden ze symbolů R^f, R^g a R^h je příjemcem elektronu, například benzoyl, p-nitrofenyl, 4-pyridyl, trichlormethyl, tribrommethyl, jodmethyl, kyanomethyl, ethoxykarbonylmethyl, arylsulfonylmethyl, 2-dimethylsulfoniumethyl, o-nitrofenyl nebo kyanoskupinu. Zbylé symboly R^f, R^g a R^h mohou znamenat atom vodíku nebo organickou skupinu. Vhodnými estery tohoto typu jsou benzoylmethoxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, 4-pyridylmethoxykarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl a 2,2,2-tribromethoxykarbonyl.

iii) Skupina $—COOCR^fR^gR^h$, kde alespoň dvě ze skupin R^f, R^g a R^h znamenají uhlovodíkový zbytek, například methyl, ethyl nebo aryl jako fenyl a zbylé symboly R^f, R^g a R^h mohou znamenat rovněž uhlovodíkový

zbytek nebo atom vodíku. Vhodnými estery tohoto typu jsou terc.butyloxykarbonyl, terc.amyloxykarbonyl, difenylmethoxykarbonyl a trifenylmethoxykarbonyl.

(iv) Skupina —COOR^{i}, kde R^{i} znamená adamantyl, 2-benzyloxyfenyl, 4-methylthiofenyl, tetrahydrofur-2-yl nebo tetrahydropyran-2-yl.

(v) Silyloxykarbonylové skupiny, získané reakcí karboxylové skupiny s derivátem silanolu. Derivátem silanolu je s výhodou halogensilan nebo silazan o vzorci

$R_3^{11}SiD$;
$R_2^{11}SiD_2$;
$R_3^{11}SiNR_2^{11}$;
$R_3^{11}SiNHSiR_3^{11}$;
$R_3^{11}SiNHCOR^{11}$;
$R_3^{11}Si—NR_2^{11}$;
$R_3^{11}Si—NH—SiR_3^{11}$;
$R_3^{11}Si—NH—COR^{11}$;
$R_3^{11}Si—NH—CO—NH—SiR_3^{11}$;
$R^{11}NH—CO—NR^{11}—SiR_3^{11}$ nebo
$R^{11}C(OSiR_3^{11})$;
$NSiR_3^{11}$,

kde

D znamená atom halogenu

a skupiny R^{11}, které mohou být stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo alkyl, například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, aryl jako fenyl, arylalkyl jako benzyl.

Výhodnými deriváty silanolů jsou silylchloridy, například dimethylchlorsilan a trimethylchlorsilan.

Karboxylové skupiny mohou být regenerovány z esteru jakýmkoli běžným způsobem, například hydrolýzou, katalyzovanou použitím kyseliny nebo zásady nebo hydrolýzou enzymatickou. Může se však stát, že vodné roztoky jsou pro tyto sloučeniny špatnými rozpouštědly a že z tohoto důvodu dochází k izomeraci, přestavbám v molekule, postranním reakcím a rozkladu, takže je nutno užít zvláštních způsobů.

Vhodným způsobem deesterifikace svrchu uvedených sloučenin je

1) Reakce s Lewisovými kyselinami

Vhodnými kyselinami tohoto typu jsou kyselina trifluoroctová, mravenčí, solná a octová, bromid zinečnatý v benzenu a ve vodných roztocích nebo suspenze sloučenin trojmocné mědi. Reakce s kyselinami může být usnadněna přidáním nukleofilu, například anisolu.

2) Redukce

Vhodnými systémy pro provádění redukce jsou směs zinku a kyseliny octové, zinku a kyseliny mravenčí, zinku a nižšího alkoholu, zinku a pyridinu, aktivní uhlí s vázaným paládiem a vodíkem, jakož i směs sodíku a kapalného amoniaku.

3) Účinek nukleofilů

Vhodnými nukleofily jsou ty, které obsahují nukleofilní atom kyslíku nebo síry, například alkoholy, merkaptany a voda.

4) Oxidační metody, například ty, které v sobě zahrnují použití peroxidu vodíku a kyseliny octové.

5) Ozáření

V případě, že produktem reakce jsou sloučeniny, v nichž B znamená >S→O a je nutné získat sloučeninu, v níž B znamená >S, je možno provést přeměnu na sirník, například redukcí odpovídající acyloxysulfoniové nebo alkyloxysulfoniové soli, která se připraví přímo v reakční směsi působením například acetylchloridu v případě, že má být připravena acetoxysulfoniová sůl, redukce se provede například dithioničitanem sodným nebo jodidovým iontem, například roztokem jodidu draselného v rozpouštědle, které je mísitelné s vodou, například kyselině octové, tetrahydrofuranu, dioxanu, dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu. Reakci lze provádět při teplotě —20 až +50 stupňů Celsia.

Redukci 1-sulfinylové skupiny lze provést rovněž chloridem nebo bromidem fosforitým v rozpouštědle jako je methylenchlorid, dimethylformamid nebo tetrahydrofuran, s výhodou při teplotě —20 až +50 °C.

V případě, že výslednou sloučeninou je 4-ester cef-2-emu, je možno získat žádanou cef-3-emovou sloučeninu působením zásady.

Kyselina vzorce IV, která je acylačním činidlem, může být vyrobena reakcí glyoxylové kyseliny vzorce

R—CO—COOH

kde

R má svrchu uvedený význam,

nebo jejího esteru se sloučeninou typu

$R^{a}O—NH_2$,

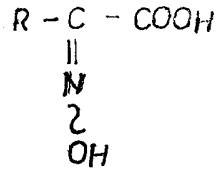
kde

R^{a} má svrchu uvedený význam.

Výsledná kyselina nebo ester se pak popřípadě rozdělí na jednotlivé isomery krystalizací, chromatografií nebo destilací s následnou hydrolýzou esteru, je-li to nutné.

Zvláště v případě esterů kyseliny 2-alkoxyiminoaryloctové, tzn., těch esterů kyseliny vzorce IV, kde R znamená arylovou skupinu s uhlíkovým nebo heterocyklickým kruhem a R^{a} znamená alkyl lze provést oddělení obou isomerů selektivní hydrolýzou esteru, protože anti-isomer lze rychleji zmýdelnit a tedy lépe odstranit ve formě volné kyseliny, takže ve směsi zbývá čištěný syn-ester. Oddělený syn-isomer ve formě esteru lze pak kdykoli převést na odpovídající acylační činidlo.

Kyselina vzorce IV může být rovněž připravena O-alkylací nebo O-arylamí, přičemž reakce je typu, při kterém se použije sloučeniny vzorce



například 2-hydroxyiminokyseliny, výhodnější je užití esteru této kyseliny. Reakci je možno provádět působením organického halogenidu, síranu nebo sulfonanu, například sloučeniny vzorce R^aJ, kde R^a má svrchu uvedený význam a J znamená atom halogenu, síranovou nebo sulfonanovou skupinu jako tosylát. 2-Hydroxyiminokyselina nebo její ester je rovněž možno uvést v reakci s diazoalkanem, například diazomethanem, alkylfluorsulfonanem, například methylfluorsulfonanem, alkyloxoniumtetrafluorboritanem, například trialkyloxoniumtetrafluoroboritanem jako trimethyloxoniumtetrafluorboritanem, čímž vzniká žádaná alkoxyiminokyselina vzorce VII nebo její ester, nebo reakcí s difenyljodoniumbromidem za vzniku žádané fenoxyiminokyseliny vzorce VII.

Tyto reakce s diazosloučeninami, fluorsulfonanem nebo tetrafluorboritanem mohou vyžadovat pomocnou přísadu, například Lewisovu kyselinu BF_3.

Při převádění kyseliny vzorce IV na acylační činidlo je nutno uvést, že jakákoli aminoskupina, přítomná v substituentu R nebo R^a by měla být chráněna, aby nedocházelo k nežádoucím postranním reakcím, podobná ochrana aminoskupin je žádoucí také v případě, že se acylační činidlo uvádí v reakci se sloučeninami vzorce III nebo V.

Syn-isomer a anti-isomer mohou být od sebe rozlišeny vhodným způsobem, například ultrafialovým absorpčním spektrem, tenkovrstvou nebo papírovou chromatografií nebo nukleární magnetickou resonancí. Sloučenina obecného vzorce I v roztoku dimethylsulfoxidu-d_6 má například dublet pro amid NH při nižším poli v případě syn-isomeru nebo v případě anti-isomeru. Tyto faktory mohou být užity i pro monitorní reakce.

Antibakteriální sloučeniny podle vynálezu lze včlenit do přípravků pro podávání jakýmkoli vhodným způsobem analogicky se způsoby podání ostatních antibiotik a do oboru vynálezu tedy spadají i farmaceutické přípravky, které mají jako účinnou složku sloučeniny vzorce I nebo jejich netoxické deriváty, například jejich soli. Tyto přípravky jsou vhodné pro použití v lidském i veterinárním lékařství. Účinných látek se v těchto přípravcích užije obvykle spolu s farmaceutickým nosičem.

Sloučeniny podle vynálezu lze včleňovat do injekčních přípravků do ampulí nebo do větších nádob s přidáním konzervační látky. Tyto přípravky mohou mít formu suspenze, roztoku, emulze v kapalině olejovitého nebo vodného typu a mohou obsahovat pomocné látky, například látky napomáhající vzniku suspenze, stabilizační činidla a/nebo dispergační činidla. Účinná látka může mít také formu prášku a těsně před přípravou se smísí s vhodným kapalným nosičem, například se sterilní bezpyrrogenní vodou.

Přípravky mohou být také ve formě, vhodné ke vstřebávání v zažívacím ústrojí. Tablety a kapsle pro perorální podání mohou mít formu jednotkových dávek a mohou obsahovat další pomocné látky, například pojidla, jako sirupy, akaciovou pryž, želatinu, sorbitol, tragantovou pryž nebo polyvinylpyrrolidon, dále mohou obsahovat plnidla, jako laktózu, cukry, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, mazadla jako stearan hořečnatý, mastek, polyethylenglykol, kysličník křemičitý, popřípadě bramborový škrob, jakož i přijatelná smáčedla jako laurinsulfát sodný. Tablety mohou být povlékány známým způsobem. Kapalné přípravky pro perorální podání mohou mít formu suspenze ve vodě nebo v oleji, roztoků, emulží, sirupů, elixírů apod. nebo mohou být dodávány ve formě prášku k rekonstituci ve vodě nebo v jiném kapalném nosiči těsně před použitím. Tyto přípravky mohou obsahovat obvykle pomocné přísady jako činidla napomáhající vzniku suspenze, například sorbitolový sirup, methylcelulózu, sirup, sestávající ze směsi glukózy a třtinového cukru, želatinu, hydroxyethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, gel stearanu hlinitého nebo hydrogenované poživatelné tuky, emulgační činidla, například lecitin, monooleát sorbitanu nebo akáciovou pryž. V přípravcích je možno užít i kapalin nevodné povahy, například poživatelných olejů jako mandlového oleje, kokosového oleje, esterů olejů, propylenglykolu, popřípadě ethylalkoholu, konzervačního činidla, například methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoátu nebo sorbinové kyseliny. Čípky sestávají z obvyklého základu, například kakaového másla nebo jiných triglyceridů.

Lze vyrobit i přípravky, vhodné pro absorpci sliznicí nosu, nosohltanu nebo bronchiální sliznicí; tyto přípravky mají formu prášku nebo aerosolu a užívají se jako inhalační prostředky, spraye, longety apod. V případě, že je nutno přípravku použít k léčbě očních nebo ušních onemocnění, lze vyrobit přípravky formou kapslí v kapalné nebo polotuhé formě nebo ve formě kapek. Pro aplikaci na kůži může přípravek mít formu masti, krému, prášku, pasty v hydrofóbním nebo v hydrofilním základu.

Při použití ve veterinárním lékařství lze vyrobit přípravky například jako intramammarní přípravky, a to buď s rychlým nebo pomalým uvolňováním účinné látky.

Přípravky obsahují alespoň 0,1 %, s výhodou 10 až 60 % účinné sloučeniny v závislosti na způsobu podání. V případě, že

přípravek je složen z jednotlivých dávek, obsahuje každá dávka s výhodou 50 až 500 miligramů účinné složky. Dávkování pro dospělé se pohybuje v rozmezí 100 až 3 000 miligramů, například 1 500 mg denně, v závislosti na cestě podání a na častosti podávání.

Sloučeniny podle vynálezu lze podávat i spolu s dalšími léčebnými látkami, například antibiotiky jako jinými cefalosporiny, peniciliny nebo tetracykliny.

Vynález bude osvětlen řadou následujících příkladů.

Příprava 1

Kyseliny 2-methoxyiminofenyloctové ve formě syn-isomeru a anti-isomeru

K roztoku 5 g sodíku ve 100 ml benzvodého methanolu se přidá roztok 15 g O-methylhydroxylaminu ve formě hydrochloridu ve 100 ml bezvodého methanolu tak dlouho, až je roztok neutrální vzhledem k fenolftaleinu. Vysrážený chlorid sodný se odstraní filtrací a filtrát se přidá k roztoku 25 g fenylglyoxylové kyseliny ve 100 ml bezvodého methanolu. Roztok se zahřívá se zpětným chladičem 2 hodiny, pak se zchladí a odpaří na olejovitý zbytek, který se rozpustí ve 200 ml etheru, znovu zfiltruje a odpaří na 32,9 g olejovité kapaliny, která po překrystalování z petroletheru o teplotě varu 60 až 80 °C vede k získání 19,61 g bílé látky a 3,9 g olejovité kapaliny.

17,8 g pevné látky a 3,9 g olejovité kapaliny bylo smíseno na 21,7 g výsledného materiálu a methylováno roztokem diazomethanu v etheru, čímž se získá olej v množství 24,2 g. Čištěním na 600 g silikagelu se získá syn-methyl-2-methoxyiminofenylacetát ve formě olejovité kapaliny, v množství 13,6 g, ve výtěžku 55 % λ_{max} (ethanol, dále EtOH) 259 nm (ε 10,400) a anti-methyl-2-methoxyiminofenylacetát, jako pomalejší složka ve formě 8,7 g pevné látky ve výtěžku 35 %, při teplotě tání 54 °C, λ_{max} (EtOH) 251 nm (ε 7 260).

8,7 g methyl-2-methoxyiminofenylacetátu ve formě anti-isomeru se rozpustí ve 100 mililitrech methanolu a přidá se 22 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného. Roztok se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu, načež se pH upraví na hodnotu 7 2 N roztokem kyseliny solné, methanol se odstraní odpařením, přidá se 150 ml vody a roztok se okyselí na pH 1,5 2 N roztokem kyseliny solné. Směs se extrahuje třikrát 100 ml ethylacetátu, organické extrakty se slijí, zbaví vody a odpaří, čímž se získá 6,74 g pevné látky, z níž se po překrystalování z petroletheru o teplotě varu 60 až 80 °C a z benzenu získá 4,84 g anti-2-methoxyiminofenyloctové kyseliny o teplotě tání 103 až 104 °C λ_{max} (EtOH) 248 nm (ε 7 010), τ ($CDCl_3$) hodnoty ukazují 2,64 (Ph), 5,92 (CH_3).

Methyl-2-methoxyiminofenylacetát ve formě syn-isomeru v množství 13,6 g se hydrolyzuje podobným způsobem, avšak směs, určená k hydrolýze se míchá 40 hodin při teplotě místnosti. Získá se 11,13 g pevné bílé látky, která se překrystaluje ze směsi petroletheru o teplotě varu 60 až 80 °C a z benzenu, čímž se získá 10,02 g kyseliny syn-2-methoxyiminofenyloctové ve formě pevné bílé látky o teplotě tání 96 až 97 °C, λ_{max} (EtOH) 255 nm, (ε 13 200), τ ($CDCl_3$) hodnoty ukazují 2,2 až 2,8 (Ph), 5,92 (CH_3).

Příprava 2

Kyselina 2-methoxyimino-(thien-2-yl)-octová ve formě syn- a anti-isomeru

5,85 g roztoku methoxyaminu ve formě hydrochloridu v 60 ml bezvodého methanolu se neutralizuje roztokem methoxidu v methanolu, který se vyrobí uvedením 2,5 g sodíku do 50 ml bezvodého methanolu. Vysrážený chlorid sodný se odstraní filtrací a filtrát se přidá k roztoku 10 g kyseliny thien-2-yl-glyoxylové v 60 ml bezvodého methanolu. Výsledný roztok se zahřívá se zpětným chladičem 1 hodinu, zchladí se a odpaří na olejovitý zbytek. Přidá se 100 ml etheru, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří na 13,06 g olejovitého zbytku. 12,5 g tohoto zbytku se rozpustí v 50 ml etheru a přidává se etherický roztok diazomethanu tak dlouho, až se získá stálé žluté zbarvení. Přebytek diazomethanu se odstraní tak, že se roztok nechá stát na slunci 1 hodinu. Odpařením tohoto roztoku se získá 13,2 g olejovitého zbytku.

10,33 g tohoto zbytku se čistí preparativní chromatografií na deskách kysličníku křemičitého (Kieselgel $PF_{254+366}$), jako vyvíjecí soustavy se užije třikrát 75% petroletheru o teplotě varu 60 až 80 °C v benzenu, čímž se získá

a) methyl-2-methoxyimino-2-(thienyl-2-yl)-acetát ve formě syn-isomeru (3,44 g, 27 %), λ_{max} (EtOH) 290 nm (ε 11 250), λ_{inf} 271 nm (ε 5 400) ν_{max} ($CHBr_3$) 1 738 a 1 230 cm^{-1} (CO_2Me). τ ukazuje na ($CDCl_3$) tj. 6,06 (s, CO_2CH_3), 5,78 (s, OCH_3).

b) methyl-2-methoxyimino-2-(thien-2-yl)-acetát ve formě anti-isomeru (1,21 g, 9,5%), λ_{max} (EtOH) 221 a 288 nm (ε 5 020 a 11 000). ν_{max} ($CHBr_3$) 1 732 a 1 212 cm^{-1} (CO_2Me), τ ($CDCl_3$) hodnoty ukazují 6,06 (s, Co_2Me), 6,00 (s, OCH_3) a další frakce, které byly směsí isomerů.

8,27 ml 2 N hydroxidu sodného se přidá k roztoku 3,28 g methyl-2-methoxyimino-2-(thien-2-yl)acetátu ve formě syn-isomeru v 50 ml methanolu a takto získaný roztok se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Přidá se 20 ml vody a roztok se odpaří k odstranění methanolu, načež se promyje ethylacetátem. PH roztoku v 50 ml ethylacetátu se sníží na 2 působením 2 N roztoku kyseliny solné. Roztok se rozdělí na dvě vrstvy, které se

oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se slijí a odpaří na 2,58 g bílé pevné látky, která se nechá překrystalovat z cyklohexanu, čímž se získá 2,23 g syn-isomeru kyseliny 2-methoxyimino-(thien-2-yl)octové ve výtěžku 73 % o teplotě tání 105,5 °C, λ_{max} (EtOH) 289 nm (ε 10 100), λ_{inf} 262 a 271 nm. (ε 7 750 a 8 150), τ ($CDCl_3$) hodnoty ukazují 0,32 (OH) a 5,92 (OCH_3).

Obdobnou hydrolýzou anti-methylesteru se získá anti-isomer kyseliny 2-methoxyimino-(thien-2-yl)octové ve formě anti-isomeru (0,85 g), λ_{max} (EtOH) 286 až 287 nm (ε 10 200), τ ($CHCl_3$) hodnoty ukazují 1,31 (OH) a 5,73 (OCH_3).

Příprava 3

Kyselina syn-p-butoxyiminothien-2-yl-octová

Roztok 6,2 g kyseliny thien-2-yl-glyoxylové a 3,36 g hydrogenuhličitanu sodného ve 100 ml vody se po kapkách přidá za stálého míchání k roztoku terc.butoxyaminu ve formě hydrochloridu v množství 5,65 g a 3,78 g hydrogenuhličitanu sodného ve 100 ml vody při teplotě 0 až 5 °C a směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Směs se pak okyselí 2 N kyselinou solnou na pH 2,0 a extrahuje se ethylacetátem. Slité extrakty se promyjí vodou, zbaví vody a koncentrují na 9,75 g pevné látky. Překrystalováním z petroletheru o teplotě varu 60 až 80 °C se získá 4,0 g výsledného produktu ve výtěžku 44 %, teplota tání 106 až 107 °C, λ_{max} (EtOH) 290 nm (ε 11 600), τ ($CDCl_3$) hodnoty ukazují 2,46, 2,66, 2,98 (d-dublety, thienylové protony), 8,60 [$C(CH_3)_3$].

Příprava 4

Kyselina 2-ethoxyiminofenyloctová ve formě syn- a anti-isomeru

4,0 g ethoxaminu ve formě hydrochloridu a 6,0 g kyseliny fenylglyoxylové se rozpustí v 50 ml vody a výsledný roztok se upraví na pH 4,5 zásadou, načež se míchá při tomto pH 15 hodin. Pak se směs okyselí a extrahuje ethylacetátem, načež se odpaří, čímž se získá směs kyseliny syn- a anti-ethoxyiminofenyloctové v množství 7,4 g při výtěžku 94 procenta. Směs se nechá čtyřikrát překrystalovat z cyklohexanu, avšak nezíská se čistá syn-kyselina. Odpařením matečného louhu z první krystalizace a překrystalováním získaného odparku z cyklohexanu se však získá kyselina anti-ethoxyiminofenyloctová v množství 1,36 g při výtěžku 17 %, teplota tání 90,9 až 91,6 °C, λ_{max} (ethanol) 249 nm (ε 7 600), τ (DMSO-d_6) hodnoty ukazují 2,52 (s, Ph) 5,74 (q, CH_2), 8,76 (t, —CH_3).

Roztok 4,0 g směsi kyselin ve 100 ml etheru se smísí s etherickým roztokem diazomethanu tak dlouho, až dojde k trvalému žlutému zbarvení. Přidá se kyselina octová k odstranění přebytečného diazomethanu a etherický roztok se promyje hydrogenuhličitanem sodným, vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se odpaří. Odpařením etheru se získá 4,1 g methylesterů ve formě oranžové olejovité kapaliny. Tato kapalina se dělí na pěti deskách o rozměrech 40 × 20 cm, přičemž jako elučního činidla se užije směsi petroletheru o teplotě varu 40 až 60 °C a etheru v poměru 3 : 1. Pomalejší složka se vymyje chloroformem a odstraněním tohoto rozpouštědla se získá 1,45 g anti-methyl-2-ethoxyiminofenylacetátu ve formě bledě žluté olejovité kapaliny, τ ($CDCl_3$) hodnoty ukazují 2,58 (Ph, 5,66, q, CH_2), 6,12 (s, OCH_3), 8,72 (t, CH_3). Podobným zpracováním pomalejšího pásu se získá syn-methyl-2-ethoxyiminofenylacetát (2,45 g) ve formě světle žluté olejovité kapaliny, τ ($CDCl_3$) hodnoty ukazují 2,3 až 2,7 (m, Ph), 5,72 (q, CH_2), 6,06 (s, OCH_3), 8,67 (t, CH_3).

Roztok 2,39 g syn-methylesteru v 60 ml methanolu se smísí s 12 ml 2 N roztokem hydroxidu sodného a tento roztok se míchá 18 hodin. Pak se methanol odstraní odpařením a vodná směs se po okyselení na pH 1,5 extrahuje ethylacetátem. Promyté a vody zbavené extrakty se odpaří dosucha a zbytek se nechá překrystalovat z cyklohexanu, čímž se získá 836 mg kyseliny syn-ethoxyiminofenyloctové o teplotě tání 77,9 až 79,0 stupňů Celsia, λ_{max} (ethanol) 256,5 nm (ε 12 800), τ (DMSO-d_6) hodnoty ukazují 2,48 (m, Ph), 5,74 (q, CH_2), 8,71 (t, CH_3).

Přípravy 5 až 23

Kyselina 2-alkoxyiminoaryloctová

Obecný postup

Směs substituované glyoxylové kyseliny a 10 až 15 % přebytku alkoxyaminu ve formě hydrochloridu se uvede v suspenzi ve vodě nebo ve směsi vody a ethanolu, směs se promíchá a její pH se upraví na hodnotu 4 až 5 roztokem hydroxidu sodného (1 až 10 N). Čirý roztok o pH 4 až 5 se udržuje na této hodnotě v průběhu celé reakce přidáváním hydroxidu sodného v ethanolu, je-li to zapotřebí. Reakční směs se udržuje na teplotě místnosti tak dlouho, až je spotřebována všechna ketokyselina, je však někdy zapotřebí přidat další podíl těkavějšího alkoxyaminu. Po skončeném průběhu se směs okyselí, extrahuje ethylacetátem a extrakt se analyzuje na tenkých vrstvách silikagelu, přičemž jako vyvíjecí soustavy se užije směsi chloroformu, methanolu a kyseliny octové v poměru 18 : 2 : 1. Kyselina alkoxyiminooctová je méně polární než výchozí ketokyselina. Reakční doba se pohybuje v rozmezí 2 hodiny až 2 dny. Reakce, které se provádí při pH 4 až 5, jsou zahrnuty pod

pojmem metoda (b), reakce prováděné při pH 7,8 jsou zahrnuty pod pojmem metoda (a). Po skončení reakce se upraví pH na hodnotu 7 až 8 a případný zbytek ethanolu se odstraní odpařením. Vodná směs se extrahuje etherem, extrakt se odloží a vodná fáze se okyselí na pH nižší než 2 zředěnou kyselinou solnou. Směs se dále extrahuje ethylacetátem, tento extrakt se zbaví vody a odpaří, čímž se získá surový produkt, který se dále čistí některou z těchto metod.

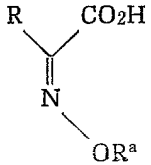
a) Krystalizací a případným překrystalováním z vodného rozpouštědla,

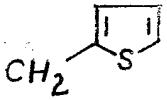
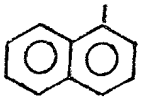
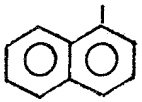
b) Surový produkt se smísí po rozpuštění v etheru s malým přebytkem roztoku diazomethanu v etheru. Přebytek činidla se odstraní kyselinou octovou a roztok se promyje hydrogenuhličitanem sodným a odpaří, čímž se získá směs surových methylesterů. Tyto estery se dělí preparativní chromatografií nebo sloupcovou chromatografií na silikagelu, načež se provede obvyklá alkalická hydrolýza, čímž se získá čistá syn-kyselina,

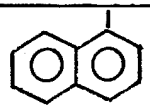
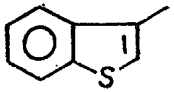
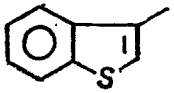
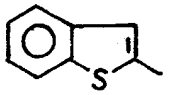
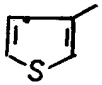
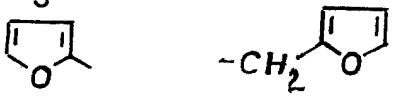
c) Směs methylesteru se vyrobí stejně jako v případě b), avšak jednotlivé isomery se oddělí krystalizací z vhodného rozpouštědla, načež se obdobným způsobem hydrolyzují.

Těchto obecných způsobů bylo užito k výrobě meziproduktů, které jsou uvedeny v tabulce 1 a mají formu syn-isomerů.

Tabulka 1



Příprava číslo	R	R^a	Metoda	Způsob čištění	T. t. °C	τ Hodnoty R	Rozpouštědlo (DMSO-d_6) R^a	λ_{max} nm (EtOH)	ε	Výtěžek v % před čištěním
5	Ph	$C(CH_3)_3$	A	(a)	127—129	2,2—2,7 (DMSO-d_6)	8,62	257	13 060	100
6	Ph	CH_2Ph	A	(a)	103,3	2,2—2,7 ($CDCl_3$)	4,67 (CH_2)	257	15 150	100
7	Ph		B	(a)	110—111	2,44 (DMSO-d_6)	4,58 (CH_2) 2,92, 2,78, 2,44 (thien-2-yl)	—	—	—
8		CH_3	B	(a)	108—109	2,61—2,91 ($CDCl_3$)	5,92	289	10 700	91
9		C_2H_5	B	(a)	89,5—91,5	2,29, 2,76, 2,86 (DMSO-d_6)	5,79 (CH_2) 8,72 (CH_3)	289,5	12 500	87
10		CH_2Ph	B	(a)	114—115	2,29, 2,73, 2,84 (DMSO-d_6)	2,59 (Ph) 4,77 (CH_2)	290	12 300	88
11		CH_2CH_2Br	B	(b)	92,6	2,23, 2,71, 2,83 (DMSO-d_6)	5,54, 6,28,	289	12 200	77
12		CH_3	B	(b)	98—99	1,38 1,8—2,1 2,1—2,5	5,9	294,5	8 100	96
13		$C(CH_3)_3$	A	(b)	122—123	1,3—1,5 1,3—2,1 2,2—2,5	8,62	296,5	9 300	96

Příprava číslo	R	R^a	Metoda	Způsob čištění	T. t. °C	τ Hodnoty R	Rozpouštědlo (DMSO-d_6) R^a	λ_{max} nm (EtOH)	ε	Výtěžek v % před čištěním
14		CH_2Ph	A	(a)	—	1,53, 1,92, 2,2—2,7	2,50 (Ph) 4,64 (CH_2)	294	8 300	86
15		CH_3	B	(a)	85—87	1,20 3,18 3,33	6,06	275	21 500	81
16		$C(CH_3)_3$	B	(a)	110,5—111,5	2,12, 3,24, 2,35	8,70	275,5	16 040	95
17		CH_2Ph	B	(a)	104—105,5	2,12 3,19 3,38	2,58 (Ph) 4,75 (CH_2)	277	17 650	81
18		CH_3	B	(c)	129—130	1,40 1,83 1,95 2,44	5,93	233 284 296,5 306,5	22 900 10 900 10 500 9 270	99
19		$C(CH_3)_3$	B	(a)	175—176	1,88, 2,03, 2,3—2,7	8,6	234 284,5 297 307,5	21 900 11 200 10 800 9 400	93
20		CH_3	B	(a)	143—144 (rozklad)	2,00, 2,36, 2,55	6,00	231 252,5 296,5	5 400 7 300 23 600	98
21		CH_2Ph	B	(a)	103—103,5	2,22, 2,32, 2,65	2,59 (Ph) 4,76 (CH_2)	259	15 400	—
22		$-CH_2$	B	(a)	104,8—105,4	2,17 3,25 3,40	4,92 (CH_2) 2,33, 3,5 (furylové protony)	276	16 300	97
23		$-C_2H_5$	B	(a)	91—92	2,10, 3,19, 3,33	5,79, 8,25	274,5	15 800	92

Příprava 24

Kyselina 2-methoxyiminopyrid-3'-yloctová ve formě syn- a anti-isomeru

3,02 g kyseliny pyrid-3-ylglyoxylové a 2,69 g methoxylaminu ve formě hydrochloridu se zahřívá se zpětným chladičem v 50 mililitrech ethanolu, načež se mísí s roztokem ethoxidu sodného v ethanolu tak dlouho, až je směs právě alkalická při použití fenolftaleinu jako indikátoru. Směs se udržuje se zpětným chladičem 1,5 hodiny, načež se přidají další podíly 0,5 g methoxylaminu ve formě hydrochloridu a ethanolového roztoku ethoxidu sodného, načež se v zahřívání se zpětným chladičem pokračuje další hodinu. Výsledná směs se zfiltruje přes kysličník křemičitý a odpaří dosucha. Odparek se rozpustí v malém množství ethanolu a vzniklá jemná suspenze se změní na čirý roztok další filtrací. Filtrát se zředí ethylacetátem, čímž vznikne krystalická pevná látka, která se promyje ethylacetátem a usuší, čímž se získá kyselina 2-methoxyiminopyrid-3'-yl-octová jako směs isomerů v množství 2,72 g při výtěžku 76 %, λ_{max} (pH 6, pufr) 250 nm (ε 6 630), ν_{max} (nujol) 1 610 (CO_2^-) a 1 038 cm^{-1} (=C—O—), τ (d_6 DMSO) 1,21, 1,43, 2,02, 2,60 (multiplet, aromatické protony), 6,20 (s, OCH_3).

Příprava 25

a) Kyselina methyl-2-(1-ethoxy)-ethoxyimino-2-(thien-2-yl)octová ve formě syn-isomeru

Ke směsi 3,98 g methyl-2-hydroxyimino-2-(thien-2-yl)acetátu ve formě syn-isomeru a 2,5 ml ethylvinyletheru ve 25 ml ethylacetátu se přidají 2 kapky oxychloridu fosforitého. Po 20 minutách stání při teplotě 50 °C se ethylacetátová vrstva promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, zbaví vlhkosti síranem sodným a odpaří na olejovitou kapalinu, čímž se získá 5,7 g methyl-2-(1-ethoxy)ethoxyimino-2-(thien-2-yl)acetátu ve formě syn-isomeru při výtěžku 100 %, λ_{max} (EtOH) 289 nm (ε 11 700), τ ($CDCl_3$, 60 MHz) 2,61 (multiplet, thienyl H_5), 2,82 až 2,97 (multiplet, thienyl H_3 a H_4), 4,64 (kvartet, J5 Hz, —O—CH(CH$_3$)—), 6,06 (singlet, —$COOCH_3$), 6,24 (kvartet, J7 Hz, OCH_2), 8,56 (dublet J5 Hz, CH—CH_3), 8,79 triplet, J7 Hz, O—CH_2CH_3).

b) Sodná sůl kyseliny 2-(1-ethoxy)-ethoxyimino-2-(thien-2-yl)octové ve formě syn-isomeru

1 ekvivalent 1 N roztoku hydroxidu sodného a takové množství methanolu, aby vznikl homogenní systém se přidá k roztoku 5,7 g methyl-2-(1-ethoxy)ethoxyimino-2-(thien-2-yl)acetátu ve formě syn-isomeru. Směs se udržuje 4 hodiny na 50 °C, načež se methanol odpaří a zbytek se smísí se směsí benzenu a methanolu a znovu odpařuje, čímž vznikne 4,6 g bílé pevné látky, složené v podstatě ze sodné soli kyseliny 2-(1-ethoxy)ethoxyimino-2-(thien-2-yl)octové ve formě syn-isomeru při výtěžku 78,5 %, λ_{max} (pH 6, pufr) 287,5 nm (ε 10 650), τ (D_2O) hodnoty 2,42 (multiplet, thienyl H_5), 2,68 až 2,84 (multiplet, thienyl H_3 a H_4), 4,63 (kvartet, J5 Hz, —CH(CH_3)—), 6,21 (kvartet, J7 Hz, —CH_2—CH_3), 8,57 (dublet, J5 Hz, —CH(CH_3)—), 8,82 (triplet, J7 Hz, CH_2—CH_3).

Příprava 26

Kyselina syn-thien-2-yloxyimino-(thien-2-yl)octová

7,37 g then-2-yloxaminu ve formě hydrochloridu a 6,24 g kyseliny thien-2-ylglyoxylové se rozpustí ve směsi 110 ml ethanolu a 20 ml vody. pH roztoku se upraví na hodnotu 5,0 a roztok se míchá 22 hodin. Ethanol se odpaří a vodná směs se neutralizuje, dvakrát promyje etherem a okyselí na pH 1,5. Směs se pak extrahuje ethylacetátem, extrakty se slijí, promyjí, zbaví vody a odpaří dosucha, čímž se získá 9,2 g žluté olejovité kapaliny ve výtěžku 86 %, tato kapalina se nechá stát, čímž dojde ke krystalizaci. Chromatografií na tenké vrstvě bylo prokázáno, že krystalická látka je směsí isomerů. Překrystalováním této pevné látky z cyklohexanu nedojde k oddělení isomerů. 5,0 g této směsi se pak esterifikuje diazomethanem, čímž se získá směs methylesterů ve formě bledě žluté olejovité kapaliny.

K roztoku 2,14 g směsi methylesterů v 50 mililitrech methanolu se přidá 7,6 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá ½ hodiny, načež se neutralizuje. Methanol se odpaří a vodný zbytek se extrahuje ethylacetátem, extrakty se promyjí vodou, zbaví vody a odpaří dosucha, čímž se získá 1,0 g žluté olejovité kapaliny, která se rozpustí ve 25 ml methanolu a míchá 18 hodin s 5 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného. Methanol se odpaří a vodný zbytek se po promytí ethylacetátem a okyselení na pH 1,7 znovu extrahuje ethylacetátem. Extrakty se promyjí, zbaví vody a odpaří dosucha, čímž se získá 730 mg pevné látky, která se nechá dvakrát překrystalovat z cyklohexanu, čímž se získá 369 mg kyseliny syn-then-2-yloxyimino-(thien-2-yl)octové o teplotě tání 101 až 102 °C, λ_{max} (EtOH) 239, 289,5 nm (ε 11 700, 12 300), τ (DMSO-d_6) hodnoty ukazují 4,67 (s, CH_2).

Příprava 27

Kyselina syn-2-benzoyloxyiminobenzo-[b]-thien-3'-yloctová

2,27 g kyseliny benzo[b]-thien-3-ylglyoxyloctové a 1,915 g benzyloxyaminu ve formě hydrochloridu se rozpustí v 70 ml ethanolu a 30 ml vody. Roztok se upraví 40% roztokem hydroxidu sodného na pH 4,5 a při tomto pH se míchá 2 hodiny, načež se nechá stát přes noc. Pak se pH upraví na 9 a směs se promyje etherem, vodná fáze se okyselí a organická vrstva se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se zbaví vody. Odpařením se získá směs obou isomerů ve formě krystalické pevné látky v množství 3,4 g při výtěžku 99 procent. Surová kyselina v etherickém roztoku se uvede ve styk s přebytkem etherického roztoku diazomethanu při teplotě 0 až 5 °C. Přebytek diazomethanu se odstraní kyselinou octovou, a etherický roztok se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, načež se usuší. Odpařením se získá 3,34 g světlehnědé olejovité kapaliny ve výtěžku 93 %. 100 ml surového produktu v methanolu se smísí s 10 ml N roztoku hydroxidu sodného při teplotě místnosti a směs se nechá stát 1 hodinu. Po hydrolýze se provede chromatografie na tenké vrstvě silikagelu. Přidá se 5 ml 2 N roztoku kyseliny solné k zastavení hydrolýzy, načež se methanol odstraní odpařením. Přidá se ethylacetát a kyselina anti-2-benzyloxyiminobenzo[b]-thien-3'-yloctová se odstraní vymytím hydrogenuhličitanem sodným. Ethylacetátová vrstva se promyje vodou, zbaví se vody a odpaří, čímž se získá 1,99 g světleoranžové olejovité kapaliny ve výtěžku 56 %. Tato kapalina se smísí s 90 ml methanolu a 10 mililitry 1 N roztoku hydroxidu sodného při teplotě místnosti a směs se nechá stát 7 hodin. Přidá se dalších 5 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a roztok se nechá stát 2 dny k dokončení hydrolýzy. Methanol se odstraní odpařením a odparek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a vody. Směs se upraví na pH 1,5 a ethylacetátová vrstva se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se usuší. Odpařením se získá 1,82 g žlutých krystalků při výtěžku 50 %. Krystalizací ze směsi benzenu a cyklohexanu se získá výsledný produkt ve formě 1,29 gramu světleoranžových krystalků, výtěžek 36 %, teplota tání 120,5 až 121 °C, λ_{max} (EtOH) 232, 285,5, 296,5, 306,5 nm (ε 22 500, 11 800, 11 500, 10 400), τ hodnoty (DMSO-d_6) ukazují 1,90, 1,97, 2,3 až 2,7 (aromatické protony), 4,64 (CH_2 singlet).

Příprava 28

Kyselina syn-2-benzyloxyiminobenzo-[b]-thien-2'-yloctová

3,092 g kyseliny benzo[b]-thien-2-ylglyoxyoctové a 2,72 g benzyloxyaminu ve formě hydrochloridu ve 170 ml ethanolu a 70 ml vody se smísí se 40 % roztokem hydroxidu sodného, čímž se pH upraví na 4,5. Roztok se míchá při tomto pH a při teplotě místnosti 6 hodin. Přidá se 500 mg benzyloxyaminu ve formě hydrochloridu a roztok se nechá stát přes noc při téže teplotě. pH roztoku se upraví na 8 a směs se promyje etherem. Vodná fáze se okyselí na pH 1,5, etherická vrstva se promyje vodou, načež se zbaví vody. Odpařením se získá 4,28 g krémově zbarvené pevné látky při výtěžku 91 procent, tento surový produkt se směsí isomerů.

Uvedená směs se smísí v etherickém roztoku a přebytkem etherického roztoku diazomethanu při teplotě 0 až 5 °C. Přebytek diazomethanu se odstraní kyselinou octovou a etherický roztok se promyje hydrogenuhličitanem sodným a vodou, načež se zbaví vody. Odpařením se získá 4,45 g olejovité kapaliny při výtěžku 91 %. Tato kapalina se rozpustí ve 140 ml methanolu a smísí při teplotě místnosti se 14 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného. Pak se směs nechá stát 2¼ hodiny, načež se přidá 7 ml 2 N roztoku kyseliny solné a alkohol se odstraní odpařením. Vodná fáze se dělí třepáním mezi roztok hydrogenuhličitanu sodného a ether. Etherická vrstva se promyje vodou, načež se zbaví vody a odpaří, čímž se získá 2,16 g olejovité kapaliny při výtěžku 44 %. Tato kapalina se přímo hydrolyzuje v 70 ml methanolu zahříváním se 7 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného pod zpětným chladičem 4 hodiny. Methanol se odstraní odpařením a takto získaný zbytek se dělí mezi vodu a malé množství etheru. Vodná vrstva se stále ve směsi s etherem okyselí na pH 1,5, načež se etherická vrstva promyje vodou, zbaví se vody a odpaří, čímž se získá 1,97 g světle béžové pevné látky, při výtěžku 42 %. Krystalizací ze směsi benzenu a cyklohexanu se získá 1,61 g výsledného produktu ve formě bílé krystalické pevné látky, výtěžek 35 %, teplota tání 141 až 143 °C za rozkladu, λ_{max} (EtOH) 230,5, 253, 297,5 nm (ε 16,400, 7 400, 24 100), τ (DMSO-d_6) hodnoty ukazují 2,00, 2,36, 2,55 (atomatické protony), 4,71 (CH_2 singlet).

Příprava 29

a) Kyselina (2-terc.-butoxykarboxamido)-ethoxyimino-thien-2-yl-octová ve formě syn-isomeru

1,12 g N-karbo-terc.butoxy-2-bromethylaminu se přidá k roztoku 1,035 g sodné soli methyl-syn-hydroxyiminothien-2-ylacetátu ve směsi 30 ml benzenu a dimethylformamidu v objemovém poměru 2 : 1 a vzniklá směs se míchá 16 hodin. Pak se přidá 50 ml ethylacetátu a směs se několikrát promyje vodou, pak se zbaví vody a odpaří dosucha,

čímž se získá ve výtěžku 75 % 1,21 g methyl-syn-(2-terc.butoxykarboxamidoethoxy)iminothien-2-ylacetátu, τ ($CDCl_3$) hodnoty ukazují 2,62, 2,86, 2,99 (thienyl proton), 5,10 (NH), 6,06 (s, CH_3), 8,58 [s, $C(CH_3)_3$].

1,1 g surového esteru ve 20 ml methanolu se smísí s 3,4 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a směs se nechá stát 16 hodin. Methanol se odpaří a vodný zbytek se po promytí etherem okyselí na pH 2,0 a extrahuje ethylacetátem. Extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, zbaví se vody a odpaří dosucha. Překrystalováním zbytku z cyklohexanu se získá ve výtěžku 90 % 951 mg konečného produktu o teplotě tání 112,8 až 114,4 °C, λ_{max} (EtOH) 290,5 nm, (ε 11 600), τ (DMSO-d_6) hodnotu ukazují 2,19, 2,6 až 2,9 (thienyl protony), 3,14 (NH), 8,52 [s, $C(CH_3)_3$].

Alkylační činidlo, užité při svrchu uvedených postupech bylo vyrobeno tímto způsobem:

b) N-karbo-terc.butoxy-2-bromethylaminu

Směs 15,81 g terc.butylazidoformiátu a 30 mililitrů triethylaminu se po kapkách za stálého míchání přidá k suspenzi 20,5 g 2-bromethylaminhydrobromidu ve 100 ml methylenchloridu. Směs se míchá 3 hodiny, načež se zfiltruje. Filtrát se koncentruje na malý objem a tento zbytek se pak dělí mezi ether a vodu. Etherická vrstva se zbaví vody a pak se destiluje za sníženého tlaku, přičemž se odebírá frakce, která má při tlaku 120 Pa teplotu varu 92 až 94 °C, čímž se získá 1,756 g N-karbo-terc.butoxy-2-bromethylaminu.

Příprava 30

Kyselina pyrid-2-ylmethoxyimino-thien-2-yl)octová ve formě syn-isomeru.

2,8 ml 2-chlormethylpyridinu ve formě 25 procentního roztoku v toluenu se přidá k roztoku sodné soli methyl-syn-hydroxyiminothien-2-ylacetátu v množství 1 035 g v 30 mililitrech směsi benzenu a dimethylformamidu v objemovém poměru 2 : 1. Roztok se míchá 18 hodin, načež se přidá 50 ml ethylacetátu a směs se několikrát promyje vodou, zbaví vody a odpaří dosucha, čímž se získá 1,4 g tmavě zelené olejovité kapaliny. Tato kapalina se podrobí chromatografii na dvou chromatografických deskách o rozměru 40 × 20 cm, přičemž se jako vyvíjecí soustavy užije chloroformu a pak soustavy chloroform a ethanol v objemovém poměru 9 : 1, čímž dojde ke vzniku hlavního pásu, z něhož se získá po odpaření rozpouštědla 889 miligramů methyl[pyrid-2-ylmethoxyimino-(thien-2-yl)acetátu] ve výtěžku 47 %, který tvoří 75 % syn-isomeru a 25 % anti-isomeru. Roztok 828 mg surového esteru ve 20 mililitrech methanolu a 3 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného se nechá stát 16 hodin. Po odstranění methanolu se vodná směs okyselí na pH 2,0 za přítomnosti methylenchloridu. Kyselá směs se pak extrahuje methylenchloridem a extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, pak se zbaví vody a odpaří dosucha. Odparek se rozetře s etherem, čímž se získá 210 mg výsledného produktu ve výtěžku 27 procent, teplota tání 152,1 až 152,9 °C, λ_{max} (EtOH) 260,5, 266, 289 nm (ε 12 300, 12 000, 11 700), τ (DMSO-d_6) hodnoty ukazují 4,66 (singlet, CH_2).

Příprava 31

Kyselina n-butoxyiminothien-2-yloctová ve formě syn-isomeru

0,6 ml 1-brombutanu se přidá k roztoku sodné soli methyl syn-hydroxyiminothien-2-ylacetátu, který se připraví reakcí methyl-syn-hydroxyiminothien-2-ylacetátu s 1 ekvivalentem methoxidu sodného. Roztok 1,0 g této sloučeniny ve směsi 15 ml benzenu a dimethylformamidu v poměru 2 : 1 se míchá 17 hodin při teplotě místnosti, načež se vlije do vody. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem, promyje vodou, zbaví vody a odpaří, čímž se získá 0,88 g syn-methylesteru ve formě světle žluté olejovité kapaliny.

4,0 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného se přidá k roztoku 0,85 g syn-methylesteru v 10 ml methanolu a směs se nechá stát 18 hodin při teplotě místnosti. Methanol se odstraní odpařením, vodný zbytek se zředí vodou, promyje etherem a okyselí na pH 2,0 2 N roztokem kyseliny solné. Směs se extrahuje ethylacetátem, extrakty se slijí a promyjí vodou, pak se zbaví vody a odpaří, čímž se získá 0,74 g výsledného produktu ve výtěžku 81 % jako světle žlutý olej. τ hodnoty (DMSO-d_6) ukazují na 2,30, 2,7 až 3,0 (thien-2-ylové protony), 5,84 (OCH_2), 9,10 (CH_3).

Příprava 32

Kyselina 2-methoxymethoxyimino-(thien-2-yl)octová ve formě syn-isomeru

Roztok methoxidu sodného v methanolu o koncentraci přibližně 0,2 M se přidá k 0,5 g methyl-2-hydroxyimino-2-(thien-2-yl)acetátu ve formě syn-isomeru a vytvořený roztok se odpaří na žlutou olejovitou kapalinu, která se podrobí azeotropní destilaci s petroletherem o teplotě varu 40 až 60 °C, čímž se získá ve výtěžku 88 % 0,49 g sodné soli methyl-2-hydroxyimino-2-(thien-2-yl)acetátu ve formě syn-isomeru. K roztoku 0,49 g sodné soli se za stálého míchání přidá 5 ml směsi benzenu a dimethylformamidu v poměru 2 : 1 a 0,22 ml chlordimethyletheru. Po 10 minutách se reakční směs vlije do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje benzenem. Extrakty se sli-

jí, promyjí vodou, zbaví vlhkosti síranem sodným a odpaří na žlutou olejovitou kapalinu, která je syn-isomerem methyl-2-methoxymethoxyimino-(thien-2-yl)acetátu v množství 0,62 g při výtěžku 100 %, λ_{max} (EtOH) 288 nm (ε 10 300), ν_{max} ($CHBr_3$) 1 730 ($COOCH_3$), 1 660 cm^{-1} (—C=N—), τ ($CDCl_3$), hodnoty ukazují 2,61 až 2,83 (multiplet, thien-2-yl), 4,83 (singlet, CH_2), 6,06 (CO_2CH_3) 6,56 (singlet, CH_2OCH_3).

Roztok 4 ml 2 N hydroxidu sodného v methanolu se přidá k 0,4 g methylesteru. Po 30 minutách se reakční směs vlije do vody a promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se okyselí na pH 1 2 N roztokem kyseliny solné a extrahuje se ethylacetátem. Ethylacetát se zbaví vody a odpaří na bezbarvou olejovitou kapalinu, která se podrobí azeotropní destilaci s petroletherem o teplotě varu 40 až 60 °C, čímž se ve formě pevné bílé látky a ve výtěžku 55 % získá 0,21 g kyseliny syn-2-methoxymethoxyimino-(thien-2-yl)octové o teplotě tání 61,2 °C, λ_{max} (EtOH) 286 nm (ε 10 400), ν_{max} (nujol) 1 732, 2 600 cm^{-1} (CO_2H), τ (DMSO-d_6) 2,26 (multiplet, thienyl H_5), 2,7 až 2,9 (multiplet, thienyl H_3 a H_4), 4,88 (singlet, O—CH_2—), 6,6 (snglet, OCH_3).

Příprava 33

Kyselina 2-terc.butoxyiminobenzo-[b]-thien-2'-yloctová ve formě syn-isomeru

3,09 g kyseliny benzo[b]-thien-2-ylglyoxylové a 1,98 g terc.butoxyaminohydrochloridu se rozpustí ve 100 ml 50% vodného ethanolu. Roztok se upraví na pH 4,5 roztokem hydroxidu sodného a udržuje se na této hodnotě pH 4 hodiny při teplotě místnosti. Při chromatografii na tuhé vrstvě bylo zjištěno, že reakce proběhla neúplně. Přidá se 500 mg terc.butoxyaminhydrochloridu a roztok se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Alkohol se odstraní odpařením, pH vodné fáze se upraví na 8 a směs se promyje etherem. Vodná fáze se pak okyselí na pH 1,5 pod etherovou vrstvou. K etherové vrstvě se přidá voda, načež se tento roztok zbaví vody a odpaří, čímž se získá 4,05 g béžové pevné látky. Frakční krystalizací z cyklohexanu se získá anti-isomer konečného produktu v množství 1,6 g. Matečné louhy se slijí a odpaří, čímž se získá 2,11 g béžové pevné látky, která se uvede do etheru, načež se přidá přebytek diazomethanu při teplotě 0 až 5 °C. Přebytečné činidlo se odstraní kyselinou octovou a etherický roztok se promyje hydrogenuhličitanem sodným, vodou, pak zbaví vody a odpaří, čímž se získá 1,75 g olejovité kapaliny, která se rozpustí v 70 ml methanolu a smísí se 7 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného na 3 hodiny při teplotě místnosti. K roztoku se pak přidá 3,5 ml 2 N roztoku kyseliny solné a methanol odstraní odpařením. Zbylý vodný roztok se dělí mezi ether a roztok hydrogenuhličitanu sodného. Etherová vrstva se promyje vodou, zbaví vody a odpaří, čímž se získá 0,92 g olejovité kapaliny, která se rozpustí ve 20 ml methanolu a smísí se 7 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného, tato směs se pak zahřívá 3 hodiny a po této době přidá 5 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a směs zahřívá pod zpětným chladičem 6 hodin. Methanol se odstraní odpařením a zbytek se dělí mezi ether a vodu. Vodná fáze se okyselí na pH 1,5 pod etherovou vrstvou. Etherová vrstva se promyje vodou, zbaví vody a odpaří dosucha, čímž se získá ve výtěžku 18 % 760 mg světle oranžové krystalické pevné látky. Krystalizací ze směsi benzenu a cyklohexanu se získá 430 mg kyseliny syn-terc.butoxyiminobenzo[b]-thien-2-yloctové o teplotě tání 108 až 109 °C, λ_{max} (EtOH) 231, 253, 297 nm (ε 1 700, 7 240, 24 500).

Příprava 34

Kyselina benzo[b]-thien-2-ylglyoxylová a kyselina benzo[b]-thien-2-ylglyoxyoctová

11,0 g směsi 2- a 3-acetylbenzo[b]-thifenu v poměru přibližně 1 : 1 v 80 ml pyridinu se zahřívá na 60 °C za energického míchání, přičemž se po jednotlivých podílech přidává 9,92 g kysličníku seleničitého. Směs se zahřívá na 110 °C, čímž dochází k exotermní reakci a tím i ke zvýšení teploty na 120 °C. Reakční směs se míchá při 90 °C 45 minut a pak se nechá zchladnout. Přidá se 80 ml vody a směs se zfiltruje vrstvou silikagelu. Pyridin se odstraní odpařením a vodný podíl se opět zfiltruje. Filtrát se okyselí pod etherovou vrstvou na pH 2 40 ml 40% kyseliny orthofosforečné.

Vodná fáze se extrahuje etherem, etherické frakce se slijí, promyjí vodou, zbaví vody a odpaří dosucha, čímž se získá ve výtěžku 86 % 11,0 g oranžové krystalické látky. Krystalizací ze 100 ml benzenu se získají jasně žluté krystalky kyseliny benzo[b]-thien-2-ylglyoxylové v množství 2,3 g, ve výtěžku 18 %, teplota tání 175,9 °C, λ_{max} (EtOH), 233, 247, λ_{ifnl} 308 nm. (ε 11 400, 7 200, 14 600), τ (DMSO-d_6) hodnoty ukazují 1,83 (C-4 a C-7 proton), 1,42 (C-3 proton), 2,40 (C-5 a C-6 proton).

Matečný louh se koncentruje na oranžovou olejovitou kapalinu, z níž se stáním vyloučí 8 g krystalků. Překrystalováním z 20 mililitrů benzenu se získá 1,6 g světle žlutých jehličkovitých krystalků kyseliny benzo-[b]-thien-3-ylglyoxylové ve výtěžku 12,5 procenta, teplota tání 92 až 93 °C, τ (DMSO-d_6) hodnoty ukazují 0,83 (C-2 proton), 1,32 (C-4 proton), 1,79 (C-7 proton), 2,40 (C-5 a C-6 proton), λ_{max} (EtOH) 235, 310,5 nm (ε 11 200 a 7 400).

2-Alkoxyiminoarylacetylchloridy

Příprava 35

syn-2-methoxyiminofenylacetylchlorid

5,21 g chloridu fosforečného se po jednotlivých částech přidá za stálého míchání ke směsi 4,51 g kyseliny syn-2-methoxyiminofenyloctové ve 20 ml bezvodého benzenu. K roztoku se přidá 0,3 ml thionylchloridu a roztok se zahřívá 30 minut pod zpětným chladičem. Benzen se odstraní odpařením, zbytek se destiluje za vzniku směsi chloridů syn-kyseliny a anti-kyseliny v poměru přibližně 1 : 1 ve formě bezbarvé olejovité kapaliny v množství 3,08 g při výtěžku 62 %, teplota varu 74 °C při tlaku 1,3 Pa. Opakuje-li se tato reakce s použitím 5,04 mmolu při teplotě místnosti, dojde rovněž ke vzniku směsi isomerů a chloridů kyseliny.

Směs chloridů se oddělí a čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě, přičemž chromatografická deska se vyvíjí třikrát petroletherem o teplotě varu 60 až 80 stupňů Celsia, čímž se získá 1,43 g konečného produktu ve formě bezbarvé olejovité kapaliny při výtěžku 24 %.

V dalším pokusu byla provedena přeměna směsi kyseliny syn- a anti-2-methoxyiminofenyloctové v množství 10 g při poměru přibližně 1 : 1 na směs chloridů této kyseliny obdobně jako svrchu a chromatografií na 120 g silikagelu (Hopkins and Williams, MFC) při použití petroletheru o teplotě varu 60 až 80 °C bylo získáno 4,32 g syn-2-methoxyiminofenylacetylchloridu ve výtěžku 39 %.

Obecný způsob přeměny kyselin 2-alkoxyiminoaryloctových na chloridy těchto kyselin bez isomerace

Roztok 1 ekvivalentu čisté kyseliny syn-2-alkoxyiminoaryloctové v methanolu v množství přibližně 2 až 4 ml/mmol se smísí s 1 ekvivalentem methoxidu sodného v methanolu při teplotě 0 až 25 °C a směs se odpaří, čímž se získá sodná sůl, která se suší buď azeotropní destilací s několika podíly benzenu a/nebo sušení ve vakuu za přítomnosti kysličníku fosforečného.

1 ekvivalent bezvodé sodné soli se uvede v suspenzi v 5 ml bezvodého benzenu na 1 mmol soli, přičemž benzen obsahuje několik kapek bezvodého dimethylformamidu a vzniklá směs se smísí s 1 až 2,5 ekvivalenty čerstvě destilovaného oxalylchloridu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, načež se benzen odstraní odpařením. Výsledné chloridy se rozpustí v acetonu nebo methylenchloridu a přímo užijí k acylaci příslušného cefalosporinového jádra. Tímto způsobem je možno získat chloridy těchto kyselin:

kyselina syn-2-ethoxyiminofenyloctová,

kyselina syn-2-terc.butoxyiminofenyloctová,

kyselina syn-2-benzyloxyiminofenyloctová,

kyselina syn-2-then-2'-yloxyiminofenyloctová,

kyselina syn-2-methoxyimino-(thien-2-yl)octová,

kyselina syn-2-ethoxyimino-(thien-2-yl)octová,

kyselina syn-2-benzyloxyimino-(fur-2-yl)octová,

kyselina syn-2-n-butoxyimino-(thien-2-yl)octová,

kyselina syn-2-terc.butoxyimino-(thien-2-yl)octová,

kyselina syn-2-(2-bromoethoxy)-imino-(thien-2-yl)octová,

kyselina syn-2-(2-terc.butoxykarbonylaminoethoxy)-imino-(thien-2-yl)octová,

kyselina syn-2-benzyloxyimino-(thien-2-yl)octová,

kyselina syn-2-then-2'-yloxyimino-(thien-2-yl)octová,

kyselina syn-2-(1-ethoxy)ethoxyimino-(thien-2-yl)octová,

kyselina syn-2-(pyrid-2-ylmethyl)-oxyimino-(thien-2-yl)octová,

kyselina syn-2-methoxyiminonaft-1'-yloctová,

kyselina syn-2-t-butoxyiminonaft-1'-yloctová,

kyselina syn-2-benzyloxyiminonaft-1'-yloctová,

kyselina syn-2-methoxyiminobenzo-[b]-thien-3'-yloctová,

kyselina syn-2-terc.butoxyiminobenzo-[b]-thien-3'-yloctová,

kyselina syn-2-benzyloxyiminobenzo-[b]-thien-3'-yloctová,

kyselina syn-2-methoxyiminobenzo-[b]-thien-2'-yloctová,

kyselina syn-2-terc.butoxyiminobenzo-[b]-thien-2'-yloctová,

kyselina syn-2-benzyloxyiminobenzo-[b]-thien-2'-yloctová,

kyselina syn-2-methoxyimino-(fur-2-yl)octová,

kyselina syn-2-terc.butoxyimino-(fur-2-yl)octová,

kyselina syn-2-benzyloxyimino-(fury-2-yl)octová,

kyselina syn-2-furfuryloxyimino-(fur-2-yl)octová,

kyselina syn-2-ethoxyimino-(fur-2-yl)octová.

Příprava 40

Kyselina 2-fenoxyimino-2-fenyloctová (syn-isomer)

Roztok kyseliny syn-2-hydroxyimino-2-fenyloctové (33 g) v bezvodém methanolu (500 ml) se smísí s 1,105 N roztokem methoxidu sodného (486 ml) a míchá se 15 minut. K roztoku se přidá difenyljodoniumbromid (90 g) a vzniklá směs se míchá 18 hodin pod dusíkem. Malé množství pevné látky se odfiltruje a filtrát se odpaří dosucha. K odparku se přidá voda (600 ml) a ether (600 ml) a pH směsi se upraví na 7,0 koncentrovanou kyselinou solnou. Vodná vrstva se dvakrát promyje etherem a pak okyselí pod etherem na pH 1,8 koncentrovanou kyselinou solnou. Kyselá směs se extrahuje do etheru a smíšené extrakty se promyjí (voda, nasycený roztok chloridu sodného), zbaví se vody a odpaří až vznikne tmavě hnědá pevná látka (35 g). Tato látka se rozetře s ledově chladným nitromethanem. Tuhá látka se oddělí, promyje s malým množstvím chladného nitromethanu a vysuší ve vakuu, čímž vzniknou světle hnědé krystaly 2-fenoxyimino-2-fenyloctové kyseliny (24,41 g, 51 %), teplota tání 104,8—105,1 stupně Celsia λ_{max} (ethanol) 267,5 nm (ε 11,600; 10 100).

Podobně byly připraveny:

Příprava 41

Kyselina 2-fenoxyimino-2-(thien-2-yl)-octová (syn-isomer) (52 %), teplota tání 98,3 až 99,5 °C, λ_{max} (ethanol) 267,5; 303 nm (ε je 9 900 a 12 000).

Příprava 42

Kyselina 2-fenoxyimino-2-(fur-2-yl)octová (syn-isomer) (34 %), teplota tání 100,7 až 100,9 °C, λ_{max} (ethanol) 270,5, 292,5 nm (ε = 14 300 a 15 700).

Příprava 43

Kyselina 2-cyklopentyloxyimino-2-(fur-2-yl)octová (syn-isomer)

Fur-2-ylglyoxalová kyselina (2,80 g) a cyklopentyloxaminhydrochlorid (3,3 g) se rozpustí ve směsi vody (100 ml) a ethanolu (50 ml) a pH roztoku se upraví na 5,0. Roztok se míchá 19 hodin, alkohol se odpaří a roztok se okyselí na pH 1,5 pod ethylacetátem. Kyselá směs se extrahuje do ethylacetátu a slité extrakty se promyjí, zbaví vody a odpaří, čímž se získá surová kyselina (4,38 gramu). Tato kyselina se smísí se suspenzí aktivního uhlí v benzenu na 15 minut, filtruje a filtrát se odpaří na pevnou látku, která byla dvakrát překrystalována z cyklohexanu na výslednou kyselinu (2,28 g, 51 %), teplota tání 96,6—97,7 °C, λ_{max} (ethanol) 277,5 nm (ε = 15 600).

Přípravy 44—50

Kyseliny 2-alkoxyimino-2-aryloctové

Obecné postupy

Směs substituované glyoxylové kyseliny a přebytek (10 až 15 %) alkoxyamin hydrochloridu se uvede v suspenzi ve vodě nebo ve směsi vody a ethanolu, míchá se a pH směsi se upraví na 4 a 5 pomocí roztoku hydroxidu sodného (1N až 10N). Čirý roztok při pH 4 až 5 se udržuje v průběhu reakce dalším přidáním roztoku hydroxidu sodného a ethanolu podle potřeby. Reakční směs se udržuje při teplotě místnosti dokud veškerá ketokyselina se nespotřebuje (může být nezbytné přidat další podíl těkavějších alkoxyaminů). Postup reakce se sleduje okyselením alikvotní části, extrakcí ethylacetátem a chromatografií na tenké vrstvě extraktu na silikagelových destičkách (vyvolaných směsí chloroform : methanol : kyselina octová v poměru 18 : 2 : : 1). Alkoxyiminooctové kyseliny jsou méně polární než výchozí ketokyseliny. Reakční doby se pohybují od 2 hodin do 2 dnů. Po skončení reakce se pH směsi upraví na 7 až 8 a ethanol se odstraní odpařením. Vodná směs se extrahuje etherem, extrakt se odloží a vodná fáze se okyselí na pH < 2 zředěnou kyselinou solnou. Směs se extrahuje ethylacetátem nebo etherem, extrakt se zbaví vody a odpaří na surový produkt, který se čistí jednou z následujících metod:

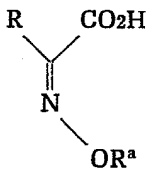
(a) Krystalizace a překrystalování (je-li třeba) z vhodného rozpouštědla.

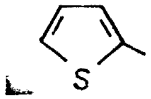
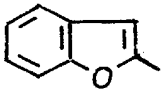
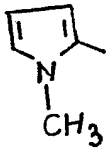
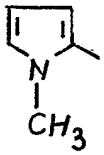
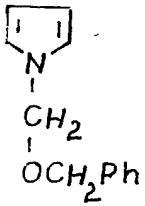
(b) Surový produkt rozpuštěný v etheru se vystaví malému přebytku roztoku diazomethanu v etheru. Přebytek se pak odstraní kyselinou octovou a roztok se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a odpaří se na surové methylestery. Estery se

oddělí preparativní chromatografií na silné vrstvě silikagelu nebo sloupcovou chromatografií na silikagelu a pak běžným způsobem hydrolyzují alkaliemi na syn-kyseliny, které se čistí krystalizací z vhodného rozpouštědla.

Tyto metody se užijí k přípravě meziproduktů uvedených v tabulce 4 (syn-isomery).

Tabulka 4



Příprava č.	R	R^a	Čištění (rozpouštědlo)	Teplota tání °C	τ hodnoty (DMSO-d_6) R	τ hodnoty (DMSO-d_6) R^a	λ_{max} nm (EtOH)	ε
44			(b) (cyklohexan)	71,2	2,30 2,7 —3,0	5,25 7,9—8,6	291,5	10 900
45		—C(CH3)3	(a) (cyklohexan)	124,5—125,5	2,1 —2,45 2,45—2,85 2,78	8,66	232,5 296 307,5	6 700 25 400 23 500
46		—CH3	(a) (benzen)	114 —115	3,03 3,77 3,92 6,16	6,24	286	16 200
47		—C(CH3)3	(a) (benzen)	146 —147	3,00 3,75 3,90 6,6	8,66	284	16 000
48	Ph		(b) (cyklohexan)	93,3	2,49	5,18 8,0—8,6	259	14 000
49		—CH3	(b) (cyklohexan/ /benzen)	84 — 86	2,68 (Ph) 2,78 3,62 3,78 4,32 5,47	6,14	285	12 400
50	Ph	—CH2CO2But	(a) (tetrachlormethan	88,5	2,47	5,32 8,58	253	13 800

Příprava 51

Kyselina 2-(thien-2-ylmethoxyimino)-(1-methylpyrrol-2-yl)octová ve formě syn-isomeru

Roztok 4,6 g kyseliny 1-methylpyrrol-2-ylglyoxylové a 5,46 g thien-2-ylmethoxaminhydrochloridu ve 100 ml směsi vody a ethanolu v poměru 1 : 1 se upraví na pH 4,8 10 N roztokem hydroxidu sodného a při tomto pH se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá další podíl 0,5 g thien-2-ylmethoxaminu a roztok se udržuje na pH 4,8 při teplotě místnosti další dva dny. Pak se pH upraví na 8 roztokem hydrogenuhličitanu draselného a ethanol se odstraní odpařením. Vodný roztok se promyje etherem a vodná fáze se pak okyselí na pH 1,5 pod vrstvou etheru 2 N roztokem kyseliny solné. Etherické extrakty se slijí a promyjí vodou, zbaví vody a odpaří na oranžovou olejovitou kapalinu v množství 8,8 gramu. Surová směs syn-isomeru a anti-isomeru se esterifikuje malým přebytkem diazomethanu v etheru.

K roztoku 7,7 g smíšených methylesterů ve 100 ml methanolu se přidá 28 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného. Směs se udržuje 3 dny na teplotě místnosti, pak se provede chromatografie vzorku, která prokáže pouze stopy zbylého esteru v anti-isomerní formě. Po dalších 30 minutách se přidá 12 mililitrů 2 N roztoku kyseliny solné a methanol odstraní odpařením. Odparek se dělí mezi ether a přebytek hydrogenuhličitanu sodného ve vodě. Etherická vrstva se oddělí, promyje vodou, zbaví vody a suší, čímž se získá 5,9 g světle oranžové olejovité kapaliny.

Tato kapalina se ve 100 ml methanolu smísí se 4,5 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a udržuje při teplotě místnosti 16 hodin. Pak se přidá další podíl 4,5 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a po 24 hodinovém stání při teplotě místnosti se směs zahřeje na 60 °C na 30 minut. Methanol se odstraní odpařením a zbytek se dělí mezi ether a roztokem hydrogenuhličitanu sodného ve vodě. Vodná fáze se okyselí pod vrstvou etheru 2 N roztokem kyseliny solné. Etherické extrakty se slijí, promyjí vodou a zbaví vody. Odpařením etheru se získá 4,8 g světle oranžové olejovité kapaliny, která se nechá krystalizovat z tetrachlormethanu na světlehnědé krystalky výsledného produktu v množství 1,9 g, teplota tání 70—71 °C. λ_{max} (EtOH) = 235 a 287,5 nm (ε = 11,600 a 17,100). τ (DMSO-d_6) hodnoty včetně 4,70 (S, CH_2) a 6,18 (S, CH_3).

Obecný způsob přeměny 2-substituované kyseliny oxyimino-2-aryloctové na kyselý chlorid bez isomerace

Roztok 1 ekvivalentu čisté kyseliny syn-2-substituované oxyiminoaryloctové v methanolu v množství 2—4 ml/mmol se smísí s 1 ekvivalentem methoxidu sodného v methanolu při 0—25 °C a směs se odpaří, čímž se získá sodná sůl, kterou lze sušit azeotropní destilací s několika díly benzenu a/nebo sušením za sníženého tlaku nad kysličníkem fosforečným.

1 ekvivalent bezvodé sodné soli se uvede v suspenzi v bezvodém benzenu v množství 5 ml/mmol s několika kapkami bezvodého dimethylformamidu a pak se smísí s 1 až 2,5 ekvivalenty čerstvě destilovaného oxalylchloridu. Směs se míchá při teplotě místnosti 0,5—1 hodinu a pak se benzen odstraní odpařením. Výsledné kyselé chloridy nebyly charakterizovány, nýbrž byly ihned užity k acylaci příslušného cefalosporinového jádra.

Kyseliny popsané v Přípravách 40—51 byly stejným způsobem rovněž převedeny na své kyselé chloridy.

Příprava 52

Cyklopentyloxaminhydrochlorid

Směs 14,9 g bromcyklopentanu, 16,3 g N-hydroxyftalimidu, 15 ml triethylaminu a 30 mililitrů dimethylformamidu se míchá 16 hodin, načež se vlije do 500 ml vody. Olejovitá směs se extrahuje ethylacetátem, extrakty se slijí, promyjí vodou, zbaví vody, rozpouštědlo se odstraní, čímž se získá pevná bílá látka, která se nechá překrystalovat z ethanolu za vzniku krystalického N-cyklopentyloxyftalimidu v množství 11,37 g, výtěžek 49 %, teplota tání 81,2 až 82,5 °C, λ_{max} ($CHBr_3$) zahrnuje 1 780, 1 720 cm^{-1} (CO—N—CO), 970 cm^{-1} (N—O—CH), hodnoty τ (DMSO-d_6) 2,08 (4 Ar-H), 5,12 (cyklopentyl 1-H), 8 18 (4-CH_2).

Směs 11 g N-cyklopentyloxyftalimidu, 2,6 gramu 100% hydrazinhydrátu a 30 ml ethanolu se zahřívá se zpětným chladičem 5 minut. Ke směsi se přidá 6 ml koncentrované kyseliny solné a směs se dále zahřívá ještě 5 minut. Pak se ke směsi přidá 20 ml vody, směs se zchladí na teplotu místnosti a zfiltruje. Filtrát se dosucha odpaří, k odparku se přidá 50 ml ethanolu a malý podíl nerozpustného materiálu se oddělí filtrací. Filtrát se odpaří dosucha a odparek se nechá překrystalovat ze směsi ethanolu a etheru, čímž se získá 6,28 g cyklopentyloxaminhydrochloridu ve výtěžku 96 %, teplota tání 156,9 °C.

Příprava 53

terc.-Butoxykarbonylmethoxamin

Terciární butylchloracetát (13,0 g, připravený podle Org. Synth., Coll. Vol. 4, 263) se po kapkách přidá za stálého míchá-

ní ke směsi 14,2 g N-hydroxyftalimidu, 23,0 gramu triethylaminu a 30 ml dimethylformamidu a výsledná směs se dále míchá 4 hodiny. Směs se vlije do 500 ml vody, vysrážená pevná látka se oddělí, promyje vodou a usuší. Překrystalováním z ethanolu se získá 17,2 g N-terc.butoxykarbonylmethoxyftalimidu, výtěžek 72 %, teplota tání 145,6 °C. Hodnoty τ (DMSO-d_6) 2,09 (4 Ar-N), 5,28 (CH_2), 8,56 (Bu^t).

Roztok 21 g N-terc.butoxykarbonylmethoxyftalimidu ve 250 ml methylenchloridu se smísí s 7,6 ml 100% hydrazinhydrátu v 15 mililitrech methanolu a směs se míchá 1,5 hod. K rozpuštění vzniklé sraženiny se přidá 5 N roztok amoniaku. Organická vrstva se oddělí, vodná vrstva se dále extrahuje methylenchloridem. Extrakty se slijí, promyjí vodou, zbaví se vody a odpaří na bleděžlutou pevnou látku. K této látce se přidá ether, směs se zfiltruje a filtrát odpaří, čímž se získá 8,88 g terc.butoxykarbonylmethoxaminu ve formě bledě žluté kapaliny, výtěžek 80 %. ν_{max} (Nujol) 3 330, 3 260 cm^{-1} (NH_2), 1 742 cm^{-1} (—$COOBu^t$), hodnoty τ (DMSO-d_6) 3,75 (—NH_2), 5,96 (CH_2), 8,55 (Bu^t).

Příprava 54

Methyl-N-benzyloxymethylpyrrol-2-ylglyoxylát

306 mg methylpyrrolglyoxylátu v diglymu se smísí s 63 mg hydroidu sodíku a míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Pak se přidá 376 mg benzyloxymethylchloridu a směs se míchá při teplotě místnosti ještě 3 hodiny. Suspenze se zfiltruje a filtrát se odpaří dosucha. Odparek se uvede do etheru, promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, pak se zbaví vody a odpaří, čímž se získá 530 mg surového produktu ve formě hnědé olejovité kapaliny. Čištěním preparativní chromatografií se získá ve výtěžku 46 % 250 mg bezbarvé olejovité kapaliny, hodnoty (DMSO-d_6) zahrnují 6,10 (—CH_3), 4,20 (=N—CH_2—), 5,47 (—OCH_2—), 2,70 (—Ph).

Příprava 55

N-benzyloxymethylpyrrol-2-ylglyoxylová kyselina

Surový methyl-N-benzyloxymethylpyrrol-2-ylglyoxylát (10 mg) ve 150 ml methanolu se mísí s roztokem hydroxidu sodného v množství 40 ml při koncentraci 1 N při teplotě místnosti 1 hodinu. Chromatografií na tenké vrstvě se prokáže, že došlo k úplné hydrolýze. Přidá se 20 ml 2 N roztoku kyseliny solné a methanol se odstraní odpařením. Odparek se třepe s roztokem hydrogenuhličitanu sodného a etherem. Vodná vrstva se okyselí pod vrstvou etheru a etherický extrakt se promyje vodou, zbaví vody a odpaří, čímž se získá 4,5 g výsledné kyseliny ve formě oranžové olejovité kapaliny ve výtěžku 55 %. Tento materiál se přímo použije k výrobě syn-methoximu popsaného v přípravě 49.

Příklad 1

Kyselina 3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

K roztoku 1,15 g dicyklohexylkarbodiimidu a 1,83 g terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-aminocef-3-em-4-karboxylátu ve 30 ml bezvodého methylenchloridu se přidá roztok 1 g kyseliny syn-2-methoxyiminofenyloctové v bezvodém methylenchloridu v množství 15 ml a výsledný roztok se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Směs se zfiltruje a filtrát se promyje 2 N roztokem kyseliny solné, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a pak se zbaví vody, načež se odpaří na 2,60 g oranžové drti. 0,21 g této drti se rozetře s petroletherem o teplotě varu 60 až 80 °C, čímž se získá 0,15 g syn-terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylátu jako pevné látky, λ_{max} (EtOH) 258 nm (ε 17 400), λ_{max} ($CHBr_3$) 1 784 cm^{-1} (β-laktam), τ ($CDCl_3$) 2,99 (dublet J 9,0, NH), 2,2 až 2,7 (multiplet, Ph), 5,97 (singlet, OCH_3) 7,93 (singlet, acetát), 8,48 (singlet, terc.butyl).

Zbytek 2,4 g drti se třepe s 10 ml kyseliny trifluoroctové při teplotě místnosti 10 minut, načež se odpaří na olejovitou kapalinu. Přidá se přibližně 80 ml etheru, čímž vznikne roztok, v němž se stáním vytvoří ve výtěžku 66 % 1,58 g sraženiny, sestávající v podstatě z kyseliny syn-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylové ve formě bílé pevné látky, $[\alpha]_D^{23}$ +55° (c = 1,02 v dioxanu), λ_{max} (pH 6 fosforečnanový pufr) 258 nm (ε 19 550), ν_{max} (nujol) 1 782 cm^{-1} (β-laktam), τ (DMSO-d_6) 0,21 (dublet, J 8,0 Hz, NH), 2,3 až 2,6 (multiplet, Ph), 6,08 (singlet, OCH_3), 7,98 (singlet, acetát).

Příklad 2

Kyselina 3-krotonoyloxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

Suspenze 1,0 g p-toluensulfonanové soli difenylmethyl-7β-imino-3-krotonyloxymethylcef-3-em-4-karboxylátu ve 20 ml ethylacetátu se třepe s roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Ethylacetátová vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, zbaví se vody a odpaří za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v

10 ml methylenchloridu a přidá se 0,324 g dicyklohexylkarbodiimidu. Výsledný roztok se smísí s 0,281 g 2-methoxyimino-2-fenyloctové kyseliny ve formě syn-isomeru. Směs se nechá stát 1 hodinu, načež se zfiltruje a koncentruje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje 2 N roztokem kyseliny solné, roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se zbaví vody a koncentruje za sníženého tlaku. Vznikne 1,0 g pěnovité látky, která se rozpustí ve 2 ml anisolu a roztok se smísí s 8 ml kyseliny trifluoroctové. Po 5 minutách stání při 20 °C se roztok koncentruje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se rychle extrahuje roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Extrakty se slijí, promyjí ethylacetátem a okyselí 2 N roztokem kyseliny solné, načež se znovu extrahují ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, zbaví vody, koncentruje za sníženého tlaku, načež se přidá za stálého míchání do petroleje, čímž dojde k vysrážení výsledného methoximu ve výtěžku 67 % a v množství 0,467 g $[\alpha]_D$ + 37,3° (c rovná se 0,9 v DMSO) λ_{max} (pH 6 fosforečnanový pufr) 258 nm (ε 17 800), ν_{max} (nujol) 1 782 (β-laktam), 1 710 (CO_2H), 1 680 a 1 540 (CONH) a 1 660 cm^{-1} (nenasycený ester), τ (DMSO-d_6, 100 MHz) 0,19 (dublet, J 8 Hz), 0,30 (multiplet, CH=CH—CH_3), 6,06 (singlet, $NOCH_3$), 6,28 a 6,50 [2 dublety (části kvarteru), J 18 Hz, C-2 CH_2], a 8,12 (dvojité dublety, J 7 a 1,5 Hz, CH=CH—CH_3).

Příklad 3 až 11

Obecné postupy přípravy kyselin 7β-(2-alkoxyimino-2-subst.acetamido)-3-(subst.)methylcef-3-em-4-karboxylových při použití dicyklohexylkarbodiimidu

(i) Způsob výroby kyseliny 4-karboxylové, a jejích esterů, které jsou meziprodukty reakce

Způsob A

K roztoku 1 ekvivalentu terc.butylesteru nebo difenylmethylesteru kyseliny 7β-amino-3-(subst.)-methylcef-3-em-4-karboxylové a 1 až 1,2 ekvivalentu dicyklohexylkarbodiimidu v bezvodém methylenchloridu (jako pomocných rozpouštědel se užije dimethylformamidu nebo dioxanu) se přidá při teplotě 0 až 20 °C roztok 1 ekvivalentu kyseliny syn-2-alkoxyimino(subst.)octové v bezvodém methylenchloridu. Směs se míchá 45 minut až 3 hodiny při teplotě místnosti, načež se zfiltruje a filtrát se postupně promyje 2 N roztokem kyseliny solné, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se zbaví vody a odpaří, čímž se získá žádaný ester ve formě oleje nebo plynu.

Způsob B

Postupuje se stejně jako při provádění způsobu A, místo methylenchloridu se však užije dimethylethylenglykolu.

Způsob C

Postupuje se stejně jako při provádění způsobu A, avšak navíc se ester čistí chromatografií na silikagelu.

Způsob D

Postupuje se stejně jako při provádění způsobu A, avšak 7β-aminoester soli kyseliny p-toluensulfonové se předem regeneruje třepáním s ethylacetátem a přebytkem nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po promytí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného se organická vrstva odpaří dosucha a znovu rozpustí v methylenchloridu.

(ii) Odstranění ochranné skupiny z esterů, které jsou meziproduktem při provádění způsobu podle vynálezu

Způsob E

Terc.butyl nebo difenylmethylester se rozpustí v kyselině trifluoroctové v poměru 5 až 10 ml kyseliny na 1 g esteru a směs se nechá stát 5 až 10 minut při teplotě místnosti, načež se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se uvede do etheru nebo ethylacetátu, extrahuje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se okyselí 2 N roztokem kyseliny solné a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje, zbaví vody a odpaří dosucha, čímž se získá žádaná kyselina syn-7β-(2-alkoxyimino-2-[subst.]acetamido)-3-(subst.)-methylcef-3-em-4-karboxylová.

Způsob F

Ester se rozpustí v anisolu v poměru 1 až 5 ml anisolu na 1 g esteru a uvede se ve styk s kyselinou trifluoroctovou v poměru 4 až 10 ml kyseliny na 1 g esteru a směs se nechá stát 5 až 10 minut při teplotě místnosti, načež se zpracovává způsobem E.

(iii) Způsob výroby soli kyseliny p-toluensulfonové s difenylmethyl-7β-amino-3-cyklopropylkarbonyloxymethylcef-3-em-4-karboxylátem, jíž se užívá jako výchozí látky v příkladu 11

(a) Difenylmethyl-3-cyklopropylkarbonyl-

oxymethyl-7β-(thien-2-yl)acetamidocef-3-em-4-karboxylát

K roztoku 8 g difenylmethyl-3-hydroxymethyl-7β-(thien-2-yl)acetamidocef-3-em-4-karboxylátu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu s obsahem 6,7 ml bezvodého pyridinu se přidá roztok karbonylchloridu cyklopropanu (vyrobený z kyseliny a 6,7 g thionylchloridu při teplotě místnosti při reakční době 90 minut) v bezvodém tetrahydrofuranu v množství 10 ml v průběhu 10 minut při teplotě místnosti. Směs se míchá při téže teplotě 2 hodiny, načež se odpaří téměř dosucha a zředí 100 ml ethylacetátu. Pak se směs postupně promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 2 N roztokem kyseliny solné a vodou. Organická vrstva se mísí s aktivním uhlím při teplotě místnosti 1 hodinu, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří na pěnovitý produkt, který se rozetře s petroletherem o teplotě varu 60 až 80 °C, čímž se ve výtěžku 87 % získá 7,8 g výsledného esteru, $[\alpha]_D$ + 28° (c = = 0,83 v dioxanu), λ_{inf} (EtOH) 235, 255 nm (ε 12 800, 7 700), ν_{max} ($CHBr_3$) 1 780 (β-laktam), 1 728 cm^{-1} (estery), τ (DMSO-d_5)hodnoty ukazují 0,8 (dublet NH) 3,02 ($CHPh_2$), 8,4 (multiplet,), 9,0—9,2 (CH_2 skupiny v cyklopropanovém kruhu).

Příklad 3

(a) terc.butyl-3-methyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru se získá jako žlutá pevná látka, teplota tání 66 °C (za rozkladu), λ_{max} (EtOH) 255 nm (ε 16 350), ν_{max} ($CHBr_3$) 1 785 (β-laktam), 1 720 (t-butylester), 1 690, 1 520 cm^{-1} (CONH), τ ($CDCl_3$) 3,02 (dublet J 8,0 Hz, NH) 2,3 až 2,7 (multiplet, Ph), 5,96 (singlet, OCH_3), 7,89 (singlet, CH_3) 8,48, (singlet, t-butyl) způsobem A. Odstraněním ochranné skupiny E způsobem E se získá:

(b) kyselina 3-methyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru jako pevná béžová látka ve výtěžku 67 %, teplota tání 145 °C (za rozkladu), $[\alpha]_D^{17}$ + 100° (c = = 1,32 v dioxanu) λ_{max} (pH 6,0, fosforečnanový pufr) 258 až 259 nm (ε 18 650), ν_{max} (nujol) 1 760 (β-laktam), 1 702 (CO_2H), 1 660, 1 536 (CONH), τ (DMSO-d_6) 0,24 (dublet J 8,0 Hz, NH), 2,3 až 2,6 (multiplet, Ph), 6,05 singlet, OCH_3), 7,94 (singlet, CH_3).

Příklad 4

(a) terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-benzyloxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru, teplota tání 123 až 125 °C, λ_{max} (EtOH) 259 nm (ε 20 500), ν_{max} ($CHBr_3$) 1 796 (β-laktam), 1 732 (acetát a ester), 1 694 a 1 522 cm^{-1}, CONH), τ ($CDCl_3$) 3,00 (dublet J 9,0 Hz, NH) 2,38, 2,60 (multiplet, Ph), 2,60 (benzylové aromatické protony), 4,74 (singlet, methylenová skupina na benzylu), 7,94 (singlet, acetát), 8,48 (singlet, terc.butyl) byl získán způsobem A. Odstraněním ochranné skupiny způsobem E se získá:

(b) kyselina 3-acetoxymethyl-7β-(2-benzyloxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru ve formě pevné bílé látky ve výtěžku 58 %, teplota tání 167 °C (za rozkladu), $[\alpha]_D^{26}$ + 50,5° (c = 0,85 v dioxanu), λ_{max} (pH 6,0, fosfátový pufr) 259 nm (ε 20 700), ν_{max} (nujol) 1 771 (β-laktam), 1 735, 1 252 (acetát), 1 650 a 1 530 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO-d_6), 0,14 (dublet J 8,0 Hz, NH), 2,3 až 2,7 (multiplet, atomatické protony), 4,79 (singlet, CH_2 benzylové skupiny), 7,96 (singlet, acetát).

Příklad 5

(a) Difenylmethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)-3-methylthiomethylcef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru λ_{max} (EtOH) 259 nm (ε 18 550), ν_{max} ($CHBr_3$) 1 785 (β-laktam), 1 722 (benzhydrylester), 1 688 a 1 518 cm^{-1} (CONH), τ ($CDCl_3$) 3,01 (dublet 7 Hz, NH), 2,32, 2,64, 2,65 (aromatické protony) 5,97 (singlet, OCH_3), 8,16 (singlet, SCH_3) byl vyroben způsobem A. Odstraněním ochranné skupiny způsobem E se získá:

(b) Kyselina 3-methylthiomethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru ve formě sraženiny a výtěžku 51 %, $[\alpha]_D^{26}$ + + 51° (c = 0,98 v dioxanu), λ_{max} (pH 6,0 fosfátový pufr) 259 nm, (ε 18 300), ν_{max} (nujol) 1 781 (β-laktam), 1 770 (CO_2H), 1 670 a 1 531 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO-d_6) 0,22 (dublet J 9 Hz, NH), 6,06 (singlet OCH_3), 8,01 (singlet SCH_3).

Příklad 6

(a) Difenylmethyl-3-benzoyloxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru se vyrobí v surové formě jako oranžová pevná látka ve výtěžku 80 % způsobem A. Odstraněním ochranné skupiny způsobem F se získá:

(b) kyselina 3-benzoyloxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru jako bílý prášek ve výtěžku 48 %, $[\alpha]_D$ + + 46,5° (c = 0,9 v DMSO) λ_{max} (pH 6, fosfátový pufr) 232,5 (ε 22 400) a 258,5 nm (ε 21 400) ν_{max} (nujol) 1 780 (β-laktam), 1 720 a 1 265 (benzoát), 1 705 (CO_2H), 1 675 a 1 532 cm^{-1} (CONH) τ (DMSO-d_6, 100 MHz) 0,16 (dublet, J 8 Hz, 4,06 (dvojitý dublet J 5 a 8 Hz, C-7H), 4,70 (dublet, J 5 Hz, C-6 H),

6,03 (singlet, $NOCH_3$), a 6,14 a 6,44 [dublety (části kvartetu), J 18 Hz, C-2 CH_2].

Příklad 7

(a) Difenylmethyl-3-isobutyryloxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru se získá způsobem A a zbaví ochranné skupiny způsobem F, čímž se získá:

(b) kyselina 3-isobutyryloxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru ve výtěžku 73 %, $[\alpha]_D$ + 48,5° (c = 1,0 v DMSO) λ_{max} (pH 6 fosfát) 258 nm (ε 18 700), ν_{max} (nujol) 1 783 (β-laktam), 1 725 (ester kyseliny karboxylové a kyselina), 1 670 a 1 530 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO-d_6, 100 MHz) 0,19 (dublet J 8 Hz, NH) 2,2 až 2,6 (multiplet, aromatické protony), 4,09 (dvojiný dublet, J 5 a 8 Hz, C-7H), 4,76 (dublet, J 5 Hz, C-7 H), 4,94 a 5,26 [2 dublety (části kvartetu), J 13 Hz, C-3 CH_2], 6,04 (singlet, $NOCH_3$), 6,28 + 6,50 [2 dublety (části kvartetu), J 18 Hz, C-2 CH_2], 7,40 (septet, J 7 Hz, $CH(CH_3)_2$) a 8,80 (dublet), J 7 Hz, $CH(CH_3)_2$).

Příklad 8

(a) terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-[2-methoxyimino-2-(thien-2-yl)acetamido]cef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru se získá jako pevná látka ve výtěžku 85 %, λ_{max} (EtOH) 262 až 263 nm (ε 14 900), λ_{inf} 280 nm (ε 13 280) ν_{max} ($CHBr_3$) 3 400 (NH), 1 780 (β-laktam), 1 738, 1 120 (CO_2R) a 1 684, 1 514 cm^{-1} (CONH) τ ($CDCl_3$) 2,5 až 2,7, 2,95 (thienylové protony), 5,97, (OMe), 7,93 (OAc), a 8,48 (terc.butyl), způsobem A. Odstraněním ochranné skupiny se získá volná:

(b) kyselina 3-acetoxymethyl-7β-[2-methoxyimino-2-(thienyl-2-yl)acetamido]-cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru ve výtěžku 56 %, $[\alpha]_D^{23}$ + 60° (c = 0,8 v dioxanu), λ_{max} 262 nm (ε 15 700), λ_{inf} 290 nm (ε 10 700), ν_{max} 3 275 (NH), 1 768 (β-laktam), 1 728 (OAc), 1 700, 2 600 (CO_2H), a 1 648, 1 520 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO-d_6) 2,2 až 2,9 (thienyl), 6,08 (OMe), 0,13 (NH), 4,12, 4,76 (β-laktam), 6,28, 6,52 (J = 18 Hz, CH_2 v kruhu), 4,94, 5,27 (J = 13 Hz, CH_2OAc), a 7,94 (OAc).

Příklad 9

(a) terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-t-butoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru se získá způsobem B a chromatograficky čistí na silikagelu způsobem C na bledě žlutou pěnu ve výtěžku 43 %, která se nechá překrystalovat z isopropyletheru, čímž se získá ester o teplotě tání 150 až 153 °C, τ ($CDCl_3$) 2,2 až 2,75 (multiplet, atomatické protony), 2,83 (dublet, NH), 8,61 (t-butoximin), 8,46 (terc.-butylester). Odstraněním ochranné skupiny způsobem F se získá:

(b) kyselina 3-acetoxymethyl-7β-(2-terc.-butoximino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru jako bledě žlutá pěna, ν_{max} ($CHBr_3$) 1 782 (β-laktam) 1 685, 1 522 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO-d_6) 2,2 až 2,75 (multiplet, aromatické protony), 0,4 (dublet, NH), 8,70 (terc.butoxim).

Příklad 10

(a) terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-[2-methoxyimino-2-(thien-2-yl)acetamido]-cef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru, λ_{max} (EtOH) 260 nm (ε 12 940), ν_{max} ($CHBr_3$) 1 778 (β-laktam), 1 688 a 1 510 cm^{-1} (CONH), τ ($CDCl_3$) 2,74 (dublet, NH), 4,76 (—OCH_2OCH_3), 6,49 (OCH_2OCH_3), 7,91 ($OCOCH_3$), 8,44 (But), se vyrobí způsobem A a pak se uvede ve styk s kyselinou trifluoroctovou způsobem E, čímž se získá:

(b) kyselina 3-acetoxymethyl-7β-[2-methoxyimino-2-(thien-2-yl)acetamido]-cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru, $[\alpha]_D$ + 51° (c = 0,8, DMSO), λ_{max} (pH 6, fosfátový pufr) 262,5 nm (ε 16 400), ν_{max} (nujol) 1 778 (β-laktam), 1 670, 1 530 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO-d_6) 0,11 (dublet, NH), 4,89 (OCH_2OCH_3), 6,62 (OCH_2OCH_3), 7,96 ($OCOCH_3$).

Příklad 11

(a) Difenylmethyl-3-cyklopropylkarbonyloxymethyl-7β-(2-ethoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru λ_{max} (EtOH) 256,5 nm (ε 15 800) ν_{max} ($CHBr_3$) 1 780 (β-laktam), 1 680, 1 510 (CONH), 1 720 cm^{-1} (estery), τ (DMSO-d_6) hodnoty včetně 0,19 (dublet, NH), 3,01 ($CHPH_2$), 5,76 (CH_2CH_3), 8,68 (CH_3), 8,35 (multiplet 9,2 (CH_2 skupiny v cyklopropanovém kruhu) se vyrobí způsobem C a zbaví ochranné skupiny způsobem F, čímž se získá:

(b) kyselina 3-cyklopropylkarbonyloxymethyl-7β-(2-ethoxyimino-2-fenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru, $[\alpha]_D$ + 75°, (c = 0,86 dioxan), λ_{max} (pH 6, fosfátový pufr) 257 nm (ε 16 000), ν_{max} (nujol) 1 780 cm^{-1} (β-laktam) τ (DMSO-d_6) hodnoty včetně 0,25 (dublet NH), 5,80 (CH_2CH_3), 8,73 (CH_3).

Příklad 12

Kyselina 3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

K 0,565 g roztoku kyseliny 3-acetoxyme-

thyl-7β-aminocef-3-em-4-karboxylové v 10 ml acetonu a 10 ml vody s obsahem 0,42 g bezvodého hydrogenuhličitanu sodného se přidá při teplotě 0 až 5 °C roztok 0,495 g syn-2-methoxyiminofenylacetylchloridu v 5 ml acetonu v průběhu 5 minut. Roztok se míchá při teplotě místnosti 30 minut a pak se odpaří k odstranění acetonu. Zbytek se promyje 20 ml etheru a vodná fáze se okyselí pod vrstvou 50 ml ethylacetátu na pH 2 2 N roztokem kyseliny solné. Směs se zfiltruje a vrstvy se oddělí. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se slijí, zbaví vody a odpaří, čímž se získá 0,48 g pevné bílé látky, která se rozetře s etherem, čímž se ve výtěžku 64 % získá 0,45 g výsledného produktu. $[\alpha]_D^{17}$ + 56° (1,04 v dioxanu), λ_{max} (pH 6 fosfátový pufr) 259 nm (ε 19 700), ν_{max} (nujol) 1 778 (β-laktam), 1 740, 1 262 ($OCOCH_3$) 1 712 (CO_2H), 1 660, 1 534 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO-d_6) hodnoty včetně 0,2 (dublet, J 8,0 Hz, NH), 2,3 až 2,6 (multiplet, Ph), 6,05 (singlet, OCH_3), 7,94 (singlet, acetát).

Příklad 13

Kyselina 3-acetoxymethyl-7β-(2-ethoxyimino-2-fenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

0,26 ml oxalylchloridu se přidá k suspenzi syn-ethoxyiminofenylacetátu sodného [vyrobeného ze 300 mg odpovídající kyseliny a 3,62 ml 0,43 N methoxidu sodného] s následným vysušením nad kysličníkem fosforečným] ve 20 ml bezvodého benzenu s 1 kapkou dimethylformamidu. Směs se míchá 1 hodinu, načež se odpaří dosucha. Odparek se rozpustí v 15 ml acetonu a tento roztok se po kapkách přidá k ledem chlazenému roztoku kyseliny 7β-aminocefalosporanové v množství 424 mg ve 20 ml vody s obsahem 262 mg hydrogenuhličitanu sodného za stálého míchání. Směs se míchá 2 hodiny, aceton se odpaří a vodný roztok se okyselí na pH 1,5. Tato směs se extrahuje ethylacetátem, extrakty se slijí, promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se zbaví vody a odpaří, čímž se získá ve výtěžku 89 % 622 mg výsledného produktu ve formě bezbarvé pěny $[\alpha]_D$ + 56° (c = 1,04 dioxan), λ_{max} (pH 6, fosfátový pufr), 257,5 nm (ε 20 200) ν_{max} (nujol) 1 772 (β-laktam), 1 656 a 1 518 cm^{-1} (CONH), τ hodnoty (DMSO-d_6) včetně 0,23 (dublet, J 8 Hz, NH), 2,3 až 2,6 (multiplet, aromatické protony), 5,75 (kvartet, CH_2CH_3), 8,68 (triplet, CH_2CH_3), 7,96 ($OCOCH_3$).

Příklad 14

Kyselina 3-acetoxymethyl-7β-(2-terc.butoxyiminothien-2'-yl-acetamido)cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

7,5 ml 0,53 N roztoku methoxidu sodného v methanolu se po kapkách přidá za stálého míchání k 0,9 g kyseliny syn-terc.butoxyimino-thien-2-yloctové v roztoku v 10 ml bezvodého methanolu při teplotě 0 až 5 °C, Směs se odpaří k odstranění methanolu a zbaví vody azeotropní destilací s bezvodým benzenem. K suspenzi sodné soli se za stálého míchání přidá 0,63 ml, 0,95 g oxalylchloridu a 40 ml bezvodého benzenu s 3 kapkami dimethylformamidu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, načež se benzen odpaří. 10 ml chloridu kyseliny se za stálého míchání k roztoku 1,09 g kyseliny 7β-aminocefalosporanové a 0,672 g hydrogenuhličitanu sodného ve směsi 20 ml acetonu a 20 ml vody při teplotě 0 až 5 °C a směs se při teplotě místnosti dále míchá 2 hodiny. Aceton se odstraní odpařením a směs se promyje ethylacetátem. Vodný roztok se za přítomnosti ethylacetátu okyselí 2 N roztokem kyseliny solné na pH 1,5 a extrahuje se ethylacetátem. Extrakty se slijí, promyjí vodou, zbaví vody a odpaří, čímž se získá ve výtěžku 61 % 1,15 g výsledného produktu ve formě světle žluté pěny $[\alpha]_D^{23}$ +61° (c = 1,0, dioxan), λ_{max} (pH 6, fosfátový pufr) 260 nm (ε 12 500), ν_{max} (nujol) 1 780 (β-laktam) 1 666 a 1 520 cm^{-1} (CONH) τ hodnoty (DMSO-d_6) včetně 0,28 (dublet, J 8 Hz, NH), 2,36 a 2,84 (2H) (thien-2-yl protony), 7,98 (OAc), 8,68 (But).

Příklad 15

Kyselina 3-acetoxymethyl-7β-(2-terc.butoxyiminobenzo[b]thien-3'-yl-acetamido]cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

0,976 g kyseliny syn-terc.butoxyiminobenzo[b]thien-3-yloctové se uvede v reakci s 0,445 M roztoku methoxidu sodného v množství 6,1 ml při teplotě místnosti. Odpařením se získá 1,05 g sodné soli ve formě bílého prášku. Tento produkt se přes noc suší nad kysličníkem fosforečným.

0,5 g sodné soli se uvede v suspenzi v 10 mililitrech bezvodého benzenu s 1 kapkou dimethylformamidu a při teplotě místnosti se smísí s 0,4 ml oxalylchloridu a směs se nechá při této teplotě stát 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a odparek ve 20 ml acetonu se po kapkách přidá k roztoku 0,49 g kyseliny 7β-aminocefalosporanové a 0,378 g hydrogenuhličitanu sodného ve 30 ml vody při teplotě 0 až 5 °C. Výsledná světle žlutá suspenze se míchá při téže teplotě 2,5 hodiny. Aceton se odstraní odpařením a vodná fáze se za přítomnosti etheru okyselí na pH 2. Etherická frakce se promyje vodou, zbaví vody a odpaří, čímž se získá béžová pěna, která se rozpustí v methylenchloridu a znovu odpaří, čímž se ve výtěžku 95 % získá 0,85 g výsledné látky o $[\alpha]_D$ + 61° (c = 1 dioxan), λ_{max} (pH 6, pufr) 230,

297, 304 inf. nm (ε 27 600, 11 500, 10 630), τ (DMSO-d_6) hodnoty včetně 0,29 (dublet, NH), 4,04 (dvojitý dublet, 7 protonů), 4,73 (dublet, 6-proton), 8,59 (But).

Příklad 16

Kyselina 3-acetoxymethyl-7β-(2-terc.butoxyiminofur-2'-ylacetamido)cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

2,11 g kyseliny syn-terc.butoxyiminofur-2-yloctové se smísí při teplotě místnosti s 19,1 ml tj. 0,525 molu methoxidu sodného. Methanol se odpaří a výsledný prášek se zbaví vody přes noc nad kysličníkem fosforečným. 933 mg sodné soli v 10 ml bezvodého benzenu s obsahem 1 kapky dimethylformamidu se mísí s 0,8 ml oxalylchloridu 1 hodinu při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a odparek se rozpustí ve 30 ml acetonu, načež se po kapkách přidá k roztoku 1,09 g kyseliny 7β-aminocefalosporanové a 672 mg hydrogenuhličitanu sodného v 50 ml vody při teplotě 0 až 5 stupňů Celsia. Výsledný roztok se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny, načež se aceton odstraní odpařením a pH vodné fáze se upraví na hodnotu 8, načež se vodná fáze promyje malým množstvím etheru, načež se okyselí za přítomnosti etheru na pH 2,0. Organická vrstva se promyje vodou, zbaví vody a odpaří na světle žlutou pěnu, která se zbaví vody vrstvou silikagelu a hydroxidu draselného, čímž se získá výsledný produkt v množství 1,6 g ve výtěžku 86 % jako světle žlutá pěna o $[\alpha]_D$ + 62° (c = 1, dioxan). λ_{max} (pH 6, fosfátový pufr) 272 nm (ε 18 600), ν_{max} ($CHBr_3$) 1 780 (β-laktam) 1 674 a 1 510 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO-d_6) hodnoty včetně 0,34 (dublet, NH), 2,17 a 3,34 (fur-2-yl), protony) 8,71 (But).

Příklad 17

Kyselina 3-azidomethyl-7β-(2-benzyloxyiminofenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

1,28 g kyseliny syn-benzyloxyiminofenylloctové se smísí při teplotě místnosti s 9,55 mililitru 0,525 molárního roztoku methoxidu sodného v methanolu. Odpařením se získá sodná sůl jako bílý prášek.

Sodná sůl se uvede v suspenzi v 15 ml bezvodého benzenu, který obsahuje 2 kapky dimethylformamidu, suspenze se smísí s 0,51 ml oxalylchloridu a nechá se stát 1 hodinu při teplotě místnosti. Po filtraci porcelánovým filtrem se roztok odpaří a odparek se rozpustí ve 20 ml bezvodého methylenchloridu, načež se přidá k roztoku 1,27 g kyseliny 7β-amino-3-azidomethylcef-3-em-4-karboxylové a 2,07 ml triethylaminu v 50 mililitrech bezvodého methylenchloridu při teplotě 0 až 5 °C. Výsledný světle oranžový roztok se míchá 1¼ hodiny při teplotě místnosti, načež se odpaří na hnědou pěnu, která se rozpustí ve vodě, promyje malým množstvím etheru a okyselí na pH 1,8 za přítomnosti ethylacetátu. Odpařením ethylacetátu se získá surový produkt v množství 1,9 g při výtěžku 77 % jako žlutá pěna, která se rozpustí v 50 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného, načež se zředěnou kyselinou vysráží 1,4 g výsledného produktu při výtěžku 56 %, $[\alpha]_D$ + 49,5° (c = 1, dioxan) λ_{max} (pH 6, fosfátový pufr) 258,5 nm (ε 19 400) ν_{max} ($CHBr_3$) 1 782 (β-laktam) 1 684 a 1 512 cm^{-1} (CONH) τ hodnoty (DMSO-d_6) včetně 0,07 (dublet, J 8 Hz, NH), 2,58 (multiplet, aromatické protony), 4,76 (CH_2Ph), 4,05 (dvojité dublety C 7 proton).

Příklad 18

3-Azidomethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylát sodíku ve formě syn-isomeru

K roztoku 4,6 g kyseliny 3-azidomethyl-7β-aminocef-3-em-4-karboxylové ve 100 ml acetonu a 100 ml vody s obsahem 3,66 g hydrogenuhličitanu sodného se při teplotě 0 až 5 °C přidá po kapkách v průběhu 20 minut roztok 4,32 g syn-2-methoxyiminofenylacetylchloridu a vzniklý žlutý roztok se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Aceton se odstraní odpařením a tmavě zelený roztok se promyje etherem, načež se přidá 100 ml ethylacetátu a pH se upraví na 2 2 N roztokem kyseliny solné. Obě vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se slijí, zbaví vody a odpaří na 8,2 g světle hnědé drti, která se rozetře s petroletherem o teplotě varu 60 až 80 °C a odbarví aktvním uhlím, čímž se 7,67 gramu konečného produktu získá jako drť béžové barvy. Tento produkt se rozpustí ve 30 ml ethylacetátu a přidá se 10% roztok 2-ethylhexanoátu sodného v n-butanolu v množství 34,8 ml, a to za stálého míchání po kapkách, čímž se ve výtěžku 51 % vysráží konečný produkt v množství 4,05 g $[\alpha]_D^{23}$ + 63,5° (c = 1,0 ve vodě), λ_{max} (pH 6,0, fosfátový pufr) 258 až 259 nm (ε 18 850), ν_{max} (nujol) 2 102 (N_3), 1 756 (β-laktam), 1 596 (CO_2^-), 1 682 a 1 528 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO-d_6) hodnoty včetně 0,22 (dublet J 8 Hz, NH), 2,3 až 2,6 (multiplet, Ph) a 6,04 (singlet, OCH_3).

Příklady 19 až 46

Obecný postup výroby kyselin 3-subst.-methyl-7β-(2-subst.oxyimino-2-arylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylových

Způsob A

Roztok příslušného syn-2-subst.oxyimino-2-arylacetylchloridu (který se připraví z 1 ekvivalentu odpovídající sodné soli s oxalylchloridem se rozpustí v acetonu a roztok se přidá po kapkách za stálého míchání při teplotě 0 až 5 °C k roztoku kyseliny 7β-aminocefalosporanové nebo k 1 ekvivalentu kyseliny 3-azidomethyl-7β-aminocef-3-em-4-karboxylové ve vodě, která obsahuje 2 až 2,5 ekvivalentu hydrogenuhličitanu sodného. Směs se míchá 30 minut až 2,5 hodiny, přičemž se teplota nechá vystoupit až na teplotu místnosti. Aceton se odpaří za sníženého tlaku, pH se upraví na 1,5 až 2,0 a výsledný produkt se extrahuje ethylacetátem, popřípadě etherem. Extrakty se promyjí vodou nebo nasyceným roztokem chloridu sodného, zbaví se vody a odpaří na pěnovitý nebo pevný produkt.

Způsob B

Postupuje se stejně jako u způsobu A, avšak produkt se čistí rozpuštěním ve vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného, načež se znovu vysráží okyselením.

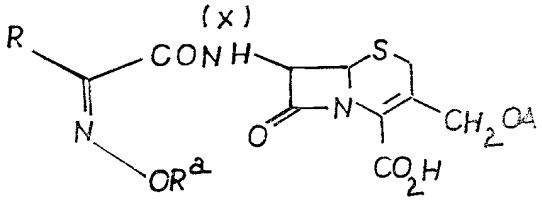
Způsob C

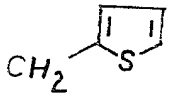
Postupuje se stejně jako při způsobu A, sodná sůl se však extrahuje ethylacetátem a extrakt se postupně promývá 2 N roztokem kyseliny solné a vodou, načež se zbaví vody a odpaří na pěnovitý produkt.

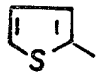
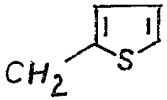
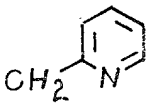
Způsob D

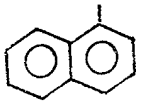
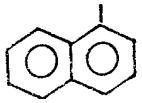
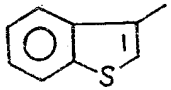
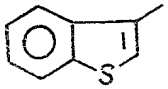
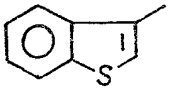
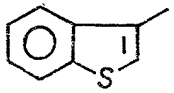
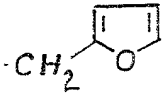
1 ekvivalent roztoku příslušného chloridu kyseliny se rozpustí v bezvodém methylenchloridu v poměru přibližně 5 ml/mmol a roztok se přidá k suspenzi nebo roztoku 1 ekvivalentu kyseliny 7β-amino-cefalosporanové nebo 3-azidomethyl-7β-aminocef-3-em-4-karboxylové a 3 ekvivalentů triethylaminu v methylenchloridu při teplotě 0 až 5 °C. Směs se míchá 1 až 1,5 hodiny při teplotě místnosti, načež se odpaří dosucha, odparek se rozpustí ve vodě, promyje ethylacetátem a vodná vrstva se okyselí na pH 1,5 za přítomnosti ethylacetátu. Ethylacetátový extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se odpaří na pěnovitý nebo pevný produkt.

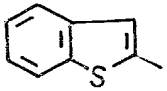
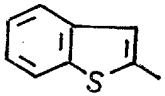
Tabulka 2



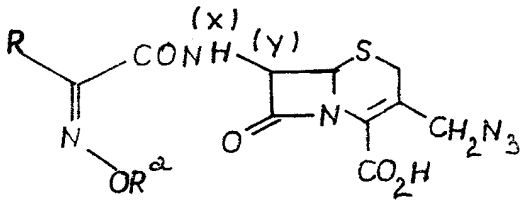
Příklad číslo	R	R^a	Způsob	$[\alpha]_D$ (dioxan)	pH 6 λ_{max} nm	ε	β-laktam ν_{max} cm^{-1} (rozpouštědlo)	τ Hodnoty pro DMSO-d_6 při 100 MHz x	R^a	y	Výtěžek %
19	Ph	$C(CH_3)_3$	D	+75°	256	19 100	1 775 (nujol)	0,39	8,63	4,07	70
20	Ph		A	+44°	251,5	12 900	1 760 (nujol)	0,16	4,63 (CH_2) 2,50, 2,76 2,93 (thi-en-2-yl)	4,10	71
21		CH_3	A	+60°	262	15 200	1 768 (nujol) 1 780 ($CHBr_3$)	0,13	6,08	4,12	76
22		C_2H_5	A	+88°	262,5	16 600	1 763 (nujol)	0,19	5,82 (CH_2) 8,75 (CH_3)	4,12	77
23		n-C_4H_9	A	+55°	262,5	16 500	1 762 (nujol)	0,18	5,86 8,2—8,8 a 9,06 $(CH_2)_3CH_3$	4,11	87

Příklad číslo	R	R^a	Způsob	$[\alpha]_D$ (dioxan)	pH 6 λ_{max} nm	ε	β-laktam ν_{max} cm^{-1} (rozpouštědlo)	τ Hodnoty pro DMSO-d_6 při 100 MHz x	R^a	y	Výtěžek %
24		$CHOC_2H_5$ | CH_3	A	+64° (DMSO)	260,5	16 300	1 776 (nujol)	0,16	8,6 (CH_3) 8,84 (CH_2CH_3) 4,66 ($CHCH_3$)	4,10	54
25		CH_2CH_2Br	A	+53°	262,5	15 500	1 778 (nujol)	0,14	5,59 (OCH_2) 6,30 (CH_2Br)	4,10	93
26		CH_2Ph	D	+58°	262,5 293	16 000 12 000	1 770 (nujol)	0,08	4,79 (CH_2) 2,58 (Ph)	4,11	60
27			A	+50°	242 260 294,5	17 700 17 300 12 100	1 762 (nujol)	0,04	4,63 (CH_2)	4,09	94
28			A	+36°	260	18 200	1 786 (nujol)	−0,12	4,78 (CH_2) 1,44, 2,16, 2,50 a 2,85 (pyrid--2-yl)	4,11	63
29		CH_2Ph	A	+52°	262	23 200	1 768 (nujol)	0,14	4,77 (CH_2) 2,57 (Ph)	4,08	96

Příklad číslo	R	R^a	Způsob	$[\alpha]_D$ (dioxan)	pH 6 λ_{max} nm	ε	β-laktam ν_{max} cm^{-1} (rozpouštědlo)	τ Hodnoty pro DMSO-d_6 při 100 MHz x	R^a	y	Výtěžek %
30		CH_3	A	+50°	260 292	13 000 7 600	1 762 (nujol)	0,09	5,95	4,12	79
31		$C(CH_3)_3$	C	+35°	296	8 600	1 780 (nujol)	0,26	8,59	4,09	80
32		CH_2Ph	C	+40°	290 (infl.)	8 200	1 778 (nujol)	0,00	4,67 (CH_2)	4,10	95
33		CH_3	A	+51,5°	226 298,5	28 300 10 800	1 788 ($CHBr_3$)	0,2	5,97	4,11	77
34		CH_2Ph	C	+49°	225	—	1 760 ($CHBr_3$)	0,06	4,62 (CH_2)	4,13	33
35		CH_3	A	+54°	273	18 100	1 784 ($CHBr_3$)	0,16	6,07	4,13	50
36		CH_2Ph	A	+51°	275,5	19 000	1 790 ($CHBr_3$)	0,16	4,83 (CH_2) 2,64 (Ph)	4,16	85
37		CH_2Ph	A	+55°	231 254 306,5	— —	1 778 ($CHBr_3$)	—0,08	4,68 (CH_2) 2,50 (Ph)	4,00	85
38			B	+53°	275	18 200	1 782 (nujol)	0,17	4,86 (CH_2) 2,32, 3,4—3,6 furylové protony	4,18	87

Příklad číslo	R	R^a	Způsob	$[\alpha]_D$ (dioxan)	pH 6 λ_{max} nm	ε	β-laktam ν_{max} cm^{-1} (rozpouštědlo)	τ Hodnoty pro DMSO-d_6 při 100 MHz x	R^a	y	Výtěžek %
39		C_2H_5	A	+59,5°	274	19 300	1 790 ($CHBr_3$)	0,21	5,79, 8,72	4,11	73
40		CH_3	A	+58°	230 253,5 305	20 800 18 450 20 800	1 790 ($CHBr_3$)	—0,04	5,97	4,00	78
41		$C(CH_3)_3$	A	+44,5°	230 254 303	20 900 15 200 22 200	1 780 ($CHBr_3$)	0,12	8,61	4,00	83

Tabulka 3



Příklad číslo	R	R^a	Způsob	$[\alpha]_D$ (dioxan)	pH 6 λ_{max} nm	ε	β-laktam ν_{max} cm^{-1} (rozpouštědlo)	τ hodnoty pro DMSO-d_6 při 100 MHz x	R^a	y	Výtěžek %
42	R	$C(CH_3)_3$	D	+56°	258	18 300	1 785 (nujol)	0,38	8,65	4,07	30
43		CH_3	D	+53°	262	14 600	1 780 ($CHBr_3$)	0,09	6,10	4,10	55
44		C_2H_5	B	+58°	263	15 600	1 770 (nujol)	0,13	5,83 (CH_2) 8,74 (CH_3)	4,09	59
45		$C(CH_3)_3$	B	+62°	262 288	12 200 13 400	1 780 (nujol)	0,25	8,68	4,07	50
46		CHPh	D	+48°	263	15 800	—	0,05	4,79 (CH_2) 2,60 (Ph)	4,12	11

Příklad 47

Kyselina 7β-(2-benzyloxyiminothien-2'-ylacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthiomethyl)-cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

0,45 ml oxalylchloridu se přidá za stálého míchání k suspenzi 0,747 g syn-benzyloxyiminothien-2-ylacetátu sodného ve 20 ml bezvodého benzenu s obsahem 1 kapky dimethylformamidu. Směs se míchá 1 hodinu a pak se odpaří dosucha. Odparek se rozpustí ve 25 ml ethylacetátu a tento roztok se po kapkách přidá za stálého míchání k suspenzi 1,35 g difenylmethyl-7β-amino-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthiomethyl)-cef-3-em-4-karboxylátu ve 20 ml ethylacetátu s 1,0 ml propylenoxidu. Pevná látka se rychle rozpustí a výsledný roztok se míchá 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se znovu rozpustí v 50 ml ethylacetátu. Tento roztok se promývá postupně 3% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 2 N roztokem kyseliny solné, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se zbaví vody a odpaří dosucha, čímž se získá 2,01 g difenylmethylesteru výsledného produktu ve formě světlehnědé pěny, τ hodnoty včetně (DMSO-d_6) 0,03 (dublet, NH), 4,79 (CH_2Ph), 7,26 (CH_3).

1,67 g tohoto surového esteru se smísí s 0,24 g anisolu a 10 ml kyseliny trifluoroctové. Výsledný roztok se nechá stát 10 minut při teplotě místnosti, načež se kyselina trifluoroctová odstraní odpařením a zbytek se dělí mezi ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se okyselí na pH 1,7, načež se třikrát extrahuje ethylacetátem. Extrakty se slijí, promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, zbaví se vody a odpaří dosucha, čímž se získá 1,04 g červené pěny. Tato pěna se rozpustí ve vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pak se znovu vysráží přidáním 2 N roztoku kyseliny solné. Tento postup se opakuje ještě jednou, čímž se ve výtěžku 28 % získá 350 mg výsledného produktu o $[\alpha]_D$ — 96° (c = 0,97 v dioxanu), λ_{max} (pH 6, pufr) 274 nm (ε 18 500), ν_{max} (nujol) 1 784 (β-laktam) τ hodnoty včetně (DMSO-d_6) 0,07 (dublet, NH), 2,60 (Ph), 4,81 (CH_2Ph) a 7,32 (CH_3).

Příklad 48

(a) terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyiminopyrid-3'-ylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru

Suspenze 1,8 g kyseliny 2-methoxyiminopyrid-3'-yloctové v 50 ml dichlormethanu se zchladí na —10 °C a smísí s 2,08 g chloridu fosforečného. Směs se míchá při této teplotě 1,5 hodiny, po této době se většina pevné látky rozpustí. Chladná směs se smísí s 3,0 g terc.butyl-7β-amino-3-acetoxymethylcef-3-em-4-karboxylátu a 2 ml propylenoxidu, načež se míchá dalších 30 minut. Roztok se dělí mezi ethylacetát a nasycený roztok chloridu sodného, načež se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se slijí, promyjí vodou a pak extrahují 2 N roztokem kyseliny solné. Nezměněný amin se odstraní přidáním přebytku dusitanu sodného ke zchlazenému kyselému extraktu, směs se pak promývá ethylacetátem přibližně 5 minut při teplotě 0 °C. Výsledná vodná fáze se neutrazlizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou, zbaví vlhkosti síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá 1,33 g směsi syn-isomeru a anti-isomeru výsledného produktu ve formě pěny.

Chromatografií na silikagelu s použitím směsi chloroformu a methanolu v poměru 99 : 1 se získá anti-isomer v množství 394 miligramů a pak 683 mg syn-isomeru ve formě pěny. Syn-isomer se rozpustí v ethylacetátu a vysráží přidáním petroletheru o teplotě varu 40 až 60 °C. Amorfní pevná látka se promyje petroletherem a usuší, čímž se získá 484 mg žádaného esteru ve výtěžku 10 %, $[\alpha]_D^{20}$ + 49° (c = 0,45, DMSO), λ_{max} (EtOH) 255 nm (ε 16 100), ν_{max} ($CHBr_3$) 3 396 (NH), 1 786 (β-laktam), 1 735 (OAc), 1 724 (CO_2R), 1 682 a 1 518 cm^{-1} (CONH), τ (d_6 DMSO) 0,14 (d, J 8 Hz, NH), 1,26, 1,30, 2,03 a 2,48 (multiplety, aromatické protony), 4,10 (q, J 5 a 8 Hz, C-7H), 4,74 (d, J 5 Hz), C-6H), 5,03 a 5,36 (2d, J 13 Hz, C-3 CH_2), 6,03 (s, OCH_3), 6,28 a 6,52 (2d, J 18 Hz, C-2 H_2), 7,97 (s, $OCOCH_3$), 8,52 [s, $C(CH_3)_3$].

(b) Sůl kyseliny 3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyiminopyrid-3'-ylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylové ve formě syn-isomeru

Roztok 440 mg terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyiminopyrid-3-ylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylátu ve formě syn-isomeru v 7 ml kyseliny trifluoroctové se nechá stát při teplotě 20 °C 15 min. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí třikrát v benzenu, přičemž se benzen vždy odpaří dosucha. Výsledný produkt pryžovité povahy se rozpustí v malém množství acetonu a pomalu se přidá k přebytku petroletheru o teplotě varu 40 až 60 °C za stálého míchání. Pevná látka se oddělí filtrací, promyje petroletherem a usuší, čímž se získá 561 mg výsledného produktu ve formě světle žlutého prášku. $[\alpha]_D^{20}$ + 30° (c = 0,88, DMSO), λ_{max} (pH 6 pufr) 254 nm (ε 14 300), ν_{max} (nujol) 3 250 (NH), 2 600 a 1 720 (CO_2H), 1 782 (β-laktam), 1 736 (OAc), 1 670 ($CF_3CO_2^-$), 1 670 a 1 550 cm^{-1} (CONH), τ (d_6-DMSO) 0,08 (d, J 8 Hz, NH), 1,16, 1,22,

1,90 a 2,36 (multiplety, aromatické protony), 4,06 (q, J 5 a 8 Hz, C-7H), 4,73 (d, J 5 Hz, C-6H), 4,93 a 5,26 (2d, J 13 Hz, C-3 CH_2), 5,98 (s, OCH_3), 6,26 a 6,49 (2d, J 18 Hz, C-2 H_2), 7,94 (s, $OCOCH_3$).

Příklad 49

7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)-3-pyridiniummethylcef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru

5 g kyseliny 3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylové ve formě syn-isomeru v roztoku 30 ml vody, 30 ml acetonu a 2,8 ml pyridinu se zahřívá na 50 °C 4 hodiny. Pak se přidá ještě 2,8 ml pyridinu a roztok se při pH 5 zahřívá na 50 °C 16 hodin. Tmavě hnědý roztok se slije z pryžovitého zbytku, odpaří se k odstranění acetonu a promyje methylenchloridem. Přebytek rozpouštědla se odstraní odpařením a roztok se nechá projít sloupcem iontoměničové pryskyřice (Dowex-1 v acetátovém cyklu), sloupec se vymývá vodou. Eluát se lyofilizuje a výsledná pevná látka se rozetře s acetonem, čímž se získá 0,84 g výsledného produktu jako béžová pevná látka o $[\alpha]_D^{23}$ — 6,4° (c = 0,95 ve vodě) λ_{max} (pH 6,0 fosfátový pufr) 257 nm (ε 19 900), ν_{max} (nujol) 1 770 (β-laktam), 1 660, 1 540 (CONH) a 1 604 cm^{-1} (CO_2^-), τ (D_2O) hodnoty včetně 1,03, 1,90 a 1,40 (α, β a γ- protony v pyridiniovém kruhu), 2,2—2,6 (multiplet, Ph), 5,99 (singlet, OCH_3), (DMSO-d_6) hodnoty ukazují 0,27 (dublet, J 8 Hz, NH), 6,10, (singlet, OCH_3).

Příklad 50

7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)-3-(4-karbamoylpyridiniummethyl)-cef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru

5 g kyseliny 3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylové ve formě syn-isomeru a 4,2 g isonikotinamidu se uvedou do směsi 150 ml vody a 30 ml acetonu a suspenze se zahřívá na 50 °C 20 hodin. Směs se zchladí, zfiltruje, odpaří k odstranění acetonu a vodný roztok se nechá projít sloupcem iontoměniče (Dowexu-1 o rozměrech 3 × 16 cm v acetátovém cyklu). Sloupec se promyje vodou a eluát se lyofilizuje, výsledná pevná látka se smísí s 250 ml acetonu na 30 minut, suspenze se zfiltruje, čímž se získá 1,4 gramu výsledného produktu $[\alpha]_D^{23}$ — 50° (c = 1,06 v DMSO), λ_{max} (pH 6 pufr) 260 nm (ε 20 900), ν_{max} (nujol) 1 770 (β-laktam), 1 675 a 1 560 (CONH) a 1 605 cm^{-1} (CO_2^-), τ (DMSO-d_6) hodnoty ukazují 0,33, 1,49 (α, a β-protony v pyridiniovém kruhu), 1,19 a 1,74 (—$CONH_2$), 2,4 až 2,6 (multiplet, Ph), 0,26 (j, 8 Hz, NH), 6,10 (singlet, OCH_3).

Příklad 51

3-Hydroxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylát sodný ve formě syn-isomeru

2,0 g kyseliny 3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylové ve formě syn-isomeru se rozpustí v minimálním množství nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a roztok se zředí 160 ml vody a zahřeje na 37 stupňů Celsia. Přidá se 15 g tuku zbavených pšeničných otrub a směs se míchá 3,5 hodiny při pH 7,4. Pak se směs vlije do 200 mililitrů acetonu a zfiltruje přes infusoriovou hlinku. Aceton se odpaří za sníženého tlaku při 30 °C a vodný roztok se překryje vrstvou ethylacetátu, uvede na pH 2,7 přidáním koncentrované kyseliny solné, načež se vrstvy oddělí a vodná vrstva se znovu extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se slijí, promyjí vodou, načež se k extraktu přidá větší množství vody a pH se uvede na 7 opatrným přidáváním 2 N roztoku hydroxidu sodného. Organická vrstva se pak dále extrahuje vodou a slité vodné roztoky se promyjí ethylacetátem a etherem, zbaví se plynu a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 82 % získá 1,52 g výsledného methoxidu ve formě pevné hnědé látky o $[\alpha]_D$ + + 104° (c = 1,1, DMSO) λ_{max} (pH 6 fosfát) 258,5 nm (ε 14 100) ν_{max} (nujol) 1 730 (β-laktam), 1 570 (COO^-), 1 640 a 1 520 cm^{-1} (CONH), τ (D_2O, 100 MHz) 2,2 až 2,6 (multiplet, aromatické protony), 4,16 (dublet, J 4 Hz, C-7H), 4,79 (dublet, J 4 Hz, C-6H), 5,72 singlet, C-2 CH_2), 5,97 (singlet, $NOCH_3$), 6,32 a 6,59 (2 dublety (části kvarteru), J 18 Hz, C-3 CH_2).

Příklad 52

Kyselina 3-hydroxymethyl-7β-(2-benzyloxyiminothien-2'-ylacetamido)cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

K suspenzi 1,0 g kyseliny 3-acetoxymethyl-7β-(2-benzyloxyiminothien-2'-ylacetamido)cef-3-em-4-karboxylové v 50 ml vody se přidá dostatečné množství nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, aby došlo k rozpuštění pevné látky a roztok se uvede na pH 7,0. Přidá se 8,0 g tuku zbavených pšeničných klíčků a směs se míchá 21 hodin při pH 6,8 až 7,0. pH se udržuje přidáváním kyseliny octové. Po 5 hodinách se pH již nemění a chromatografií na tenké vrstvě ($CHCl_3$: CH_3OH : CH_3COOH = 18 : : 2 : 1) se prokáže, že reakce je téměř dovršena.

Směs se zfiltruje a pH filtrátu se upraví na 4,5. Filtrací infusoriovou hlinkou se zís-

ká žlutý roztok, jehož pH se upraví na 2,5 pod vrstvou ethylacetátu. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem a slité extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, zbaví se vody a odpaří se dosucha na hnědou pevnou látku. Rozetřením této látky s methylenchloridem se získá 480 miligramů bezbarvé pevné látky, jejíž spektrum v nukleární magnetické resonanci odpovídá spektru pro hydroxymethylový derivát.

366 mg této pevné látky se rozpustí v 10 mililitrech 50% vodného roztoku ethanolu a směs se opatrně neutralizuje 3,02 ml 0,1 N roztokem hydroxidu sodného. Ethanol se odpaří a vodná směs se třikrát extrahuje etherem. Odpařením vodného roztoku se získá 132 mg sodné soli kyseliny 3-hydroxymethyl-7β-(2-benzyloxyiminothien-2'-ylacetamido)cef-3-em-4-karboxylové ve formě dihydrátu, $[\alpha]_D$ + 88° (c = 0,89, DMSO), 16 100) ν_{max} (nujol) 1 744 (β-laktam), 1 650 a 1 522 (CONH), 1 580 (CO_2^-) cm^{-1}, τ (DMSO-d_6) hodnoty ukazují 0,13 (dublet, NH), 2,54 (Ph) 4,76 (CH_2Ph), 4,26 (kvartet, 7-proton).

Příklad 53

Kyselina 3-(2-chlorethylkarbamoyloxymethyl)-7β-(2-methoxyiminofenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

Roztok 0,35 g kyseliny 3-hydroxymethyl-7β-(2-methoxyiminofenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylové ve formě syn-isomeru, 0,097 g 2-chlorethylisokyanátu a 1,79 g triethylaminu v 10 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční směs se vlije do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodná fáze se promyje ethylacetátem, okyselí a extrahuje ethylacetátem. Extrakty se slijí, zbaví se vody a koncentrují na objem přibližně 5 ml, načež se po kapkách za stálého míchání přidá do 250 ml petholetheru. Výsledná pevná látka se zfiltruje a usuší, čímž se ve výtěžku 35 % získá výsledná kyselina v množství 0,157 g, λ_{max} (pH 6, pufr) 258 nm (ε 16 800), ν_{max} (nujol) 3 250 (NH), 2 600 a 1 715 (CO_2H), 1 700 a 1 530 ($NHCO_2R$), 1 660 a 1 540 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO-d_6) hodnoty ukazují 0,22 (dublet J 9 Hz, 7β-NH), 2,3 až 2,6 (multiplet, aromatické protony), 6,05 (singlet, OCH_3), 6,40 multiplet, C-2 CH_2 a —CH_2Cl), 6,65 (multiplet, —$NHCH_2$).

Příklad 54

(a) terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(pyrid-4-ylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylát

Suspenze 6,0 g pyrid-4-ylacetylchloridu ve formě hydrochloridu v 50 ml ethylacetátu s 12 ml propylenoxidu se smísí, zchladí v ledové drti a po kapkách se přidá k roztoku 5,0 g terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-aminocef-3-em-4-karboxylátu v 50 ml ethylacetátu. Směs se míchá při 20 °C 20 hodin, pak se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje 2 N roztokem kyseliny solné. Vodný extrakt se promyje ethylacetátem, neutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a opět extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, zbaví vlhkosti síranem hořečnatým a odpaří na malý objem, přičemž dojde ke krystalizaci. Krystalická pevná látka se dobře promyje petroletherem o teplotě varu 40 až 60 °C a zbaví se vody, čímž se získá 5,4 g výsledného produktu jako práškovitá látka ve výtěžku 80 %, vztaženo na amin. 250 mg této látky se nechá překrystalovat z ethylacetátu, čímž se získá 170 mg bílých jehličkovitých krystalků o $[\alpha]_D$ + 94° (c = 0,9, DMSO), λ_{max} (EtOH) 256,5 nm (ε 9 900), ν_{max} ($CHBr_3$) 3 412 (NH), 1 784 (β-laktam), 1 736 (OAc), 1 722 (CO_2R), 1 690 a 1 512 cm^{-1} (CONH), τ (d_6-DHSO) 0,81 (d, J 8 Hz, NH), 1,47 a 2,68 (2d, J 5 Hz, aromatické protony), 4,27 (q, J 8 a 5 Hz, C-7H), 4,85 (d, J 5 Hz, C-6H), 5,01 a 5,36 (2d, J 13 Hz, C-3CH_2), 6,38 (s, CH_2CONH), 6,39 (s, C-2H_2), 7,96 (s, $OCOCH_3$), a 8,50 (s, $C(CH_3)_3$).

(b) terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-hydroxyiminopyrid-4'-ylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylát

3,0 g terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(pyrid-4'-ylacetmido)cef-3-em-4-karboxylátu v roztoku ve 30 ml kyseliny octové se zchladí v ledové drti a k zchlazenému roztoku se v průběhu 3 až 4 minut po kapkách přidá roztok 1,38 g dusitanu sodného v 10 ml vody. Směs se míchá při 20 °C 30 minut, pak se zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, načež se zbaví vlhkosti síranem hořečnatým. Odpařením téměř dosucha se získá zbytek, který se rozpustí v co nejmenším množství acetonu a po kapkách přidá za stálého míchání k petroletheru o teplotě varu 40 až 60 °C. Výsledná pevná látka se promyje petroletherem a zbaví vody, čímž se získá ve výtěžku 91 % 29 g výsledného oximu ve formě bílého prášku, který je směsí syn-isomeru a anti-isomeru v poměru 30 : 70, jak bylo prokázáno nukleární magnetickou resonancí.

2,5 g směsi oximů se chromatografuje na silikagelu při použití směsi methanolu a chloroformu v poměru 1 : 49, čímž se získá výsledná sloučenina ve formě anti-isomeru.

Další elucí směsí methanolu a chloroformu v poměru 1 : 49 se získá materiál, který se rozpustí v acetonu a přidá za stálého míchání k petroletheru o teplotě varu 40 až

60 °C, čímž se ve výtěžku 32 % směsi získá 0,81 g terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-hydroxyiminopyrid-4'-ylacetamido)cef-3-em-4-karboxylátu ve formě syn-isomeru, $[\alpha]_D$ plus 57° (c = 1,11, DMSO), λ_{max} (EtOH) 253,5 nm (ε 17 600), ν_{max} (nujol) 3 220 (NH), (β-laktam), 1 744 (OAc), 1 710 (CO_2R), 1 640 a 1 526 cm^{-1} (CONH), τ (d_6-DMSO) —2,26 (s, NOH), 0,27 (d, J 8 Hz, NH), 1,33 a 2,47 (2d, aromatické protony), 4,04 (q, J 5 a 8 Hz, C-7H), 4,71 (d, J 5 Hz, C-6H), 4,98 a 5,33 (2d, J 13 Hz,C-3 CH_2), 6,20 a 6,53 (2d, J 18 Hz, C-2 H_2) 7,94 (s, $OCOCH_3$), 8,49 (s, $C(CH_3)_3$).

(c) terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-methoximinopyrid-4'-ylacetamido)-syn-isomeru

Roztok 50 mg terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-hydroxyiminopyrid-4'-ylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylátu ve formě syn-isomeru v 10 ml tetrahydrofuranu se zchladí na 0 °C a smísí s přebytkem etherického roztoku diazomethanu. Směs se míchá při 5 °C 45 minut, načež se promyje vodou. Organický extrakt se zbaví vody a odpaří, čímž se ve výtěžku 93 % získá 48 mg výsledného esteru ve formě žluté pěny $[\alpha]_D$ + 55,5° (c = 0,88, DMSO), λ_{max} (EtOH), 257,5 nm (ε 16 580), ν_{max} ($CHBr_3$) 3 390 (NH) 1 784 (β-laktam), 1 736 (OAc), 1 726 (CO_2R), 1 684 a 1 516 cm^{-1} (CONH), τ (d_6-DMSO) 0,20 (d, J 8 Hz, NH), 1,33 a 2,48 (multiplet, aromatické protony), 4,09 (q, J 5 a 8 Hz, C-7H), 4,74 (d, J 5 Hz,C-6H), 5,01 a 5,35 (2d, J 13 Hz, C-3CH_2), 5,99 (s, $NOCH_3$), 6,38 (široký singlet, C-2H_2), 7,96 (s, $OCOCH_3$), 8,52 (s, $C(CH_3)_3$).

(d) Sůl kyseliny 3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyiminopyrid-4'-ylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylové s kyselinou trifluoroctovou ve formě syn-isomeru

Roztok 0,35 g terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyiminopyrid-4'-ylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylátu ve formě syn-isomeru v 10 ml kyseliny trifluoroctové se nechá stát při 20 °C 15 minut. Roztok se zředí benzenem a odpaří se dosucha, čímž se získá pryžovitý produkt, který se rozetře s etherem, čímž se ve výtěžku 67 % získá 0,26 g výsledné soli ve formě pevné látky, $[\alpha]_D$ + + 42° (c = 0,45, DMSO), λ_{max} (pH 6, pufr) 255 nm (ε 19 000), ν_{max} (nujol) 3 250 (NH), 2 600 a 1 720 (CO_2H), 1 778 (β-laktam), 1 734 (OAc), 1 666 ($CF_3CO_2^-$), 1 670 a 1 520 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO-d_6) 0,10 (d, J 8 Hz, NH), 1,23 a 2,36 (multiplet, aromatické protony), 4,11 (q, J 5 a 8 Hz, C-7H), 4,76 (d, J 5 Hz, C-6H), 4,98 a 5,29 (2d, J 13 Hz, C-3 CH_2), 5,97 (s, $NOCH_3$), 6,29 a 6,52 (2d, J 18 Hz, C-2H_2), 7,98 (s, $OCOCH_3$).

Příklad 55

Sůl kyseliny 3-acetoxymethyl-7β-[2-aminoethoxyimino(thien-2-yl)-acetamido]cef-3-em-4-karboxylové s kyselinou trifluoroctovou ve formě syn-isomeru

Roztok syn-(2-terc.butoxykarboxamido)-ethoxyiminothien-2-ylacetylchloridu připravený ze 314 mg kyseliny v 10 ml acetonu se po kapkách přidá za chlazení ledem a stálého míchání k roztoku 272 mg kyseliny 7β-aminocefalosporanové ve 20 ml vody s obsahem 168 mg hydrogenuhličitanu sodného. Roztok se míchá 2 hodiny, načež se aceton odpaří. Vodná směs se okyselí na pH 2,0 za přítomnosti ethylacetátu a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se slijí, promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, zbaví se vody a odpaří dosucha, čímž se ve výtěžku 95 % získá 540 mg kyseliny 3-acetoxymethyl-7β-[2-terc.butoxykarboxamidoethoxyimino-(thien-2-yl)acetamido]cef-3-em-4-karboxylové, τ (DMSO-d_6) hodnoty včetně 0,27 (d, NH), 7,96 (s, $OCOCH_3$), 8,62 (s, $C(CH_3)_3$).

500 mg surové kyseliny se rozpustí v 5 mililitrech kyseliny trifluoroctové a tento roztok se nechá stát 5 minut při teplotě místnosti, načež se při téže teplotě odpaří dosucha. K odparku se přidá 25 ml bezvodého benzenu a směs se znovu odpaří dosucha. Olejovitý zbytek se rozetře s etherem, čímž se získá ve výtěžku 64 % 346 mg výsledné sloučeniny ve formě bezbarvé pevné látky o $[\alpha]_D$ + 39° (= 0,97 v dioxanu), λ_{max} (pH 6, fosfátový pufr), 283 nm (ε 16 500), ν_{max} (nujol) 1 780 cm^{-1}, τ (DMSO-d_6) hodnoty včetně 0,31 (dublet, J 8 Hz, NH), 1,98 ($^+NH_3$), 4,08 (C-7 proton), 5,66 ($—OCH_2$), 6,8 ($—CH_2—N$), 7,96 ($OCOCH_3$).

Příklad 56

Kyselina 7β-[2-terc.butoxyimino-2-benzo-[b]-thien-3-yl]acetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethylcef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

Roztok 1,11 g kyseliny 2-(terc.butoxyimino)-2-(benzo-[b]-thien-3-yl)octové v 5 ml methylenchloridu a 1 ml dimethylformamidu se přidá k roztoku 2,04 g difenylmethyl-7β-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethylcef-3-em-4-karboxylátu ve 20 ml methylenchloridu. K svrchu uvedenému roztoku se při teplotě 20 °C přidá roztok 0,823 g dicyklohexylkarbodiimidu v 5 ml methylenchloridu. Směs se udržuje při 5 °C

16 hodin a pak se zfiltruje. Filtrát se promyje 2 N roztokem kyseliny solné, zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného, zbaví se vlhkosti síranem hořečnatým a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 3,37 g surového difenylmethylesteru výsledné sloučeniny ve formě oranžové pěny. Tato pěna se rozpustí v 6 ml anisolu a roztok se smísí s 25 ml kyseliny trifluoroctové. Po 5 minutách stání při 20 °C se roztok odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v ethylacetátu, načež se vzniklý roztok opět odpaří. Odparek se pak dělí mezi ethylacetát a zředěný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Ethylacetátová vrstva se důkladně extrahuje zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, extrakty se slijí, promyjí ethylacetátem a pod vrstvou ethylacetátu se upraví na pH 2 koncentrovanou kyselinou solnou. Obě vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se slijí, promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, zbaví se vody a koncentrují za sníženého tlaku na malý objem. Vzniklý roztok se pak po kapkách za stálého míchání přidá ke 400 ml petroletheru o teplotě varu 40 až 60 °C, sraženina se promyje petroletherem, čímž se ve výtěžku 41 % získá 1,0 g výsledné kyseliny ve formě pevné látky. $[\alpha]_D$ —87° (c = 1 v DMSO), λ_{max} (pH 6, fosfátový pufr) 277,5 nm (ε 16 850), ν_{max} (nujol) včetně 1 786 (β-laktam), 1 672 a 1 520 cm^{-1} (CONH) τ hodnoty (DMSO-d_6) včetně 0,27 (d, J 8 Hz, NH), 1,38 (m, H-4 benzo-[b]-thienyl) 1,86 (m, benzo-[b]-thienyl H-7), 2,15 (s, benzo-[b]-thienyl H 2) 2,44 (m, benzo-[b]-thienyl H-5 a H-6), 4,05 (dd, J 8 a 5 Hz, H-7), 4,72 (d, J 5 Hz, H-6), 5,40 + 5,74 (2ds, J 13 Hz, C-3 CH_2), 6,13 + 6,37 (2ds, J 18 Hz, C-2 CH_2), 7,29 (s, CH_3) a 8,57 (s, $C(CH_3)_3$).

Příklad 57

Kyselina 7β-[2-ethoxyimino-2-fenylacetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethylcef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

Připraví se v podstatě podle příklad 56. Výtěžek: 61 %. $[\alpha]_D$ — 86° (c = 1,1 v DMSO) λ_{max} (pH 6, fosfát) 262,5 nm (ε 22 350) ν_{max} (nujol) včetně 1 780 (β-laktam) a 1 664 a 1 520 cm^{-1} (CONH), τ hodnoty (DMSO-d_6) 0,21 (d, J 8 Hz, NH), 2,46 (m, aromatické protony) 4,06 (dd, J 8 a 5 Hz, H-7), 4,73 (d, J 5 Hz, H-6), 540 + 5,72 (2ds, J 14 Hz, C-3 CH_2), 5,74 (q, J 7 Hz, CH_3CH_2O) 6,11 + 6,39 (2 ds, J 18 Hz, C-2 CH_2), 7,27 (s, CH_3 v thiadiazolu) 8,68 (t, J 7 Hz, CH_3CH_2O).

Příklad 58

Kyselina 7β-[2-terc.butoxyimino-2-(thien-2-yl)acetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethylcef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

Připraví se podle příkladu 56 a získá se výsledná kyselina ve výtěžku 58 %. $[\alpha]_D$ — — 76° (c = 1, v DMSO) λ_{max} (pH 6, fosfát) 271 nm (ε 14 400), ν_{max} (nujol) včetně 1 780 (β-laktam) a 1 670 a 1 530 cm^{-1} (CONH), τ hodnoty (DMSO-d_6) včetně 0,26 (d, J 8 Hz, NH), 2,32 + 2,80 (ms, thienylové protony), 4,08 (dd, J 8 a 5 Hz, H-7), 4,73 (d, J 5 Hz, H-6) 5,38 + 5,73 (2ds, J 13 Hz, C-3 CH_2), 6,10 + 6,36 (2ds, J 18 Hz, C-2 CH_2), 7,27 (s, CH_3) a 8,64 [s, $C(CH_3)_3$].

Příklad 59

a) terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-ethoxyiminopyrid-4-yl-acetamido)-cef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru

Roztok 1,15 g terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-hydroxyiminopyrid-4-ylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylátu ve formě syn-isomeru ve 20 ml tetrahydrofuranu se smísí s přebytkem diazoethanu při 20 °C na 40 minut. Směs se zředí etherem, promyje vodou a extrahuje 2 N roztokem kyseliny solné. Vodný extrakt se neutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje ethylacetátem. Odpařením organického extraktu se získá výsledný ester jako pěna v množství 0,84 g a výtěžku 69 %, $[\alpha]_D$ + 47° (c = 0,84, v DMSO), λ_{max} (EtOH) 259 nm (ε 15 450), ν_{max} (nujol) 3,300 (NH), 1 788 (β-laktam), 1 740 (OAc), 1 724 (CO_2R), 1 678 a 1 540 cm^{-1} (CONH), τ (d_6-DMSO) hodnoty včetně 0,12 (d, J 8 Hz, NH), 1,26 a 2,42 (multiplety, aromatické protony), 2,69 (q, J 7 Hz, OCH_3CH_2), 7,93 (s, $OCOCH_3$), 8,50 [s, $(CH_3)_3$] a 8,69 (t, J 7 Hz, OCH_2CH_3).

b) Sůl kyseliny 3-acetoxymethyl-7β-(2-ethoxyiminopyrid-4-ylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylové s kyselinou trifluoroctovou ve formě syn-isomeru

0,75 g terc.butyl-3-acetoxymethyl-7β-(2-ethoxyiminopyrid-4-ylacetamido)cef-3-em-4-karboxylátu se zbaví ochranné skupiny 10 ml kyseliny trifluoroctové obvyklým způsobem, čímž se získá výsledná sůl jako prášek v množství 0,61 g a výtěžku 73 %, $[\alpha]_D$ + 30° (c = 0,4, v DMSO), λ_{max} (pH 6 pufr) 257 nm (ε 12 800), ν_{max} (nujol) 3 300 (NH), 2 600 a 1 720 (CO_2H), 1 782 (β-laktam), 1 740 (OAc), 1 680 ($CF_3CO_2^-$), 1 670 a 1 552 cm^{-1}, (CONH), τ (d_6-DMSO) hodnoty včetně 0,06 (d, J 7 Hz, NH), 1,20 a 2,28 (multiplety, aromatické protony), 5,65 (q, J 7 Hz, OCH_2CH_3), 7,92 (s, $OCOCH_3$) a 8,64 (t, J 7 Hz, OCH_2CH_3).

Příklad 60

3-acetoxymethyl-7β-
-(2-fenoxyimino-2-fenylacetamido)-
cef-3-em-4-karboxylát sodný ve formě
syn-isomeru

Roztok 8,6 g kyseliny syn-2-fenoxyiminofenyloctové ve 30 ml bezvodého methanolu se neutralizuje 1,105 N roztokem methoxidu sodíku ve 32,3 ml methanolu. Methanol se odpaří a získaná sodná sůl (sušená 48 hodin ve vakuu nad kysličníkem fosforečným) se uvede v suspenzi v 75 ml bezvodého benzenu s obsahem 1 kapky N,N-dimethylformamidu. Tato suspenze se smísí s 4,5 mililitru oxalylchloridu, směs se hodinu míchá a pak se rozpouštědlo i přebytek reakční látky odpaří. Roztok zbylého kyselého chloridu se v průběhu 30 minut přidá za stálého míchání k chlazenému roztoku 9,71 mililitru kyseliny 7β-aminocefalosporanové v 500 ml vody a 250 ml acetonu s obsahem 6,5 g kyselého uhličitanu sodného. Po skončeném přidávání se směs míchá další 2 hodiny a pak se aceton odpaří za sníženého tlaku. Vodná směs se převrství etherem (500 mililitrů) a okyselí na pH 1,8. Kyselá vrstva se dále extrahuje etherem. Etherické extrakty se smísí, promyjí se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, zbaví se vody a odpaří do sucha na 15,06 g kyseliny syn-3-acetoxymethyl-7β-(2-fenoxyimino-
-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylové ve formě světle žluté pěny.

14,5 g této kyseliny se uvede do roztoku ve 150 ml acetonu a v průběhu 15 minut se přidá k roztoku 5,5 g 2-ethylhexanoátu sodného v 50 ml acetonu. Vysrážená pevná látka se izoluje, promyje acetonem, usuší ve vakuu, čímž se získá 12,92 g výsledné látky; $[\alpha]_D^{22}$ + 111° (c = 1,13, DMSO), ν_{max} (pH 6 pufr) 260 nm (ε 19 400), λ_{infl} 285 nm (ε 12 000), ν_{max} (nujol) 3 270 (NH), 1 752 cm^{-1} (β-laktam), τ hodnoty (DMSO-d_6) zahrnují —0,05 (d) (NH), 4,16 (dd) (7-H), 4,82 (d) (6-H), 7,97 (s) (—$OCOCH_3$).

Příklady 61—70

Obecný postup k výrobě kyselin
3-acetoxymethyl-7β-(2-substituovaných
oxyimino-2-arylacetamido)-
cef-3-em-4-karboxylových

Způsob A

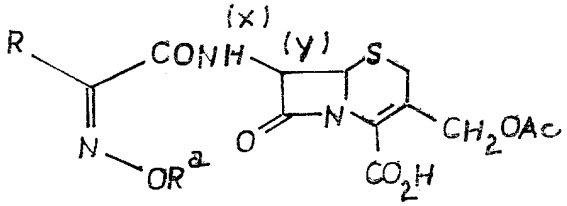
Roztok příslušného syn-(2-substituovaného oxyimino)-2-arylacetylchloridu (připraveného z 1 ekvivalentu odpovídající sodné soli s oxalylchloridem) se rozpustí v acetonu a tento roztok se po kapkách přidá k míchanému, 0—5° teplému roztoku k ekvivalentu kyseliny 7β-aminocefalosporanové ve vodě s obsahem 2—2,5 ekvivalentu hydrogenuhličitanu sodného. Směs se míchá 0,5 až 2,5 h, přičemž se teplota nechá stoupnout na teplotu místnosti. Aceton se odstraní odpařením za sníženého tlaku, přidá se ethylacetát, pH se upraví na 1,5 až 2,0 a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, zbaví se vody a odpaří se pěnovitý produkt nebo na pevnou látku.

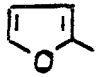
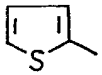
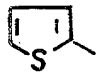
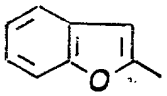
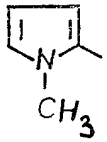
Způsob B

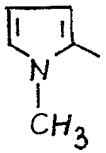
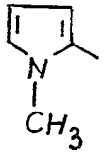
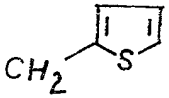
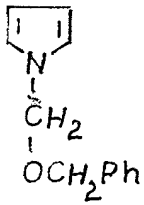
Postupuje se stejně jako ve způsobu A, avšak produkt se extrahuje etherem.

Takto připravené deriváty cefalosporinu jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5



Příklad číslo	R	R^a	Metoda	$[\alpha]_D$ (dioxan)	pH 6 λ_{max} nm	ε	β-laktam ν_{max} cm^{-1} (rozp.)	τ hodnoty pro DMSO-d_6 při 100 MHz x	R^a	y	Výtěžek %
61		Ph	A	+72°	270,5 296	14 750 13 300	1 780 (Nujol)	0,14	2,4—2,8	4,04	98
62		Ph	A	+68°	263,5 305	16 200 10 700	1 778 (Nujol)	0,14	2,4—2,8	4,01	96
63			A	+69°	275	16 800	1 782 (Nujol)	0,33	5,28; 8,0—8,6	4,16	98
64			A	+59°	262,5 294	15 700 12 300	1 782 (Nujol)	0,26	5,25; 8,0—8,6	4,10	95
65		—C(CH3)3	B	+52,5°	235,5 273 301,5	13 100 17 000 24 300	1 780 (CHBr3)	0,20	8,62	4,04	93
66	Ph		B	+96° (sodná sůl v DMSO)	260	19 800	1 759 (Nujol) (sodná sůl)	0,30	5,20; 8,0—8,6	4,09	92
67		CH3	B	+46°	267 293	13 000 12 300	1 790 (CHBr3)	0,40	6,14	4,18	75

Příklad číslo	R	R^a	Metoda	$[\alpha]_D$ (dioxan)	pH 6 λ_{max} nm	ε	β-laktam ν_{max} cm^{-1} (rozp.)	τ hodnoty pro DMSO-d_6 při 100 MHz x	R^a	y	Výtěžek %
68		$C(CH_3)_3$	B	+56,5°	270	15 300	1 790 ($CHBr_3$)	0,56	8,69	4,15	79
69			B	+39,5°	237 266 295,5	17 500 13 400 14 700	1 786 ($CHBr_3$)	0,34	4,75 2,36; 2,81, 2,96	4,18	79
70		CH_3	B	+39,5°	268,5 289	13 200 12 900	1 792 ($CHBr_3$)	0,30	6,18	4,15	76

Příklad 71

Kyselina 3-(1-methyltetrazol-5-ylthiomethyl)-7β-[2-fenoxyimino-2-fenylacetamido]cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

Suspenze 464 mg kyseliny 2-fenoxyimino-2-fenyloctové ve 25 ml bezvodého methylendichloridu se přidá v průběhu 5 minut k míchanému roztoku 989 mg difenylmethyl-7β-amino-3-(1-methyltetrazol-5-ylthiomethyl)cef-3-em-4-karboxylátu a 454 mg dicyklohexylkarbodiimidu ve 25 ml methylendichloridu. Směs se míchá další 2 hodiny, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Odparek se uvede v suspenzi v 60 ml ethylacetátu, nerozpustný podíl se oddělí filtrací a filtrát se promyje směsí nasyceného roztoku chloridu sodného a vody v poměru 1 : 1, pak vodou a roztokem chloridu sodného (30 ml pokaždé), zbaví se vody a odpaří na 1,56 g pěnovitého produktu. Roztok tohoto produktu v 10 ml benzenu se čistí chromatografií na 60 g silikagelu při použití směsi benzenu a ethylacetátu v poměru 10 : 1 jako elučního činidla. Příslušné frakce se slijí a odpaří se ve vakuu dosucha, čímž se získá 1,16 g difenylmethyl-3-(1-methyltetrazol-5-ylthiomethyl)-7β-[2-fenoxyimino-2-fenylacetamido]cef-3-em-4-karboxylátu ve formě syn-isomeru jako oranžová pěna ve výtěžku 87 %. Roztok této pěny ve směsi 4 ml kyseliny trifluoroctové a 1 ml anisolu se udržuje na teplotě 23 °C 5 minut, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu při tlaku 266 Pa a teplotě 40 °C. Odparek se rozpustí v 80 ml etheru, přidá se směs 120 ml hydrogenuhličitanu sodného a vody v poměru 1 : 3 a směs se míchá až do rozpuštění pevné látky (přibližně 10 minut). Vodná fáze se oddělí, převrství se 150 ml ethylacetátu a okyselí na pH 2 N roztokem kyseliny solné. Organická fáze se oddělí, promyje 50 ml vody a 50 ml roztoku chloridu sodného a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v 50 ml acetonu, roztok se míchá 5 minut s 1 g aktivního uhlí, načež se zfiltruje přes vrstvu silikagelu. Filtrát se zbaví vody a odpaří na 780 mg pěnovitého produktu, který se rozpustí v ethylacetátu a roztok se vlije do petroletheru, čímž se získá 640 mg výsledné kyseliny ve formě bezbarvé pevné látky ve výtěžku 63,3 %. $[\alpha]_D^{23}$ — 64° (c = 1,01, aceton), λ_{max} (0,1 M — pH 6, fosfátový pufr), 261 nm (ε 19 200), τ (DMSO-d_6) hodnoty zahrnují —0,11 (NH, d, J 8 Hz), 4,00 (7-H, dd, J 5 a 8 Hz), 4,70 (6-H, d, J 5 Hz) a 6,04 (CH_3—).

Příklady 72 až 87

Obecný postup výroby kyselin 7β-(2-substituovaných oxyimino-2-arylacetamido)-3-(substituovaných)cef-3-em-4-karboxylových s použitím dicyklohexylkarbodiimidu

(i) K roztoku terciárního butylesteru (příklad 87) nebo difenylmethylesteru kyseliny 7β-amino-3-(substituované)cef-3-em-4-karboxylové v množství 1 ekvivalentu a 1 až 1,2 ekvivalentu dicyklohexylkarbodiimidu v bezvodém methylenchloridu se přidá při teplotě 0 až 20 °C roztok 1 ekvivalentu kyseliny syn-2-alkoxy- nebo 2-aryloxyimino-2-aryloctové v bezvodém methylenchloridu. Směs se míchá při teplotě místnosti 45 minut až 3 hodiny, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha. Odparek v ethylacetátu se promyje postupně roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného. Organická fáze se zbaví vody a odpaří dosucha na pěnovitý produkt nebo pevnou látku. Tento výsledný ester se dále čistí krystalizací nebo chromatografií na silikagelu a charakterizuje NMR spektrem a chromatografií na tenké vrstvě.

V případě, že je možno získat 7β-aminosloučeninu, která je výchozí látkou, ve formě soli s kyselinou p-toluensulfonovou (příklad 86), volná báze se uvolní třepáním s ethylacetátem a přebytkem nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Po promytí vodou a roztokem chloridu sodného se organická vrstva odpaří do sucha a volný amin se znovu rozpustí v methylenchloridu.

(ii) Takto získané meziprodukty ve formě esteru se zbaví ochranné skupiny rozpuštěním ve směsi 3 až 10 ml kyseliny trifluoroctové na 1 g esteru a 1 až 5 ml anisolu na 1 g esteru, tento roztok se ponechá při teplotě místnosti 5 až 10 minut, načež se rozpouštědlo odstraní odpařením za sníženého tlaku. Surová kyselina se vytřepe s etherem nebo ethylacetátem a přebytkem vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodná vrstva se promyje ethylacetátem. Pak se vodná fáze oddělí, převrství ethylacetátem a okyselí na pH 1 až 2 N roztokem kyseliny solné. Organická vrstva se promyje, zbaví vody a odpaří na požadovanou kyselinu syn-7β-(3-alkoxy- nebo 2-aryloxy-2-arylacetamido)-3-(substituovanou)-cef-3-em-4-karboxylovou. Takto získané sloučeniny jsou uvedeny v tabulce 6.

(iii) Difenylmethyl 7β-amino-3-(1-ethyltetrazol-5-ylthiomethyl)cef-3-em-4-karboxylát, užitý jako výchozí látka pro příklad 73.

(a) Difenylmethyl-3-(1-ethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-7β-(2-thienylacetamido)cef-3-em-4-karboxylát.

Roztok 11,67 g difenylmethyl-3-brommethyl-7β-(2-thienylacetamido)cef-3-em-4-karboxylátu a 2,6 g 1-ethyltetrazolin-5-thionu v bezvodém tetrahydrofuranu v množství 150 ml se míchá při teplotě 0 °C, načež se po kapkách přidá za stálého míchání roztok 2,8 mililitru triethylaminu ve 25 ml tetrahydro-

furanu v průběhu 5 minut. Výsledná suspenze se míchá dalších 25 minut, v průběhu této doby se nechá teplota stoupnout na 20 stupňů Celsia, načež se k této směsi za stálého míchání přidá v průběhu 5 minut ke směsi 50 ml 2 N roztoku kyseliny solné, 350 mililitrů vody, 350 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 600 ml ethylacetátu. Organická fáze se oddělí a promyje 2 N roztokem kyseliny solné, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se odpaří na 11,71 g pěnovitého produktu. Roztok tohoto produktu v 26 ml benzenu se čistí chromatografií na 200 g silikagelu při použití soustavy benzen a ethylacetát v poměru 5 : 1 jako elučního činidla. Příslušné frakce se slijí a odpaří ve vakuu do sucha. Odparek se znovu rozpustí v methylendichloridu a roztok se vlije do petroletheru, čímž se získá výsledný ester ve formě světle žluté pevné látky v množství 8,585 g, výtěžek 68 %. $[\alpha]_D^{23}$ — 131° (c = 0,97, $CHCl_3$) λ_{max} (EtOH) 264 nm (ε 7 300), τ ($CDCl_3$) hodnoty zahrnují 4,12 (7-H, dd, J 5 a 9 Hz), 5,04 (6-H, d, J 5 Hz), 5,83 (CH_3CH_2—, q, J 7 Hz) a 8,57 (CH_3CH_2—, t, J 7 Hz).

(b) Roztok 2,13 ml pyridinu v 10 ml bezvodého methylendichloridu se přidá v průběhu 5 minut za stálého míchání k suspenzi 5,47 g chloridu fosforečného ve 20 ml methylendichloridu. Po 10 minutách se suspenze zchladí na 0 °C a přidá se po kapkách v průběhu 10 minut roztok 8,3 g difenylmethyl-3-(1-ethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-7β-(2-thienylacetamido)cef-3-em-4-karboxylátu. Výsledná směs se míchá další hodinu, v průběhu této doby se teplota nechá stoupnout na 23 °C, načež se celá směs v průběhu 10 minut přidá k 0 °C teplé směsi 30 ml methanolu a 60 ml methylendichloridu. Po 15 minutách se přidá 50 ml N roztoku kyseliny solné a směs se dále míchá 10 minut. Organická fáze se oddělí, míchá 30 minut s 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, promyje se nasyceným roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a smísí se s malým množstvím aktivního uhlí. Suspenze se zfiltruje vrstvou silikagelu, filtrát se zbaví vody a odpaří na 7,47 g olejovité látky. Tento materiál se rozetře s 15 ml ethylacetátu, čímž vznikne výsledný amin jako světle žlutá pevná látka v množství 3,854 gramu, výtěžek 58 %. $[\alpha]_D^{23}$ — 213° (c = 1,14, $CHCl_3$), λ_{max} ($CHCl_3$) 265 nm, (ε 7 900), 268,5 nm (ε 7 900) a 279,5 nm (ε 7 800), τ (DMSO-d_6) hodnoty zahrnují 4,92 (d, J 5 Hz) a 5,11 (d, J 5 Hz), (6-H a 7-H) a 5,72 (q, J 7 Hz) a 8,61 (t, J 7 Hz), (CH_3CH_2—).

(iv) Difenylmethyl-7β-amino-3-(6-nitrobenzothiazol-2-ylthiomethyl)-cef-3-em-4-karboxylát ve formě hydrochloridu, užitý jako výchozí látka v příkladu 75 a 79.

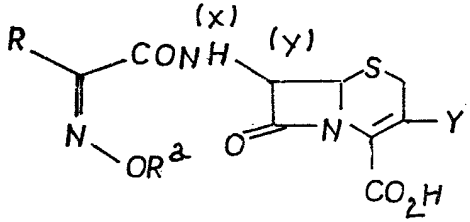
Roztok 10,068 g difenylmethyl-3-bromnethyl-7β-formamidocef-3-em-4-karboxylát-1β-oxidu a 4,244 g 2-merkapto-6-nitrobenzothiazolu ve 125 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se míchá při teplotě 0 °C, načež se přidá za stálého míchání po kapkách v průběhu 5 minut roztok 3,2 ml triethylaminu ve 25 ml N,N-dimethylformamidu a směs se dále míchá 2 hodiny, přičemž se teplota směsi nechá stoupnout na 23 °C. Rozpouštědlo se odpaří při teplotě 40 °C při tlaku 266 Pa a odparek se dělí mezi 300 ml methylendichloridu a 300 ml vody, organická fáze se promyje 2 N roztokem kyseliny solné, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a odpaří na 14,35 g pěnovitého produktu. Roztok tohoto produktu ve 200 mililitrech bezvodého methylendichloridu se míchá při —20 °C, přičemž se v průběhu 5 min po kapkách přidá roztok 2,5 ml, tj. 1,5 ekvivalentu bromidu fosforitého ve 25 ml methylendichloridu, načež se směs dále míchá 30 minut při —10 až —15 °C. Výsledný roztok se míchá 30 minut s 250 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se oddělí, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a smísí se s malým množstvím aktivního uhlí. Suspenze se zfiltruje vrstvou silikagelu, filtrát se zbaví vody a odpaří na 10,71 g pěnovitého produktu. Suspenze tohoto produktu ve 200 ml methanolu se míchá při teplotě 0 °C, přidá se 3,66 ml, tj. 2 ekvivalenty oxychloridu fosforečného v průběhu 2 minut a směs se dále míchá při 23 °C, v průběhu této doby se rozpustí veškerá pevná látka. Rozpouštědlo se pak odpaří, přidá se 100 ml ethylacetátu a výsledná suspenze se odpaří ve vakuu dosucha. Výsledný pryžovitý produkt se rozpustí ve 100 ml methylendichloridu, roztok se míchá při 0 °C, načež se v průběhu 5 minut přidá 300 ml etheru. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje 100 mililitry etheru a usuší ve vakuu na 9,744 g výsledného hydrochloridu ve formě světle žlutých vloček ve výtěžku 78 %. $[\alpha]_D^{23}$ — — 94° (c = 1,0, DMSO), λ_{max} (EtOH) 328 nm (ε 13 400), τ (DMSO-d_6) hodnoty zahrnují 4,72 (6-H a 7-H), 5,10 a 5,57 (3-CH_2, q, J Hz), a 6,10 (2 CH_2).

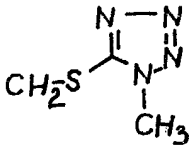
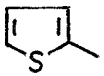
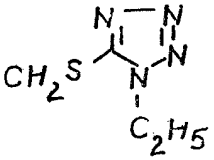
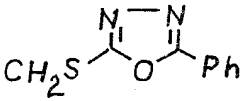
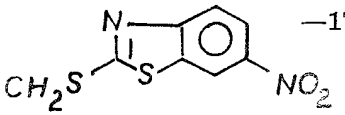
(v) Difenylmethyl-7β-amino-3-(6-nitrobenzothiazol-2-ylthiomethyl)-cef-3-em-4-karboxylát

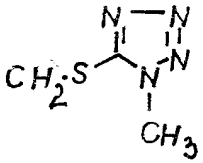
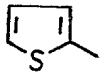
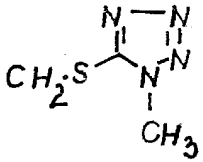
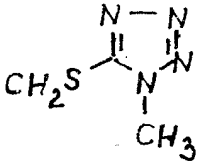
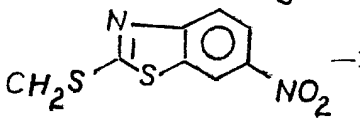
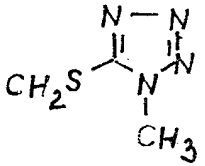
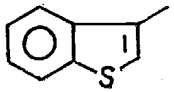
Roztok 910 mg svrchu popsaného hydrochloridu v 50 ml methylendichloridu se míchá 30 minut s 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a smísí s malým množstvím aktivního uhlí. Suspenze se zfiltruje vrstvou silikagelu a filtrát se zbaví vody a odpaří na 660 mg pěnovitého pro-

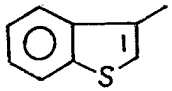
duktu. Tento produkt se smísí s 50 ml methanolu za vzniku 432 mg výsledného aminu ve formě světle žluté pevné látky ve výtěžku 50 %. $[\alpha]_D^{20}$ — 195° (c = 1,01, $CHCl_3$), λ_{max} ($CHCl_3$) 251 nm (ε 14 500) a 334 nm (ε 16 800), τ ($CDCl_3$) hodnoty zahrnují 5,04 a 5,22 (dublety, J 5 Hz, 6-H a 7-H), a 7,96 (NH_2).

Tabulka 3



Příklad čís.	R	R^a	Y	$[\alpha]_D$ (aceton)	pH 6 λ_{max} nm	ε	β-laktam ν_{max} (rozp.)	τ Hodnoty pro DMSO-d6 při 100 MHz x	R^a	Y	Výtěžek %
72		C(CH3)3		—89°	268,5	15 900	1 786 (Nujol)	0,26	8,69	6,05 (CH3)	57
73		C(CH3)3		—96°	268,5	18 200	1 782 (Nujol)	0,36	8,67	5,66; 8,56 (C2H5)	90
74		C(CH3)3		—110°	279	31 800	1 788 (CHBr3)	0,27	8,70	2,0; 2,36 (Ph)	31
75		C(CH3)3		—178°	293,5 (EtOH)	20 200	1 780 (Nujol)	0,33	8,72	0,93 1,67; 1,97 (Ar)	32

Příklad čís.	R	R^a	Y	$[\alpha]_D$ (aceton)	pH 6 λ_{max} nm	ε	β-laktam ν_{max} (rozp.)	τ Hodnoty pro DMSO-d_6 při 100 MHz x	R^a	Y	Výtěžek %
76		$C(CH_3)_3$		—95°	277,5	21 200	1 780 (Nujol)	0,32	8,69	6,05 (CH_3)	35
77				—78°	271	18 100	1 782 (Nujol)	0,30	5,22; 8,25	6,00 (CH_3)	59
78				—80°	279	22 300	1 780 (Nujol)	0,29	5,22; 8,27	6,0 (CH_3)	46
79				—153°	280,5	17 400	1 780 (Nujol)	0,30	5,25; 8,30	0,91 1,64 a 1,95 (Ar)	24
80	Ph	C_2H_5		—93°	262	19 600	1 782 (Nujol)	0,24	5,79; 8,72	6,05 (CH_3)	48
81		$C(CH_3)_3$	$CH{=}CH_2$	—47°	292 (EtOH)	17 200	1 764 ($CHBr_3$)	0,29	8,66	2,75 4,68 4,9	54
82	Ph	C_2H_5	$CH{=}CH_2$	—77°	276	19 200	1 782 ($CHBr_3$)	0,19	5,78; 8,70	3,01 4,35 4,64	47
83		$C(CH_3)_3$	$CH{=}CH_2$	—49°	232 287,5 297 (EtOH)	24 900 19 800 18 900	1 764 ($CHBr_3$)	0,32	8,57	2,75 4,69 4,93	60

Příklad čís.	R	R^a	Y	$[\alpha]_D$ (aceton)	pH 6 λ_{max} nm	ε	β-laktam ν_{max} (rozp.)	τ Hodnoty pro DMSO-d_6 při 100 MHz x	R^a	Y	Výtěžek %
84		$C(CH_3)_3$	$CH_2OCOCH{=}CHCH_3$	+44° (DMSO)	260	15 000	1 788 (Nujol)	0,32	8,70	3,04; 4,07 8,15	50
85	Ph	C_2H_5	CH_2SCOCH_3	—64° (DMSO)	260	18 600	1 780 (Nujol)	0,27	5,78; 8,73	7,64 (CH_3)	64
86		$C(CH_3)_3$	$CH_2OCOCH{=}CHCH_3$	+37,5° (DMSO)	231,5 (EtOH)	27 200	1 790 (Nujol)	0,28	8,56	3,0; 4,05 8,12	43
87	Ph	CH_2CO_2H	CH_2OCOCH_3	+40° (dioxan)	257	17 100	1 780 (Nujol)	0,26	5,30 (CH_2)	7,96 (CH_4)	32

Výtěžky jsou uvedeny jako celkové pro reakční stupně (i) a (ii), jak byly svrchu uvedeny

Příklad 88

Diethanolamonium-3-acetoxymethyl-7β-(2-fenoxyimino-2-fenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylát (syn-isomer)

K roztoku 5,94 g surové kyseliny syn-3-acetoxymethyl-7β-(2-fenoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylové, připravené podle příkladu 60 ve 30 ml 2-propanolu se přidá roztok 3,8 ml diethanolaminu v 8 ml 2-propanolu. Vysrážená pevná látka se oddělí, promyje 2-propanolem a pak etherem a usuší ve vakuu, čímž se získá 3,43 g výsledného produktu o teplotě tání 139,5 °C, τ hodnoty (DMSO-d_6) zahrnují —0,06 (d, NH), 4,13 (dd, 7-H), 4,78 (d, 6-H), 6,96 a 7,96 (—CH_2—CH_2—).

Příklad 89

Then-2-yloxaminhydrochlorid (výchozí materiál pro přípravu 7)

(a) N-(then-2-yloxy)ftalimid

11,04 g bezvodého uhličitanu draselného se za stálého míchání přidá 17,12 g N-hydroxyftalimidu ve 200 ml bezvodého dimethylsulfoxidu. Vyvine hnědé zbarvení, načež se přidá po kapkách 28,5 g 2-chlormethylthiofenu a směs se míchá 16 hodin. V průběhu této doby se zbarvení ztratí, suspenze se vlije do 8 ml vody a zchladí na 5 stupňů Celsia. Vytvořená bílá sraženina se odfiltruje a nechá překrystalovat v ethanolu, čímž se ve výtěžku 83 % získá 23,4 g bezbarvých jehličkovitých krystalků N-(then-2-yloxy)ftalimidu o teplotě tání 129,7 až 130,9 °C τ hodnoty (DMSO-d_6) 4,58 (CH_2), 2,28, 2,68, 2,90 (thienylprotony) 2,08 (ftalimidoprotony).

(b) Then-2-yloxaminhydrochlorid

Směs 22,4 g N-(then-2-yloxy)ftalimidu, 5 gramů 100% hydrazinhydrátu a 600 ml ethanolu se zahřívá se zpětným chladičem 2 hodiny. Ze začátku se vytvoří žlutý roztok, za malou chvíli se počne vytvářet sraženina. Směs se zchladí, okyselí 12 ml koncentrované kyseliny solné a vysrážený ftalhydrazid se odfiltruje a promyje 3 × 50 ml ethanolu a 100 ml vody. Filtráty a promývací kapalina se slijí a odpaří do sucha a odparek se uvede v suspenzi ve vodě, suspenze se zalkalizuje 2 N vodným roztokem hydroxidu sodného. Směs se pak extrahuje etherem, extrakty se slijí, promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, zbaví se vody a sytí se bezvodým chlorovodíkem. Vysrážená pevná látka se oddělí a dobře promyje etherem, čímž se ve výtěžku 87 % získá 12,45 g then-2-yloxaminhydrochloridu o teplotě tání 157,1 až 157,5 °C. Vzorek této látky se nechá překrystalovat ze směsi ethanolu a etheru, teplota tání po krystalizaci: 161,7 až 162,1 °C, τ hodnoty (DMSO-d_6) včetně 4,69 (CH_2), 2,30, 2,72, 2,90 (thienylové protony).

Příklad 90

Furfuryloxaminhydrochlorid (výchozí materiál pro přípravu 22)

(a) N-furfuryloxyftalimid

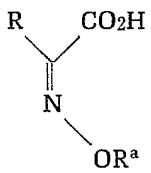
Ke směsi 41 g N-hydroxyftalimidu, 26,4 g bezvodého uhličitanu draselného a 400 ml bezvodého dimethylsulfoxidu se za stálého míchání přidá 2-chlormethylfuran (čerstvě připravený, avšak bez destilace, k výrobě se užije 46,2 g furfurylalkoholu a postupuje se způsobem podle W. R. Kirnera (J. Am. Chem. Soc. 1928, **50**, 1955). Směs se míchá 18 hodin, načež se vlije do 1,5 litru vody. Vysrážená pevná látka se oddělí filtrací, dobře promyje vodou a nechá překrystalovat z ethanolu, čímž se získá ve výtěžku 70 % 42,8 gramu N-furfuryloxyftalimidu o teplotě tání 145,3 až 146,2 °C τ hodnoty (DMSO-d_6) 4,80 (CH_2), 2,22, 3,30, 3,50 (furylové protony) 2,08 (ftalimidové protony).

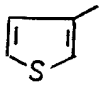
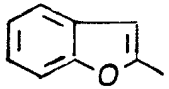
b) Furfuryloxaminhydrochlorid

20 ml 100% hydrazinhydrátu se za stálého míchání přidá k roztoku 42,0 g N-furfuryloxyftalimidu v 600 ml methylenchloridu. Okamžitě se vytvoří objemná sraženina a směs se dále míchá 45 minut. Přidá se 500 mililitrů 5 N roztoku hydroxidu amonného k rozpuštění sraženiny, obě vrstvy se oddělí a vodná vrstva se dvakrát promyje methylenchloridem. Slité methylenchloridové extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a zbaví vody. Methylenchlorid se odpaří a zbylá kapalina se rozpustí ve 250 ml etheru. Tímto roztokem se nechá 1 hodinu procházet bezvodý chlorovodík. Vytvořená sraženina se odfiltruje, promyje etherem, zbaví vody a nechá překrystalovat z isopropanolu, čímž se ve výtěžku 50 % získá 12,89 g furfuryloxyaminhydrochloridu o teplotě tání za rozkladu 135 až 136 °C, τ hodnoty (DMSO-d_6) včetně 4,87 (CH_2), 2,20, 3,27, 3,44 (furylové protony).

Příprava 36 až 39

Obecné postupy, popsané v přípravách 5 až 23 pro výrobu kyselin 2-alkoxyiminoarylooctových se užijí pro výrobu meziproduktů, které jsou uvedeny v následující tabulce, která je v podstatě pokračováním tabulky 1.



Příprava číslo	R	R^a	Způsob	Způsob čištění	Teplota tání °C	τ hodnoty (DMSO-d_6) R	R^a	λ_{max} nm (EtOH)	ε	Výtěžek v % před čištěním
36	Ph	n-C_4H_9	B	(b)	olej	2,4—2,6	5,82, 2,3—2,8, 9,08	257	11 500	100
37	Ph	n-C_3H_7	B	(b)	olej	2,48	5,88, 8,40, 9,09	257	11 400	100
38		—C_2H_5	B	(a)	74,0	2,2—2,4, 2,65	5,81, 8,75	258,5	13 800	96
39		—C_2H_5	B	(a)	125,5— —126	2,1—2,8, 2,75	5,69, 8,71	inf 228 290 297 307	7 200 22 940 24 600 22 500	84

Příprava 40

2-Alkoxyiminoarylacetylchloridy (pokračování)

Následující kyseliny byly převedeny na chloridy obecným způsobem pro převádění kyselin 2-alkoxyiminoaryloctových na chloridy bez isomerace, tak jak bylo popsáno v přípravě 35:

kyselina syn-2-butoxyiminofenyloctová

kyselina syn-2-isopropoxyiminofenyloctová

kyselina syn-2-propoxyiminofenyloctová

kyselina syn-2-propoxyimino(thien-2-yl)octová

kyselina syn-2-ethoxyimino-(benzo-[b]-fur-2-yl)octová

kyselina syn-2-ethoxyimino(thien-3-yl)octová.

Příklad 91

Kyselina syn-isopropoxyiminofenyloctová

Směs 3,0 g kyseliny fenylglyoxylové, 2,5 g isopropoxyaminhydrochloridu, 100 ml ethanolu a 50 ml vody se promísí a její pH se upraví na 4,5 až 5 2 N roztokem hydroxidu sodného. Roztok se dále míchá 5 hodin, přičemž se pH udržuje na 4,5 až 5 dalším přidáváním roztoku hydroxidu sodného. Ethanol se odstraní odpařením a vodná vrstva se okyselí, načež se produkt extrahuje ethylacetátem. Ethylacetát se odpaří, čímž se získá 4,2 g hnědé olejovité kapaliny, která se esterifikuje běžným způsobem diazomethanem na směs syn-methylesteru a antimethylesteru výsledné látky v celkovém množství 4,04 g ve formě olejovité kapaliny.

4,0 g směsi esterů v 60 ml methanolu se smísí s 19,0 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a vzniklá směs se udržuje 2 hodiny na teplotě místnosti. Methanol se odpaří, zbytek se ředí vodou a extrahuje ethylacetátem, zbaví se vlhkosti síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá 0,82 g surového syn-methylesteru. 0,82 g tohoto esteru ve 20 ml methanolu se smísí s 3,6 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a udržuje při teplotě místnosti 31 hodin. Běžnou izolací kyselého podílu se získá 0,706 g surového syn-isomeru, který se nechá překrystalovat z cyklohexanu, čímž se získá 0,358 g výsledné látky o teplotě tání 59,5 °C, λ_{max} (EtOH) 258 nm (ε 12 700), τ (DMSO-d_6) hodnoty včetně 2,47 (fenyl), 5,53 (O—CH<), 8,71 (CH_3).

Příklad 92

Kyselina syn-propoxyiminothien-2-yloctová

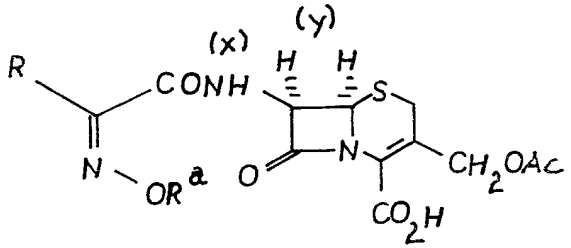
Směs 3,12 g kyseliny thien-2-ylglyoxylové, 2,8 g n-propoxyaminhydrochloridu, 75 ml ethanolu a 75 ml vody se upraví na pH 4,5 až 5 2 N roztokem hydroxidu sodného a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti, přičemž se udržuje na pH 4,5 až 5 dalším přidáváním směsi zásady a ethanolu. Po 4 hodinách se přidá 1,4 g n-propoxyaminhydrochloridu a směs se míchá další 3 hodiny při pH 4,5 až 5, načež se nechá stát přes noc. Ethanol se odpaří a zbylý roztok se ředí vodou, okyselí a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se zbaví vlhkosti síranem hořečnatým, načež se odpaří, čímž se získá 4,8 g směsi syn-isomeru a anti-isomeru výsledné kyseliny ve formě olejovité kapaliny.

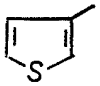
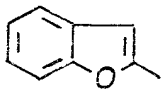
Tato směs se běžným způsobem esterifikuje diazomethanem, čímž se získá 3,175 g syn- a anti-methylesteru.

Směs esterů v 50 ml methanolu se mísí se 14 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného 10 minut při teplotě místnosti. Methanol se odstraní rychlým odpařením a zbytek se zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se zbaví vlhkosti síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá 0,416 g syn-methylesteru. Ester v 10 ml methanolu se smísí s 1,7 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a nechá se stát 26 hodin při teplotě místnosti. Běžnou izolací kyselého podílu se získá 0,235 g výsledného produktu ve formě olejovité kapaliny, τ (DMSO-d_6) hodnoty včetně 2,28, 2,7 až 2,9 (thienyl, 5,90 (O-CH_2).

Příklad 93 až 98

Obecného postupu pro přípravu 3-substituovaných methyl-7β-(2-substoxyimino-2-arylacetamido)cef-3-em-4-karboxylových kyselin popsaného v příkladech 19 až 46 se užije k přípravě sloučenin, uvedených v následující tabulce, která je v podstatě pokračováním tabulky 2.



Příklad číslo	R	R^a	Způsob	$[\alpha]_D$ (dioxan)	pH 6 λ_{max} nm	ε	β-laktam ν_{max} cm^{-1} (rozp.)	τ hodnoty pro DMSO-d_6 při 100 MHz x	R^a	y	Výtěžek %
93	Ph	n-C_4H_9	A	+48° (dioxan)	257,5	19 900	1 782 (nujol)	0,25	5,84, 8,2—8,8, 9,08	4,09	92
94	Ph	n-C_3H_7	A	+49° (dioxan)	258	18 900	1 778 (nujol)	0,26	5,89, 8,32, 9,07	4,12	82
95	Ph	—$CH(CH_3)_2$	A	+50° (dioxan)	258	18 400	1 780 (nujol)	0,31	5,56, 8,72	4,08	73
96		n-C_3H_7	A	+56° (dioxan)	262,5 289 inf.	16 000 11 200	1 778 (nujol)	0,17	5,90, 8,32, 9,06	4,09	82
97		C_2H_5	A	+56° (dioxan)	261,5	20 300	1 786 (nujol)	0,28	5,81, 8,75	4,1	95
98		C_2H_5	A	+55,5° (dioxan)	237 273 inf 303,5	12 900 15 500 23 600	1 785 ($CHBr_3$)	0,03	5,71, 8,68	4,09	77

Příklad 99

Kyselina 3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thimethyl-7β-[2-(then-2-yl)-oxyimino-2-(thien-2-yl)acetamido]-cef-3-em-4-karboxylová ve formě syn-isomeru

Roztok 715 mg kyseliny syn-then-2-yloxyiminothien-2-yloctové ve 20 ml methanolu se neutralizuje 8,7 ml 0,32 N roztoku methoxidu sodného. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a sodná sůl se zbaví vody azeotropní destilací s 2 × 20 ml benzenu. K suspenzi této soli ve 30 ml benzenu s obsahem 1 kapky N,N-dimethylformamidu se přidá 685 mg oxalylchloridu. Výsledný roztok se míchá při 20 °C 1,5 hodiny, načež se odpaří dosucha ve vakuu, čímž se získá chlorid kyseliny.

Roztok tohoto chloridu ve 20 ml acetonu se po kapkách přidá za stálého míchání k 1,00 g hydrochloridu kyseliny 7β-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethylcef-3-em-4-karboxylové ve 30 ml vody s obsahem 660 mg hydrogenuhličitanu sodného při 0 °C. Směs se míchá 2 hodiny a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Aceton se odpaří ve vakuu a roztok se okyselí na pH 1,9. Pak se roztok extrahuje 6 × 70 ml ethylacetátu, extrakty se slijí a promyjí vodou, zbaví se vody a odpaří do sucha. Surový produkt se promyje 2 × 20 ml směsi benzenu a cyklohexanu v poměru 1 : 1, pak se promyje čistým cyklohexanem a usuší na 863 mg výsledného produktu, $[\alpha]_D$ — 61° (c = 1,44, v DMSO), λ_{max} (pH 6, pufr), 239 nm (ε 17 900), 273 nm (ε 19 150), ν_{max} (nujol), 1 784 cm^{-1} (β-laktam) τ (DMSO-d_6) hodnoty včetně 0,09 (d, NH), 4,68 (s, CH_2-thienyl), 7,31 (s, CH_3).

Sodné a draselné soli sloučenin, které jsou uvedeny v příkladech se připravují běžným způsobem reakcí s 2-ethylhexanoátem sodným nebo draselným. Aby byla příprava těchto solí blíže osvětlena, uvádíme způsob výroby sodné soli 3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylátu ve formě syn-isomeru.

10,84 g kyseliny syn-3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylové se rozpustí ve 280 ml ethylacetátu a ke vzniklému roztoku se za stálého míchání po kapkách přidá 25 ml 1 M roztoku ethylhexanoátu sodného. Roztok se dále míchá 20 minut po zchlazení na 0 °C ještě další 2 hodiny. Vysrážená sůl se odstraní filtrací a míchá 2 hodiny se 100 ml ethylacetátu, načež se 9,6 g vyloučené pevné látky zfiltruje, promyje vodou a zbaví vody. Výsledný produkt se promyje 2 × 200 mililitry etheru v průběhu 30 minut při teplotě místnosti, čímž se ve výtěžku 78 % získá 8,9 g výsledné sloučeniny, $[\alpha]_D^{22}$ + 60° (c = 1,06 ve vodě), λ_{max} (pH 6 pufr) 258 až 259 nm (ε 19 150).

V řadě následujících příkladů je osvětleno zpracování účinných látek, vyráběných způsobem podle vynálezu do farmaceutických přípravků.

Příklad 100

Přípravek v práškovité formě pro přípravu injekčních roztoků

Sterilní 3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylát sodný ve formě syn-isomeru se plní do lékovek, tak, že 1 lékovka obsahuje 500 mg nebo 1,0 g antibiotika. Plnění se provádí asepticky pod vrstvou dusíku. Lékovky se uzavírají pryžovými zátkami, které jsou udržovány ve své poloze hliníkovými těsnicími kroužky, takže není možný průnik plynu nebo mikroorganismů. Výsledný produkt je určen k ředění vodou pro injekční podání nebo jiným vhodným sterilním rozpouštědlem těsně před podáním.

Příklad 101

Intramamarní infúze pro skot

Procentuální složení v % hmot.

3-acetoxymethyl-7β-(2-ethoxyimino-2-fenylacetamido)-cef-3-em-4-karboxylát sodný ve formě syn-isomeru	10,00
rozpouštědlo	do 100,00

složení rozpouštědla:

vosk Tween 60	3,00
bílý včelí vosk	6,00
arašídový olej	91,00

Složky rozpouštědla se spolu zahřívají na 150 °C 1 hodinu, načež se zchladí na teplotu místnosti za stálého míchání. Ke směsi se přidá sterilní antibiotikum ve formě prášku a produkt se ještě důkladně promíchá. Pak se výsledná směs asepticky plní do sterilních hliníkových tub, takže každá tuba obsahuje 3,0 g přípravku s obsahem 300 mg cefalosporinového derivátu.

Příklad 102

Směs k přípravě sirupu pro perorální podání

3-acetoxymethyl-7β-(2-methoxyimino-2-thien-2'-ylacetamido)cef-3-em-4-karboxylát ve formě syn-isomeru	5,00 g
sodná sůl sacharinu	0,10 g
citran sodný (bezvodý)	1,00 g
kyselina citrónová (bezvodá)	0,10 g
ochucovadlo (Amaranth)	0,01 g
malinová silice sušená rozprašováním	1,00 g
sacharóza	do 75,00 g

Produkt je určen k rekonstituci dostatečným množstvím čištěné vody na konečný objem 100 ml, který má být spotřebován během několika málo dní, přičemž každých 5 mililitrů sirupu obsahuje 250 mg cefalosporinového derivátu.

Amaranth se smísí s částí citranu sodného a mele. Sodná sůl sacharinu a kyselina citrónová se smísí, přimísí se zbytek citranu sodného, chuťová přísada a antibiotikum. Směs se mele, smísí se sacharózou a 75 g směsi se plní do lahviček o obsahu 150 ml, které se zazátkují.

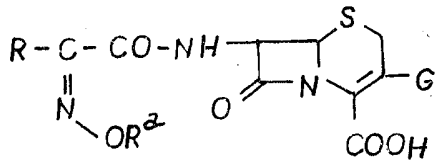
Příklad 103

Kapsle pro perorální podání

3-Acetoxymethyl-7β-(2-ethoxyimino-2-fenylacetamido)cef-3-em-4-karboxylát sodný ve formě syn-isomeru se smísí s 1 % stearanu hořečnatého a plní do želatinových kapslí rozměru 0 po 250 mg cefalosporinového antibiotika. Kapsle se plní do skleněných lékovek s kloboučky z plastické hmoty, které zajišťují ochranu proti vlhkosti.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby kyselin 7β-acylamido-3-cefem-4-karboxylových obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku nebo skupinu R^u,

kde

R^u znamená arylovou skupinu s uhlíkatým kruhem s 6 až 12 atomy uhlíku, například fenylovou nebo naftylovou skupinu, pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou arylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom volný ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo takovou heterocyklickou skupinu kondenzovanou benzenovým kruhem, například 2-thienovou, 3-thienovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, N-methylpyrrolylovou, N-benzyloxymethylpyrrolylovou, isothiazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou, 3- nebo 4-isoxazolylovou, 3-fenyl- nebo 3-halogenfenyl-5-methyl-4-isoxazolylovou, benzothienylovou, benzofurylovou, indolylovou nebo sydnonovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 a 7 atomy uhlíku, například cyklopentylovou nebo cyklohexylovou skupinu, přičemž kterákoli ze svrchu uvedených skupin je popřípadě substituována atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylamidoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo cyklohexadienylovou skupinu

nebo znamená R skupinu vzorce

$$R^u(CH_2)_mQ_n(CH_2)_p,$$

kde

R^u má svrchu uvedený význam,

m znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4,

n znamená 0 nebo 1,

p je celé číslo 1 až 4 a

Q znamená atom síry, atom kyslíku nebo skupinu $=NR^2$,

kde

R^2 znamená atom vodíku,

nebo znamená R skupinu vzorce

$$C_nH_{2n+1}$$

kde

n znamená celé číslo 1 až 7,

přičemž tyto skupiny mají přímý nebo rozvětvený řetězec a popřípadě jsou přerušeny atomem kyslíku nebo atomem síry nebo skupinou

$$=NR^2,$$

kde

R^2 má výše uvedený význam,

nebo je popřípadě tato skupina substituována kyanoskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo karbonylovou skupinou vzorce

$$HOOC—CO—$$

nebo atomem halogenu,

nebo R znamená skupinu vzorce

$$C_nH_{2n-1}$$

kde

n je celé číslo 2 až 7,

kde tato skupina je přímá nebo rozvětvená, popřípadě přerušená atomem kyslíku nebo atomem síry nebo skupinou

$$=NR^2,$$

kde

R^2 má výše uvedený význam,

nebo R znamená skupinu vzorce

C_nH_{2n-3},

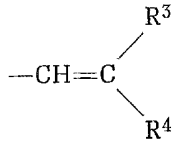
kde

n je celé číslo 2 až 7 nebo

kyanoskupinu, amidoskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části,

R^a znamená alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, například methylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, oktylovou nebo dodecylovou skupinu, alkenylovou skupinu se 2 až 16 atomy uhlíku, například vinylovou, allylovou, isopropenylovou nebo dimethylallylovou skupinu, alkinylovou skupinu s 2 až 16 atomy uhlíku, například propargylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, například cyklopropylovou, cyklopentylovou nebo cyklohexylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, například cyklopentenylovou, cyklohexenylovou, cyklopentadienylovou nebo cyklohexadienylovou skupinu, arylovou skupinu s uhlíkatým kruhem s 6 až 12 atomy uhlíku, například fenylovou nebo naftylovou skupinu, heterocyklickou skupinu s pětičlenným nebo šestičlenným kruhem, obsahující alespoň jeden heteroatom zvolený ze souboru zahrnujícího kyslík, dusík nebo síru, která je popřípadě kondenzovaná s benzenovým kruhem nebo další takovou heterocyklickou skupinou, například pyridylovou, pyrimidylovou, furylovou, thienylovou, thiazolylovou, thiadiazolylovou, diazolylovou, triazolylovou, tetrazolylovou, thiatriazolylovou, oxazolylovou, oxadiazolylovou, benzimidazolylovou, benzoxazolylovou nebo purinylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná arylem s uhlíkatým nebo heterocyklickým kruhem jak jsou vymezeny výše, například benzylovou, fenylethylovou, difenylmethylovou, trifenylmethylovou, thienylmethylovou, furylmethylovou, pyridylmethylovou nebo pyrrolylmethylovou skupinu, přičemž každá taková skupina je popřípadě substituována atomem halogenu, jako chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo propoxyskupinou, aryloxyskupinou s 6 až 12 atomy uhlíku, například fenoxyskupinou, fenylalkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, například benzyloxyskupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylthioskupinou nebo ethylthioskupinou, arylthioskupinou s 6 až 12 atomy uhlíku, fenylalkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, například methylaminoskupinou nebo ethylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, například dimethylaminoskupinou, nitroskupinou, azidoskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, například methoxykarbonylovou nebo ethoxykarbonylovou, benzyloxykarbonylovou, formylovou skupinou, acylovou skupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, například acetylovou, propionylovou nebo benzoylovou skupinou, acyloxyskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, například acetoxyskupinou, propionyloxyskupinou nebo pivaloyloxyskupinou, kyanoskupinou, ftalimidoskupinou, acylamidoskupinou s 1 až 10 atomy uhlíku, například acetamidoskupinou nebo benzamidoskupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou se 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, například methoxykarbonylaminoskupinou, nebo fenylalkoxykarbonylaminoskupinou se 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, například benzyloxykarbonylaminoskupinou,

G znamená atom vodíku nebo methylovou nebo ethylovou skupinu nebo skupinu vzorce



kde

R^3 a R^4, které jsou stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, nitrilovou skupinu, alkoxykarboxylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo aromatickou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou nitroskupinou, například vinylovou skupinu, nebo skupinu obecného vzorce

$-CH_2Y$,

kde

Y znamená zbytek pyridinové báze, N-pyrimidinový, N-purinový, N-pyridazinový, N-pyrazinový, N-pyrazolový, N-imidazolový, N-triazolový nebo N-thiazolový kation, které jsou popřípadě substituovány alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, arylovou skupinou s 6 až 12 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxymethylovou skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku, formylovou skupinou, acyloxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, acyloxymethylovou skupinou se 2 až 9 atomy uhlíku v acylové části, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzyloxykarbonylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxyskupinou s 6 až 12 atomy uhlíku, fenylalkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, arylthioskupinou s 6 až 12 atomy uhlíku, fenylalkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

kyanoskupinou, hydroxyskupinou, karbamoylovou skupinou, N-monoalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, N-hydroxyalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo karbamoylalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, azidoskupinu,
aminoskupinu nebo acylamidoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu odvozenou od derivátu získaného reakcí sloučeniny, v níž Y znamená azidoskupinu s dipolarofilní acetylenovou nebo ethylenovou skupinou nebo kyanoskupinou,
skupinu

$$-\overset{\overset{R^5}{|}}{\underset{\underset{R^6}{|}}{C}}-CO-R^7$$

kde
R^5 a R^6, které jsou stejné nebo různé, značí atomy vodíku, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu, alkylfenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyfenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, nitrofenylovou skupinu, aminofenylovou skupinu, alkylaminofenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, mono- nebo difenylalkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylkarbonylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku a
R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu, alkylfenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyfenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, nitrofenylovou skupinu, aminofenylovou skupinu, alkylaminofenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku,
dále Y znamená skupinu vzorce

$$-S(O)_nR^8,$$

kde
R^8 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, arylovou skupinu s uhlíkatým kruhem se 6 až 12 atomy uhlíku, nebo fenylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo heterocyklickou skupinu vymezenou výše, například thiadiazolylovou, diazolylovou, triazolylovou, tetrazolylovou, thiazolylovou, thiatriazolylovou, oxazolylovou, oxadiazolylovou, benzimidazolylovou, benzoxazolylovou, benzothiazolylovou, triazolopyridinylovou, purinylovou, pyridylovou nebo pyrimidylovou skupinu nebo kteroukoli z těchto skupin substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinou nebo nitroskupinou,
n znamená 0, 1 nebo 2, s výhodou 0,
dále Y znamená skupinu vzorce

$$-OR^t,$$

kde
R^t znamená atom vodíku,
acetoxyskupinu,
skupinu vzorce

$$-O-COR^9,$$

kde
R^9 znamená organickou skupinu o atomové hmotnosti alespoň 16, která se volí ze souboru zahrnujícího skupinu vzorce

$$C_nH_{2n+1},$$

kde
n znamená celé číslo 1 až 7 a skupina má přímý nebo rozvětvený řetězec, přičemž je popřípadě přerušena atomem kyslíku nebo atomem síry nebo iminoskupinou nebo substituována kyanoskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxyskupinou, karboxykarbonylovou skupinou, atomem halogenu nebo aminoskupinou,
skupinu vzorce

$$C_nH_{2n-1},$$

kde
n znamená celé číslo 2 až 7 a skupina má přímý nebo rozvětvený řetězec popřípadě přerušený atomem kyslíku, atomem síry nebo iminoskupinou,
skupinu vzorce

$$R^v,$$

kde
R^v znamená arylovou skupinu s uhlíkatým kruhem se 6 až 12 atomy uhlíku, například fenylovou nebo naftylovou skupinu, pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou arylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom ze souboru zahrnujícího atom síry, dusíku a kyslíku, nebo takovou heterocyklickou skupinu kondenzovanou s benzenovým kruhem, například 2-thienovou, 3-thienovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, N-methylpyrrolylovou, N-benzyloxymethylpyrrolylovou, isothiazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou,

3- nebo 4-isoxazolylovou, 3-fenyl- nebo 3--halogenfenyl-5-methyl-4-isoxazolylovou, benzothienylovou, benzofurylovou, indolylovou nebo sydnonovou skupinu, cykloalkylovou nebo sydnonovou skupinu, cykloalkyloklad cyklopentylovou nebo cyklohexylovou skupinu, přičemž kterákoli ze svrchu uvedených skupin je popřípadě substituována atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, v každé alkylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylamidoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo cyklohexadienylovou skupinou, nebo
skupinu vzorce

$$R^{v}—(CH_2)_m,$$

kde
R^{v} má význam uvedený výše a
m je celé číslo 1 až 4,
skupinu vzorce

$$—O—CO—AR^{9a},$$

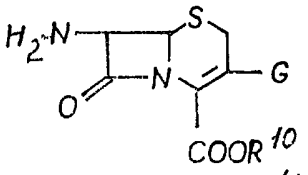
kde
A znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu

$$=NH \text{ a}$$

R^{9a} znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo skupinu R^9, která má význam uvedený výše,
skupinu vzorce

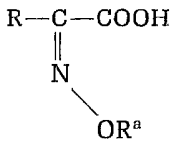
$$—O—CO—NH(CH_2)_mD,$$

kde
D znamená atom halogenu, například atom chloru, bromu, jodu nebo fluoru a
m je celé číslo 1 až 4,
tedy například 2-chlorethylaminokarbonyloxyskupinu
nebo atom chloru, bromu nebo jodu,
jakož i jejich netoxických farmaceuticky přijatelných solí a sulfoxidů,
vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



(III)

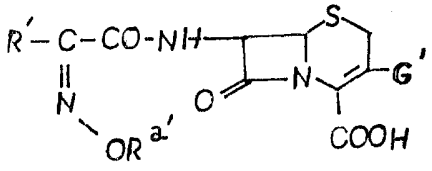
kde
G má výše uvedený význam a
R^{10} znamená atom vodíku nebo skupinu chránicí karboxyskupinu,
nebo N-silylovaný derivát této sloučeniny nebo její adiční sůl s kyselinou, kondenzuje s acylačním prostředkem odpovídajícím kyselině obecného vzorce IV



(IV),

kde
R a R^a mají svrchu uvedený význam a potom se popřípadě odstraní chránicí skupiny R^{10} na karboxyskupině
a izoluje se výsledná sloučenina obecného vzorce I, popřípadě po převedení na netoxickou farmaceuticky přijatelnou sůl nebo sulfoxid této sloučeniny, například reakcí s bází jako 2-ethylhexanoátem sodným nebo draselným, ve formě směsi isomerů s obsahem alespoň 75 %, s výhodou alespoň 90 % nebo více syn-isomeru nebo s výhodou ve formě syn-isomeru prostého odpovídajícího anti-isomeru.

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu sloučenin obecného vzorce I'



(I')

R' znamená arylovou pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden atom síry, dusíku nebo kyslíku,
$R^{a'}$ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku, propinylovou skupinu, propargylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, trifenylmethylovou, thienylmethylovou, furylmethylovou nebo pyridylmethylovou skupinu, přičemž tyto skupiny jsou popřípadě substituovány alespoň jedním substituentem zvoleným ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, atom bromu, nitroskupinu, aminoskupinu, karboxyskupinu nebo benzoylovou skupinu a
G' představuje methylovou nebo vinylovou skupinu nebo skupinu vzorce

$$—CH_2Y',$$

kde
Y' znamená pyridiniový zbytek, karbamoylopyridiniový zbytek nebo zbytek hetero-

cyklického aminu, který obsahuje více než jeden heteroatom, přičemž alespoň jedním heteroatomem je atom dusíku,
azidoskupinu,
skupinu vzorce

$$-S(O)_nR^{8'},$$

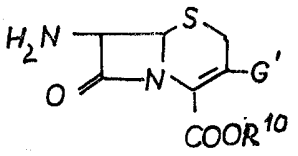
kde
$R^{8'}$ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo
pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom zvolený ze souboru zahrnujícího kyslík, dusík a síru, a
n znamená 0, 1 nebo 2,
hydroxyskupinu,
skupinu vzorce

$$-O-CO-R^{9'},$$

kde
$R^{9'}$ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vinylovou, propenylovou, fenylovou nebo cykloalkylovou skupinu s 3 až 6 atomy uhlíku,
skupinu vzorce

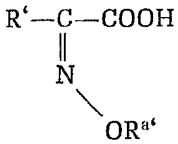
$$-O-CO-NH(CH_2)_mD',$$

kde
D' znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu nebo jodu a
m znamená celé číslo 1 až 4, nebo
karbamoyloxyskupinu nebo pyridylkarbamoyloxyskupinu,
přijatelných solí a sulfoxidů těchto látek, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III A



(IIIA)

kde
G' má výše uvedený význam a
R^{10} znamená atom vodíku nebo skupinu chránicí karboxyskupinu,
nebo N-silylovaný derivát této sloučeniny jako její adiční sůl s kyselinou, kondenzuje s acylačním prostředkem odpovídajícím kyselině obecného vzorce IVA



(IVA)

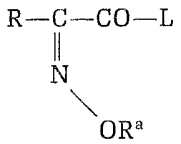
kde
R' a $R^{a'}$ mají svrchu uvedený význam a potom se popřípadě odstraní chránicí skupiny na karboxyskupině a izoluje se výsledná sloučenina obecného vzorce I, popřípadě po převedení na netoxickou farmaceuticky přijatelnou sůl nebo sulfoxid této sloučeniny, například reakcí s bází jako 2-ethylhexanoátem sodným nebo draselným ve formě směsi isomerů s obsahem alespoň 75 %, s výhodou alespoň 90 % nebo více syn-isomeru nebo s výhodou ve formě syn-isomeru, prostého odpovídajícího anti-isomeru.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako acylačního činildla použije chloridu nebo bromidu kyseliny obecného vzorce IV.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III kondenzuje s chloridem nebo bromidem kyseliny za přítomnosti činidla schopného vázat kyselinu, například terciárního aminu, jako triethylaminu nebo dimethylanilinu, anorganické zásady, jako uhličitanu vápenatého nebo hydrogenuhličitanu sodného, nebo oxiranu, s výhodou 1,2-alkylenoxidu o 2 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, jako ethylenoxidu nebo propylenoxidu, s výhodou za přítomnosti rozpouštědla tvořeného směsí vody a ketonu, jako vodného acetonu, esteru jako ethylacetátu, amidu jako dimethylacetamidu, nitrilu jako acetonitrilu nebo směsi dvou nebo více takových rozpouštědel při teplotě −50 až +50 °C, s výhodou −20 až +30 °C.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III kondenzuje s kyselinou obecného vzorce IV, za přítomnosti kondenzačního činidla, například karbodiimidu, karbonylové sloučeniny jako karbonyldiimidazolu nebo isoxazoliniové soli, s výhodou v bezvodém reakčním prostředí jaké v methylenchloridu, dimethylformamidu nebo acetonitrilu.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce III kondenzuje s derivátem kyseliny obecného vzorce IV tvořícím amid, například asymetrickým nebo smíšeným anhydridem nebo aktivovaným esterem, jako sloučeninou obecného vzorce IX

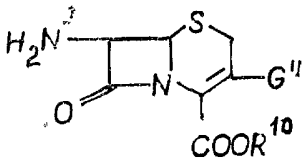


(IX)

kde
R a R^a mají význam uvedený v bodu 1,
L znamená azidoskupinu a oxysukcinimidoskupinu, oxybenztriazoloskupinu, pentachlorfenoxyskupinu nebo p-nitrofenoxyskupinu.

7. Způsob podle některého z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se jako sloučeniny o-

becného vzorce III nebo IIIA použije sloučeniny obecného vzorce VIII

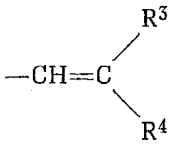


(VIII)

kde

R^{10} má význam uvedený v bodu 1 a

G" znamená methylovou nebo ethylovou skupinu nebo skupinu vzorce



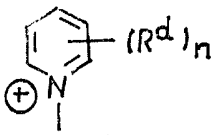
kde

R^3 a R^4, které jsou stejné nebo různé, znamenají atom vodíku, nitrilovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo aromatickou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou nitriskupinou, nebo G" značí skupinu vzorce

$$-CH_2Y",$$

kde

Y" znamená skupinu vzorce



v němž

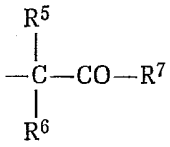
n je 0 nebo celé číslo 1 až 5 a

R^d, které v případě, že n znamená celé číslo 2 až 5 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxymethylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, formylovou skupinu, acyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, acyloxymethylovou skupinu s 2 až 9 atomy uhlíku v acylové části, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzyloxykarbonylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxyskupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, fenylalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylthioskupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, fenylalkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, karbamoylovou skupinu, N-monoalkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, N-hydroxyalkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

azidoskupinu,

aminoskupinu nebo acylamidoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v acylové části,

skupinu odvozenou od derivátu získaného reakcí sloučeniny v níž Y" znamená azidoskupinu s dipolarofilní acetylenovou nebo ethylenovou skupinou nebo kyanoskupinou, skupinu vzorce



kde

R^5 a R^6, které jsou stejné nebo různé, znamenají atom vodíku, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou, halogenfenylovou, alkylfenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyfenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, nitrofenylovou, aminofenylovou nebo alkylaminofenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinu s 2 až 7 atomy uhlíku, mono- nebo difenylalkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, v alkoxylové části, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku a

R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou, halogenfenylovou, alkylfenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyfenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, nitrifenylovou, aminofenylovou, alkylaminofenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku dále Y znamená skupinu vzorce

$$-S(O)_nR^{8'}$$

kde

$R^{8'}$ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, arylovou skupinu s uhlíkatým kruhem se 6 až 12 atomy uhlíku

nebo fenylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom zvolený ze souboru zahrnujícího kyslík, dusík a síru, a popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou nebo nitroskupinou a/nebo kondenzovanou s benzenovým kruhem nebo další pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinou obsahující alespoň jeden heteroatom zvolený ze souboru zahrnujícího kyslík, dusík a síru, například thiadiazolylovou, zvláště 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylovou, diazolylovou, triazolylovou, tetrazolylovou, thiazolylovou, thiatriazolylovou, oxazolylovou, oxadiazolylovou, benzimidazolylovou, benzoxazolylovou, benzothiazolylovou, triazolopyridylovou, purinylovou, pyridylovou nebo pyrimidylovou nebo kteroukoli z těchto skupin substituovanou methylovou, ethylovou nebo fenylovou skupinou nebo nitroskupinou,

n znamená 0, 1 nebo 2, s výhodou 0,

skupinu vzorce

$$-OR^t,$$

kde

R^t znamená atom vodíku,

acetoxyskupinu,

skupinu vzorce

$$-O-COR^9,$$

kde

R^9 znamená organickou skupinu o celkové atomové hmotnosti alespoň 16, která se volí ze souboru zahrnujícího

skupinu vzorce

$$C_nH_{2n+1},$$

kde

n znamená celé číslo 1 až 7 a skupina má přímý nebo rozvětvený řetězec, přičemž je popřípadě přerušena atomem kyslíku nebo atomem síry nebo iminoskupinou nebo substituována kyanoskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxyskupinou, karboxykarbonylovou skupinou, atomem halogenu nebo aminoskupinou, skupinu vzorce

$$C_nH_{2n-1},$$

kde

n znamená celé číslo 2 až 7 a skupina má přímý nebo rozvětvený řetězec popřípadě přerušený atomem kyslíku, atomem síry nebo iminoskupinou,

skupinu vzorce

$$R^v,$$

kde

R^v znamená arylovou skupinu s uhlíkatým kruhem se 6 až 12 atomy uhlíku, například fenylovou nebo naftylovou skupinu, pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou arylovou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom ze souboru zahrnujícího atom síry, dusíku a kyslíku, nebo takovou heterocyklickou skupinu kondenzovanou s benzenovým kruhem, například 2-thienovou, 3-thienovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, N-methylpyrrolylovou, N-benzyloxymethylpyrrolylovou, isothiazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou, 3- nebo 4-isoxazolylovou, 3-fenyl- nebo 3-halogenfenyl-5-methyl-4-isoxazolylovou, benzothienylovou, benzofurylovou, indolylovou nebo sydnonovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, například cyklopentylovou nebo cyklohexylovou skupinu, přičemž kterákoli ze svrchu uvedených skupin je popřípadě substituována atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu vzorce

$$-O-CO-NH(CH_2)_mD,$$

kde

D znamená atom halogenu, například atom chloru, bromu, jodu nebo fluoru a

m je celé číslo 1 až 4,

tedy například 2-chlorethylaminokarbonyloxyskupinu

nebo atom chloru, bromu nebo jodu.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce III s acylačním činidlem, které odpovídá kyselině obecného vzorce IV, kde R znamená atom vodíku nebo skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího R_{ua},

kde

R_{ua} znamená fenylovou, hydroxyfenylovou, chlorfenylovou, fluorfenylovou, tolylovou, nitrofenylovou, aminofenylovou, methoxyfenylovou, methylthiofenylovou, naftylovou nebo 2-ethoxynaftylovou skupinu, pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden heteroatom zvolený ze souboru zahrnujícího kyslík, dusík a síru, například 2-thienylovou, 3-thienylovou, furylovou, pyridylovou, 4-isoxazolylovou, 3-fenyl- nebo 3-halogenfenyl-5-methyl-4-isoxazolylovou nebo sydnonovou skupinu, nebo cyklopentylovou nebo cyklohexylovou skupinu,

skupinu vzorce

$$R^{ua}(CH_2)_mQ_n(CH_2)_p,$$

kde
R^{ua} má svrchu uvedený význam,
m znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4,
n znamená 0 nebo 1,
p je celé číslo 1 až 4 a

$$R^{v}—(CH_2)_m$$

kde
R^{v} má význam uvedený výše a
m je celé číslo 1 až 4,
skupinu vzorce

$$—O—CO—AR^{9a},$$

kde
A znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu

$$=NH \text{ a}$$

R^{9a} znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo skupinu R^9, která má význam uvedený výše,
skupinu vzorce

Q znamená atom síry, atom kyslíku nebo skupinu

$$=NH,$$

nebo znamená skupinu vzorce

$$C_nH_{2n+1},$$

kde
n znamená celé číslo 1 až 7,
přičemž tyto skupiny mají přímý nebo rozvětvený řetězec a popřípadě jsou přerušeny atomem kyslíku nebo atomem síry
nebo je popřípadě tato skupina substituována kyanoskupinou, karboxyskupinou, hydroxyskupinou nebo karboxykarbonylovou skupinou nebo atomem halogenu, nebo znamená skupinu

$$C_nH_{2n-1},$$

kde
n je celé číslo 2 až 7,
kde tato skupina je přímá nebo rozvětvená, popřípadě přerušená atomem kyslíku nebo atomem síry
nebo znamená skupinu vzorce

$$C_nH_{2n-3},$$

kde
n je celé číslo 2 až 7 a
kyanoskupinu nebo amidoskupinu,
R^a znamená skupinu R^{aa}, znamenající alkylovou skupinu o 1 až 8 atomech uhlíku, například methylovou, ethylovou, propylovou nebo butylovou skupinu, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou, karboxyskupinou, amidoskupinou, kyanoskupinou, acetylovou skupinou nebo aminoskupinou,
nebo znamenající benzylovou, fenethylovou, fenylovou nebo naftylovou skupinu
a zbývající substituent má význam vymezený v bodě 1, je-li zapotřebí odstraní se skupiny chránící skupiny R^{10} a izoluje se sloučenina obecného vzorce I nebo její netoxická farmaceuticky přijatelná sůl nebo sulfoxid obsahující výhodně alespoň 90 % synisomeru.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce III použije sloučeniny obecného vzorce VIII vymezené v bodu 7, kde G" znamená methylovou nebo vinylovou skupinu nebo skupinu vzorce

$$—CH_2Y''',$$

kde
Y''' znamená hydroxyskupinu, acetoxyskupinu, methoxyskupinu, methylthioskupinu, azidoskupinu, pyridiniovou skupinu nebo atom chloru, bromu nebo jodu.

10. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce III použije sloučeniny obecného vzorce VIII vymezeného v bodu 7, kde G" znamená skupinu

$$—CH_2O—COR^{9'},$$

kde
$R^{9'}$ znamená skupinu zvolenou ze souboru, který zahrnuje skupinu vzorce

$$C_nH_{2n+1},$$

kde
n znamená celé číslo 2 až 7,
přičemž tato skupina má přímý nebo rozvětvený řetězec a popřípadě je přerušena atomem kyslíku, atomem síry nebo iminoskupinou,
nebo je popřípadě tato skupina substituována kyanoskupinou, karboxyskupinou, hydroxyskupinou nebo karboxykarbonylovou skupinou nebo atomem halogenu,
nebo skupinu vzorce

$$C_nH_{2n-1},$$

kde
n je celé číslo 2 až 7,
kde tato skupina je přímá nebo rozvětvená, popřípadě přerušená atomem kyslíku, nebo atomem síry nebo iminoskupinou,
skupinu vzorce

$$R^{va},$$

kde
R^{va} znamená fenylovou, naftylovou, thienylovou, pyridylovou, sydnonovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, hydroxyfenylovou, chlorfenylovou, fluorfenylovou, toly-

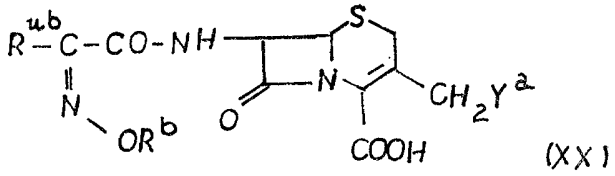
lovou, nitrofenylovou, aminofenylovou, methoxyfenylovou nebo methylthiofenylovou skupinu,
skupinu vzorce

$$R^{va}(CH_2)_m,$$

kde

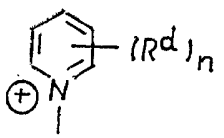
R^{va} má výše uvedený význam a
m znamená celé číslo 1 až 4 a
methylovou skupinu, substituovanou alespoň jedním atomem halogenu, jako chloru nebo bromu nebo aminoskupinu.

11. Způsob podle bodu 7, pro výrobu sloučeniny obecného vzorce XX



(XX)

kde
R^{ub} znamená skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího fenylovou, naftylovou, thienylovou, furylovou, benzothienylovou, benzofurylovou, pyridylovou skupinu nebo některou z těchto skupin substituovanou atomem halogenu, jako chloru, bromu, jodu nebo fluoru, hydroxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylamidoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo karbamoylovou skupinou,
R^b znamená skupinu zvolenou ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinou se 6 až 12 atomy uhlíku nebo pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou arylovou skupinou obsahující alespoň jeden heteroatom zvolený ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru, nebo některou z těchto skupin substituovanou hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 7 atomy uhlíku, benzyloxykarbonylovou skupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, atomem halogenu nebo alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
Y^a znamená acetoxyskupinu nebo skupinu vzorce



kde
R^d má význam vymezený v bodu 7 a
n značí 0 nebo celé číslo 1 až 5,
skupinu vzorce

$$-SW,$$

kde
W znamená thiadiazolylovou, diazolylovou, triazolylovou, tetrazolylovou, thiazolylovou, thiatriazolylovou, oxazolylovou, oxadiazolylovou, benzimidazolylovou, benzoxazolylovou, benzothiazolylovou, triazolpyridylovou, purinylovou, pyridylovou, pyrimidylovou skupinu, nebo některou z těchto skupin substituovanou methylovou, ethylovou nebo fenylovou skupinou nebo nitroskupinou, například 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylovou skupinu,
alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
skupinu vzorce

$$-O-CO-R^{9''},$$

kde
$R^{9''}$ znamená alkylovou nebo alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,
skupinu vzorce

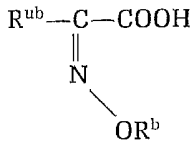
$$-O-CO-NH-(CH_2)_mD,$$

kde
m znamená celé číslo 1 až 4 a
D znamená atom chloru, bromu, jodu nebo fluoru, nebo azidoskupinu,
jakož i jejich netoxických farmaceuticky přijatelných solí a sulfoxidů těchto látek, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VIII uvedená v bodě 7, kde
G'' znamená skupinu vzorce

$$-CH_2Y^a,$$

kde
Y^a má výše uvedený význam,

nebo její N-silylovaný derivát nebo její adiční sůl s kyselinou kondenzuje s acylačním činidlem odpovídajícím kyselině obecného vzorce

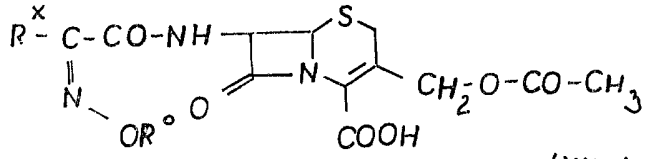


kde

R^{ub} a R^b mají výše uvedený význam,

a je-li zapotřebí, odstraní se skupiny chránicí skupiny R^{10} a izoluje se sloučenina obecného vzorce I nebo její netoxická farmaceuticky přijatelná sůl nebo sulfoxid.

12. Způsob podle bodu 11, pro výrobu sloučeniny obecného vzorce XXI



(XXI)

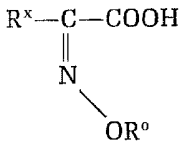
kde

$R^{x''}$ znamená fenylovou, naftylovou, thienylovou, furylovou, benzothienylovou nebo benzofurylovou skupinu a

R^o značí alkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, benzylovou, fenethylovou, thienylmethylovou nebo furylmethylovou skupinu,

jakož i jejich netoxickýcýh farmaceuticky přijatelných solí a sulfoxidů těchto látek, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VIII, kde G'' znamená acetoxymethylovou skupinu,

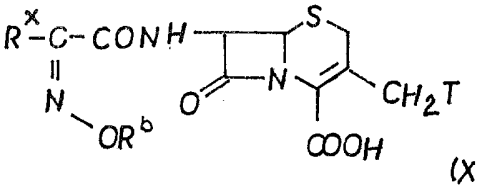
nebo její N-silylovaný derivát nebo její adiční sůl s kyselinou kondenzuje s acylačním činidlem odpovídajícím kyselině obecného vzorce



kde

R^x a R^o mají výše uvedený význam.

13. Způsob podle bodu 11, pro výrobu sloučeniny obecného vzorce XXII



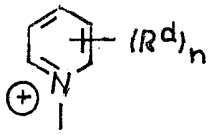
(XXII)

kde

R^x znamená fenylovou, naftylovou, thienylovou, furylovou, benzothienylovou nebo benzofurylovou skupinu,

R^b má význam vymezený v bodě 11 a

T znamená acetoxyskupinu, azidoskupinu nebo skupinu vzorce



kde

R^d má význam uvedený v bodě 7 a

n značí nulu nebo celé číslo 1 až 5 a skupinu vzorce

$$-O-CO-R^{9''},$$

kde

$R^{9''}$ znamená alkylovou nebo alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

jakož i jejich netoxických farmaceuticky přijatelných solí a sulfoxidů těchto látek, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VIII, kde

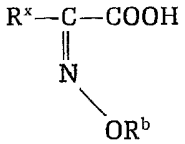
G'' znamená skupinu vzorce

$$-CH_2T,$$

kde

T má výše vymezený význam,

nebo její N-silylovaný derivát nebo její adiční sůl s kyselinou kondenzuje s acylačním činidlem odpovídajícím kyselině obecného vzorce

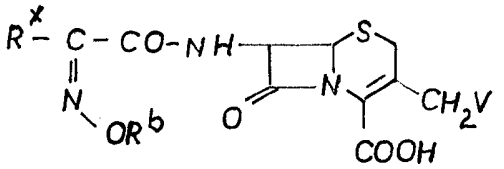


kde

R^x má výše vymezený význam a

R^b má význam uvedený v bodu 11.

14. Způsob podle bodu 11, pro výrobu sloučeniny obecného vzorce XXIII



(XXIII)

kde

R^x znamená fenylovou, naftylovou, thienylovou, furylovou, benzothienylovou nebo benzofurylovou skupinu,

R^x znamená fenylovou, naftylovou, thie-

V znamená alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu nebo alkenoyloxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

jakož i jejich netoxických farmaceuticky přijatelných solí a sulfoxidů těchto látek, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VIII, kde

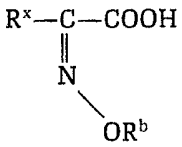
G" znamená skupinu vzorce

$$-CH_2V,$$

kde

V má výše uvedený význam,

nebo její N-silylovaný derivát nebo její adiční sůl s kyselinou kondenzuje s acylačním činidlem odpovídajícím kyselině obecného vzorce

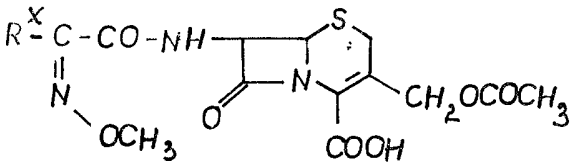


kde

R^x má výše vymezený význam a

R^b má význam uvedený v bodě 11.

15. Způsob podle bodu 11, pro výrobu sloučenin obecného vzorce XXIV



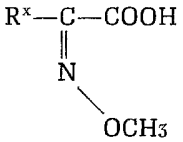
(XXIV)

kde

R^x znamená fenylovou, naftylovou, thienylovou, furylovou, benzothienylovou nebo benzofurylovou skupinu,

jakož i jejich netoxických farmaceuticky přijatelných solí a sulfoxidů těchto látek, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VIII, kde

G" znamená acetoxymethylovou skupinu, kondenzuje s acylačním činidlem odpovídajícím kyselině vzorce



kde

R^x má výše uvedený význam.