



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

212257

(11)

(B2)

- (22) Přihlášeno 29 11 76
(21) (PV 7707-76)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 28 11 75
(142647/75) Japonsko
(40) Zveřejněno 31 07 81
(45) Vydáno 15 11 84

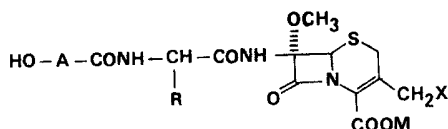
(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/60//
A 61 K 31/545

- (72) Autor vynálezu YAMADA HIROTADA, NAKAGOME TAKENARI, NISHINOMIYA
a KOMATSU TOSHIKI, TAKARAZUKA (Japonsko)
(73) Majitel patentu SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED, OSAKA (Japonsko)

(54) Způsob výroby cefalosporinů

1

Vynález se týká způsobu výroby cefalosporinů obecného vzorce I,



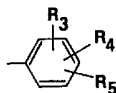
(I)

ve kterém

A znamená heteroaromatický kruh zvolený ze skupiny zahrnující skupinu chinolinovou, isochinolinovou, cinnolinovou, naftyridinovou, chinoxalinovou, pyrazopyridinovou, pyrido-pyrazinovou, thiazolopyrimidinovou, pyridopyrimidinovou, pyrimidinopyridazinovou, thienopyridinovou, thiazolopyridinovou, pyridinovou, pyrimidinovou, pyridazinovou, triazinovou a pyrazinovou, přičemž každá z těchto skupin může být popřípadě substituována jedním až čtyřmi substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkanoylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkoxykarbonylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylthioskupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, merkaptoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxyetylovou skupinu, ve které má alkoxy 2 až 5 uhlíkových atomů, kyanovou skupinu, nitroskupinu, alkylsulfonovou skupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, fenylsulfonylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, fenylalkoxykarbonylaminovou skupinu, acetoacetylaminovou skupinu, alkylaminovou skupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které má každý

alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkenylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, fenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 3 až 6, cykloalkylenovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 4 až 6, piperazinovou skupinu, piperidinovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu a morfolinovou skupinu, a

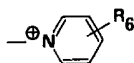
R znamená skupinu thienylovou, furylovou, cyklohexadienylovou, cyklohexenylovou nebo arylovou následujícího obecného vzorce



ve kterém

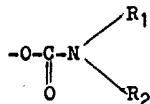
R_3 , R_4 a R_5 , které mohou být stejné nebo odlišné, značí atom vodíku, nitroskupinu, dialkylaminovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylsulfonamidovou skupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkanoyloxyskupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, chlor, brom, fluor, jod, trifluormetylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, ureidoskupinu nebo sulfa-moylovou skupinu,

X znamená acetoxykupinu nebo pyridiniovou skupinu následujícího obecného vzorce



ve kterém

R_6 znamená vodík, metylovou skupinu nebo karbamoylovou skupinu, skupinu následujícího obecného vzorce



ve kterém

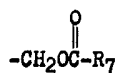
R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vodík, alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, nebo X značí skupinu obecného vzorce



ve kterém

Het značí tetrazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridazinyl nebo tetrazolo [4,5-b]pyridazinyl, z nichž každý může být nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny tvořené (C_1-C_4) alkylem, hydroxyskupinou, merkaptoskupinou, hydroxymetylovou skupinou a metylaminoskupinou,

M znamená atom vodíku nebo biologicky aktivní karboxylovou ochrannou skupinu ze skupiny zahrnující 5-indanylovou skupinu, ftalidylovou skupinu a acyloxymetylovou skupinu vzorce



ve kterém

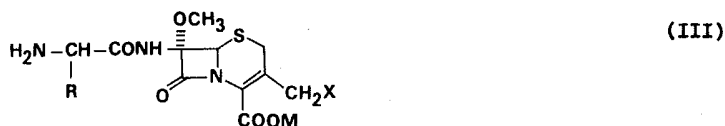
R_7 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyl a v případě, že X značí pyridiniovou skupinu, znamená M aniontový náboj,

jakož i jejich netoxických, fyziologicky neškodných solí; způsob podle vynálezu se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



ve kterém

A má výše uvedený význam, nebo její reaktivní derivát uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce III,



ve kterém

R, M a X mají výše uvedený význam, nebo s její solí nebo derivátem, přičemž se reakce provádí při teplotách od -20°C do $+50^\circ\text{C}$,

načež se získané sloučeniny převedou popřípadě o sobě známým způsobem na odpovídající netoxické, fyziologicky neškodné soli.

Biologicky aktivní karboxylová ochranná skupina znamená fyziologicky neškodnou karboxylovou ochrannou skupinu, která se při metabolismu v živém organismu odštěpí a získá se pouze karboxylová skupina. Příkladem takových skupin jsou: fenacyl, acyloxymetyl s celkovým počtem uhlíkových atomů 3 až 8, benzoyloxymetyl, ftalidyl a indanyl.

Jako příklady netoxických fyziologicky neškodných solí, odvozených od sloučenin obecného vzorce I, je možno uvést sůl sodnou, draselnou, vápenatou, hořečnatou, triethylaminovou, diethanolaminovou, prokainovou, L-argininovou a L-lysinovou sůl.

Uhlíkový atom v poloze alfa bočního řetězce (fenylglycinový zbytek), připojeného k poloze 7 vzorce I, je asymetrický uhlík; proto existují dva opticky aktivní isomery. Tyto dva isomery (D-diastereomer) a (L-diastereomer), jakož i DL-forma rovněž spadají do rozsahu vynálezu. D-Diastereomer představuje výhodnou formu sloučeniny obecného vzorce I.

Je známo, že sloučeniny cefalosporinové řady, jakými jsou například cefalothin a cefazolin, jsou velmi účinné a široce používané jako chemoterapeutická činidla proti infekčním onemocněním, způsobeným grampozitivními nebo gramnegativními bakteriemi.

Uvedené sloučeniny cefalosporinové řady však nejsou účinné proti infekčním onemocněním způsobeným mikroorganismem *Pseudomonas aeruginosa*, která mají v poslední době vzrůstající výskyt a jen velmi obtížně se léčí. Sloučeniny cefalosporinové řady, které by byly účinné při léčení onemocnění způsobeného mikroorganismem *Pseudomonas aeruginosa* nejsou ještě obchodně dostupné.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu představují cenné antibakteriální prostředky, nutriční přísady pro krmiva, terapeutické prostředky pro člověka, drůbež i domácí zvířata, přičemž jsou zvláště vhodné pro léčení infekčních onemocnění způsobených grampozitiv-

ními bakteriemi, jakými jsou například: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumoniae*, *Sarcina lutea*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium perfringens* a *Corynebacterium diphtheriae*,

anebo gramnegativními bakteriemi, jako jsou například: *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoea*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Serratia marcescens*.

Pro léčení nebo prevenci uvedených infekčních onemocnění se sloučeniny podle vynálezu podávají intramuskulárně nebo intravenózně, samostatně nebo v kombinaci s fyziologicky neškodným nosičem nebo ředidlem anebo s další účinnou přísadou, jako je například další chemoterapeutický prostředek, popřípadě prostředky.

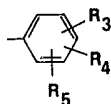
Aplikační dávka sloučeniny obecného vzorce I bude závislá na tělesné hmotnosti, věku a stavu léčeného pacienta, na druhu bakterie způsobující dané onemocnění a na farmakokinetických vlastnostech použité aktivní sloučeniny. I když tedy bude v každém individuálním případě uvedená dávka sloučeniny obecného vzorce I stanovena vyšetřujícím lékařem, beroucím v úvahu všechny uvedené faktory, podávají se sloučeniny obecného vzorce I intramuskulárně nebo intravenózně obvykle v dávce odpovídající 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den až 400 mg/kg tělesné hmotnosti/den, s výhodou 8 mg/kg tělesné hmotnosti/den až 120 mg/kg tělesné hmotnosti/den, a to buď v jediné dávce, nebo v opakované dávce jednou až pětkrát denně.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být pro intramuskulární nebo intravenózní aplikaci použity ve formě sterilního roztoku nebo suspenze, obsahujícího, popřípadě obsahující také fyziologicky neškodný nosič nebo ředidlo, jakým je například voda, roztok chloridu sodného, Ringerův roztok, glycerin, polyetylén glykol a podobně. Tyto přípravky nebo formulace mohou rovněž obsahovat vhodné přídavné látky, jako jsou například stabilizátory, ústojné látky, smáčecí činidla, emulgátory, lokální anestetika nebo soli, které regulují osmotický tlak. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být rovněž aplikovány topicky, a to ve formě mastí nebo krémů, aplikovaných na pokožku nebo na jiné orgány, jako sterilizační nebo dezinfekční prostředky.

Z cefalosporinů obecného vzorce I jsou zvláště výhodné následující sloučeniny:

A. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R skupinu obecného vzorce



ve kterém

R₃, R₄ a R₅ znamenají vodík, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo chlor,

X skupinu -CONH₂ nebo -S-Het, kde Het- znamená tetrazolovou skupinu, thiadiazolovou skupinu, triazolovou skupinu přičemž každá z těchto skupin může být popřípadě substituována jedním substituentem zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, hydroxylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, merkaptoskupinu a metylaminovou skupinu,

A naftiridinovou skupinu, pyridopyrazinovou skupinu, pyridopyrimidinovou skupinu nebo pyridiniovou skupinu, přičemž každá z uvedených skupin může být popřípadě substituována

jedním substituentem zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkylthioskupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, dialkylaminovou skupinu, kde každý alkyl má 1 až 4 uhlíkové atomy, hydroxylovou skupinu a piperazinovou skupinu, a

M vodík,

a jejich netoxické, fyziologicky neškodné soli;

B. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R fenyl,

X skupinu $-\text{OCOCH}_3$,

A naftyridinovou skupinu, která může být případně substituována jedním substituentem zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 a dialkylaminovou skupinu, kde každý alkyl má 1 až 4 uhlíkové atomy, a

M vodík,

a jejich netoxické, fyziologicky neškodné soli;

C. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R fenylovou skupinu,

X skupinu $-\text{OCOCH}_3$,

A pyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 nebo hydroxylovou skupinou, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

D. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R fenylovou skupinu,

X skupinu $-\text{OCOCH}_3$,

A triazinovou skupinu, substituovanou hydroxylovou skupinou, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

E. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R fenylovou skupinu,

X pyridiniovou skupinu, která může být popřípadě substituována kyslíkem skupinou,

A naftyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována jedním substituentem zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 a dialkylaminovou skupinu, kde každý alkyl má 1 až 4 uhlíkové atomy, a

M aniontový náboj,
a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

F. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R fenylovou skupinu,

X pyridiniovou skupinu, která může být popřípadě substituována karbamoylovou skupinou,

A pyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 nebo hydroxylovou skupinou, a

M aniontový náboj,
a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

G. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R fenylovou skupinu,

X skupinu $-OCONH_2$,

A pyrimidinovou skupinu, která může být popřípadě substituována jedním substituentem, zvoleným ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, merkaptoskupinu a alkylthioskupinu, kde alkyl má 1 až 4 uhlíkové atomy, a

M vodík,
a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

H. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R fenylovou skupinu,

X skupinu $-OCONH_2$,

A triazinovou skupinu, substituovanou hydroxylovou skupinou, a

M vodík,
a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

I. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R fenylovou skupinu,

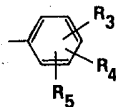
X skupinu $-S-Het$, ve kterém Het znamená tetrazolovou nebo thiadiazolovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

A pyridopyrimidinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylthioskupinou, kde alkyl má 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo triazinovou skupinu, substituovanou hydroxylovou skupinou, a

M vodík,
a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

J. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R skupinu obecného vzorce



ve kterém

R₃, R₄ a R₅ značejí vodík nebo hydroxylovou skupinu,

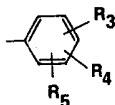
X skupinu -OCOCH₃,

A naftyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována jedním substituentem, zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 a dialkylaminovou skupinu, kde každý alkyl má 1 až 4 uhlíkové atomy, a

M vodík,
a jejich netoxické, fyziologicky neškodné soli;

K. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R skupinu obecného vzorce



ve kterém

R₃, R₄ a R₅ značejí vodík nebo hydroxylovou skupinu,

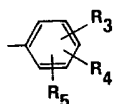
X pyridiniovou skupinu substituovanou karbamoylem,

A pyridopyrimidinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylthioskupinou, kde alkyl má 1 až 4 atomy uhlíku, a

M aniontový náboj,
a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

L. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R skupinu obecného vzorce



ve kterém

R_3 , R_4 a R_5 znamenají vodík, hydroxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

X skupinu $-\text{CONH}_2$,

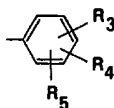
A naftyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována jedním substituentem zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 a dialkylaminovou skupinu, kde alkyl má vždy 1 až 4 uhlíkové atomy, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

M. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R skupinu obecného vzorce



ve kterém

R_3 , R_4 a R_5 znamenají vodík, hydroxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

X skupinu $-\text{CONH}_2$,

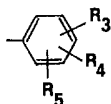
A pyridopyrimidinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkythioskupinou, kde alkyl má 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo piperazinovou skupinu, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

N. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R skupinu obecného vzorce



ve kterém

R_3 , R_4 a R_5 znamenají vodík, hydroxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

X skupinu $-\text{CONH}_2$,

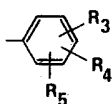
A pyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 nebo hydroxylovou skupinou, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

O. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R skupinu obecného vzorce



ve kterém

R_3 , R_4 a R_5 znamenají vodík, hydroxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

X skupinu $-OCONH_2$,

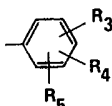
A thiazolopyridinovou skupinu, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

P. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R skupinu obecného vzorce



ve kterém

R_3 , R_4 a R_5 znamenají vodík, hydroxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

X skupinu $-OCONH_2$,

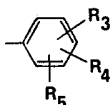
A triazinovou skupinu, substituovanou hydroxylovou skupinu, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

R. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R skupinu obecného vzorce



ve kterém

R_3 , R_4 a R_5 znamenají vodík, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, chlor, fluor,

X $-S-Het$, ve kterém Het znamená tetrazolovou skupinu, triazolovou skupinu, thiadiazolovou skupinu, pyridazinovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být popřípadě substituována jedním substituentem, zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celko-

vým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, hydroxylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, merkaptoskupinu a metylaminovou skupinu,

A naftyridinovou skupinu, pyridopyrazinovou skupinu, pyrazolopyridinovou skupinu, pyridopyrimidinovou skupinu, thienopyridinovou skupinu, pyridinovou skupinu, pyrimidinovou skupinu, pyridazinovou skupinu, pyrazinovou skupinu nebo triazinovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována jedním substituentem zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkylthioskupinu, kde má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a hydroxylovou skupinu, a

M znamená vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

S. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R thienylovou skupinu,

X skupinu $-OCONH_2$,

A naftyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována jedním substituentem, zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkylthioskupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a dialkylaminovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

T. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R thienylovou skupinu,

X skupinu $-S-Het$, ve které Het znamená tetrazolovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

A pyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 nebo hydroxylovou skupinou, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

U. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R cyklohexadienylovou skupinu,

X skupinu $-S-Het$, ve které Het znamená thiadiazolovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

A naftyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována jedním substituentem, zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkylthioskupinu, ve které má alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, a dialkylaminovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, a

M vodík,
a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

V. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R cyklohexadienyllovou skupinu,

X skupinu $-\text{CONH}_2$,

A pyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 nebo hydroxylovou skupinou, a

M vodík,
a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

X. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R furylovou skupinu,

X skupinu $-\text{S-Het}$, ve které Het znamená tetrazolovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

A naftyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována jedním substituentem, zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkylthioskupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a dialkylaminovou skupinu, ve které má každý dialkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a

M vodík,
a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

Y. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R cyklohexenyllovou skupinu,

X skupinu $-\text{COCH}_3$,

A naftyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována jedním substituentem, zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkylthioskupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a dialkylaminovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a

M vodík,
a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

Z. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R fenylovou skupinu,

X skupinu $-\text{CONH}_2$,

A pyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 nebo hydroxylovou skupinou, a

M vodík,
a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

Aa) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R fenylovou skupinu,

X skupinu $-\text{CONH}_2$,

A naftyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována jedním substituentem, zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkylthioskupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a dialkylaminovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

Bb) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R fenylovou skupinu,

X skupinu $-\text{S}-\text{Het}$, ve které Het znamená tetrazolovou nebo thiadiazolovou skupinu, které mohou být popřípadě substituovány alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

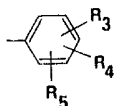
A pyridinovou skupinu nebo naftyridinovou skupinu, které mohou být popřípadě substituovány jedním substituentem, zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkylthioskupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a hydroxylovou skupinu, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

Cc) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R skupinu obecného vzorce



ve kterém

R_3 , R_4 a R_5 znamenají vodík nebo hydroxylovou skupinu,

X skupinu $-\text{OCOCH}_3$,

A pyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 nebo hydroxylovou skupinou, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

Dd) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R thienylovou skupinu,

X skupinu $-\text{CONH}_2$,

A pyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 nebo hydroxylovou skupinou, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

Ee) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R thienylovou skupinu,

X skupinu -S-Het, ve kterém Het znamená tetrazolovou skupinu nebo thiadiazolovou skupinu, které mohou být popřípadě substituovány alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

A naftyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována jedním substituentem, zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkylthioskupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a dialkylaminovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

Ff) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R cyklohexadienylovou skupinu,

X skupinu -S-Het, ve kterém Het znamená tetrazolovou skupinu nebo thiadiazolovou skupinu, které mohou být popřípadě substituovány alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

A pyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 nebo hydroxylovou skupinou, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

Gg) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R cyklohexadienylovou skupinu,

X skupinu -OCONH₂,

A naftyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována jedním substituentem, zvoleným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkylthioskupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli;

Hh) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená

R furyl,

X skupinu -S-Het, ve které Het znamená tetrazolovou nebo thiadiazolovou skupinu, které mohou být popřípadě substituovány alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

A pyridinovou skupinu, která může být popřípadě substituována alkylovou skupinou s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 nebo hydroxylovou skupinou, a

M vodík,

a jejich netoxické fyziologicky neškodné soli.

Při výrobě sloučenin obecného vzorce I, to znamená při reakci sloučenin obecného vzorce II a obecného vzorce III, může být použito inertních rozpouštědel,

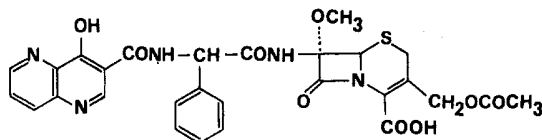
jako jsou polární rozpouštědla, například dichlormetan, chloroform, aceton, tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril, metylisobutylketen, etylalkohol, dimethylformamid, dimethylacetamid, dimetylsulfoxid, nitrometan, triamid kyseliny hexametylfosforečné, popřípadě sulfolan,

nebo nepochární rozpouštědla, jako je například benzen, toluen, petroléter, n-hexan, nebo směsi uvedených rozpouštědel, popřípadě v kombinaci s vodou.

V následující části popisu bude vynález detailně popsán formou příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezuji. Všechny díly, procenta a poměry jsou hmotnostní, pokud není výslovně uvedeno jinak.

P ř í k l a d 1

Příprava kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylové



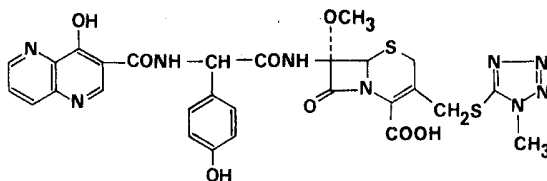
0,549 g trifluoracetátové soli kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(D-2-amino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové se rozpustí v 5 ml dimetylsulfoxidu, načež se k výslednému roztoku přidá 0,303 g triethylaminu. Potom se k tomuto roztoku přidá 0,287 g esteru kyseliny 4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxylové a N-hydroxysukcinimidu, načež se výsledná směs nechá reagovat po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a za míchání. Po odstranění nerozpustného podílu filtrací se k filtrátu přidá 0,332 g 2-ethylhexanoátu sodného, načež se k výslednému roztoku přidá 150 ml acetonu. Vyloučené krystalky se odfiltrují, promyjí acetonem a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným k získání 0,53 g požadovaného produktu ve formě sodné soli. Výsledný produkt se potom vyčistí následujícím postupem.

Získaná sodná sůl se rozpustí ve směsi voda-metanol, načež se výsledný roztok okyslí za chlazení 6N kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučené krystalky se odfiltrují, promyjí směsí metanolu a vody a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným k získání požadovaného produktu ve formě volné kyseliny. Takto získaná volná kyselina se rozpustí v dimetylsulfoxidu a k získanému roztoku se přidá 2-ethylhexanoát sodný. K výslednému roztoku se potom po kap-

kách přidá aceton. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí acetonem a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným k získání požadovaného produktu ve formě sodné soli.

P ř í k l a d 2

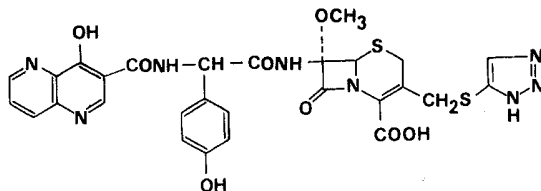
Příprava kyseliny 3-[(1-metyltetrazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové



0,621 g trifluoracetátové soli kyseliny 3-[(1-metyltetrazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-amino-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové se rozpustí v 5 ml dimetylsulfoxidu, načež se k získanému roztoku přidá 0,303 g triethylaminu. K získanému roztoku se potom přidá 0,287 g esteru kyseliny 4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxylové a N-hydroxysukcinimidu a reakční směs se nechá reagovat po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a za míchání. Po odstranění nerozpustného podílu se k filtrátu přidá 0,332 g 2-ethylhexanoátu sodného a k výslednému roztoku se přidá 150 ml acetonu. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí acetonem a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným k získání 0,57 g požadovaného produktu ve formě sodné soli. Výsledný produkt se následně vyčistí postupem popsáním v příkladu provedení 1.

P ř í k l a d 3

Příprava kyseliny 3-[(triazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové

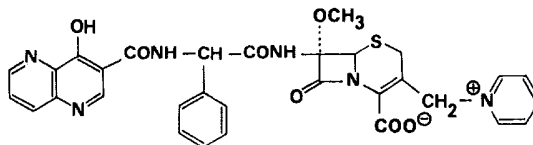


0,645 g 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylátu sodného a 10 ml fosfátového pufru (pH 6,4) se zahřívá na teplotu 50 °C pod dusíkovou atmosférou, načež se k reakční směsi po kapkách přidá roztok 0,14 g 5-merkaptotriazolu v 5 ml acetonu. K výsledné směsi se potom přidá 0,12 g hydrogenuhličitanu sodného a takto získaná směs se nechá reagovat po dobu 17 hodin při teplotě 50 až 60 °C. Potom se z reakční směsi odstraní aceton destilací za sníženého tlaku a pH zbytku se nastaví 3N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 2.

Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí postupně acetonem a dietyléterem a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným za sníženého tlaku k získání 0,51 g požadovaného produktu ve formě volné kyseliny karboxylové. Takto získaná kyselina se přemění obvyklým postupem na sodnou sůl.

P ř í k l a d 4

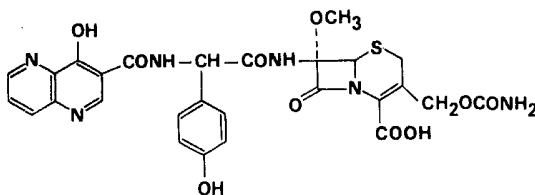
Příprava 3-pyridiniummethyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu



Roztok 0,63 g 3-acetoxymethyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu sodného, 1,9 g thiokyanátu draselného a 0,13 g pyridinu ve 2 ml vody se nastaví na hodnotu pH 6,5 kyselinou fosforečnou a reakční složky se nechají reagovat po dobu 15 hodin při teplotě 60 °C. Reakční směs se potom nechá vychladnout na teplotu místnosti (asi 20 až 30 °C) a dále se zředí vodou na konečný objem 15 ml. Výsledná směs se potom promyje pětkrát 5 ml dávkami chloroformu. Vodná vrstva se ochladí na teplotu 0 °C a její pH se potom upraví na hodnotu 2 6N kyselinou chlorovodíkovou. Po jednodinovém míchání směsi se vyloučené krystaly oddělí filtrací a vysuší nad bezvodým kyslíčnickem fosforečným k získání 0,48 g požadovaného produktu ve formě hydrothiokyanátové soli.

P ř í k l a d 5

Příprava 3-karbamoyloxymethyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny



Tato sloučenina se připraví stejným způsobem jako v příkladu provedení 2, avšak při použití trifluoracetátové soli kyseliny 3-karbamoyloxymethyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-amino-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové jako výchozí sloučeniny.

P ř í k l a d 6

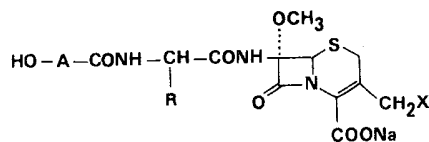
Příprava kyseliny 7alfa-metoxy-7beta-[2-(3-hydroxypyridin-4-karboxamido)-2-fenyl]acetamido-cefalosporanové

Směs 0,27 g kyseliny 2-(3-hydroxypyridin-4-karboxamido)-2-fenylacetamido, 0,20 g triethylaminu a 20 ml acetonu se ochladí na -20 °C, načež se k takto ochlazené směsi přidá 0,22 g etylchlorokarbonátu. Výsledná směs se potom nechá reagovat po dobu jedné hodiny za míchání, načež se k ní přidá roztok 0,47 g benzyldrylesteru kyseliny 7alfa-metoxycefalosporanové v 10 ml acetonu. Takto získaná směs se potom nechá reagovat za míchání po dobu jedné hodiny při teplotě -20 až -10 °C, dále při teplotě -10 až 0 °C po dobu 1,5 hodiny a nakonec při teplotě 0 až 20 °C po dobu jedné hodiny. Výsledná reakční směs se potom zahustí za sníženého tlaku a odparek se vyčistí chromatograficky na silikagelu k získání 0,3 g benzyldrylesteru kyseliny 7alfa-metoxy-7beta-[2-(3-hydroxypyridin-4-karboxamido)-2-fenyl]acetamido-cefalosporanové.

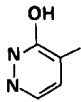
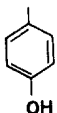
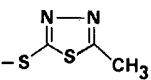
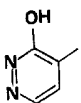
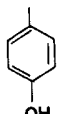
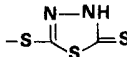
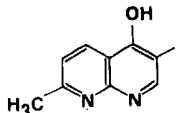
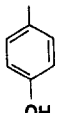
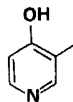
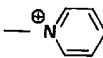
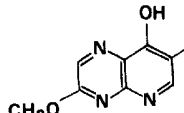
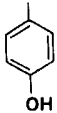
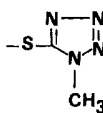
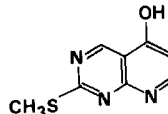
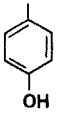
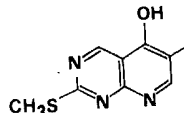
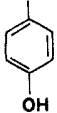
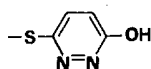
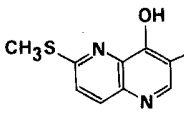
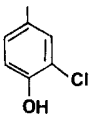
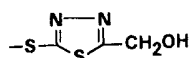
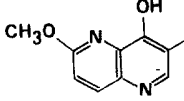
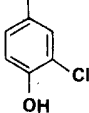
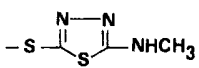
Takto získaný benzhydrylester se potom míchá s ledem chlazené kyselině trifluoroctové po dobu 30 minut, načež se reakční směs nalije do dietyléteru k odstranění benzhydrylové skupiny.

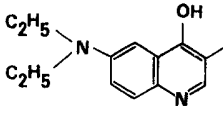
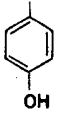
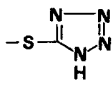
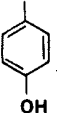
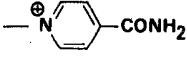
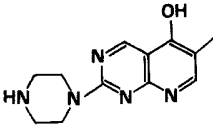
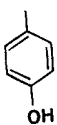
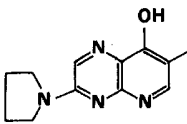
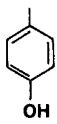
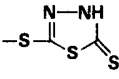
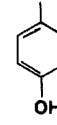
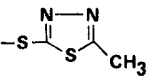
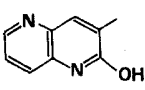
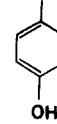
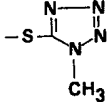
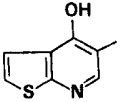
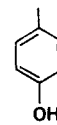
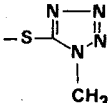
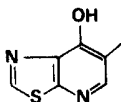
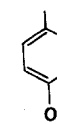
Příklady 7 až 53

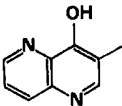
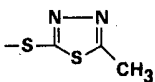
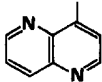
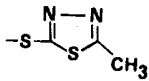
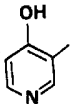
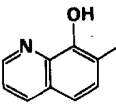
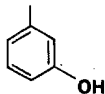
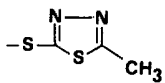
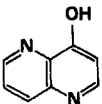
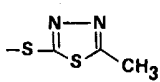
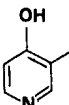
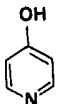
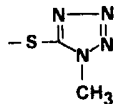
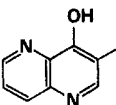
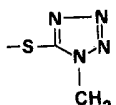
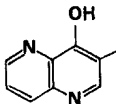
Následující sloučeniny se připraví stejným způsobem, jaký byl popsán v předcházejících příkladech provedení 1 až 6.

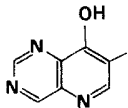
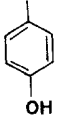
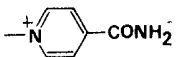
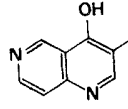
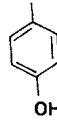
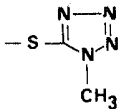
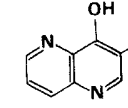
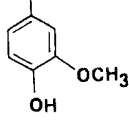
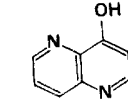
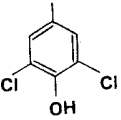
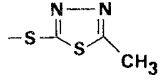
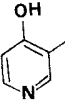
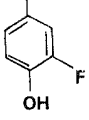
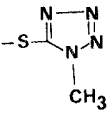
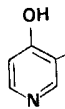
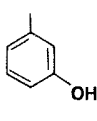
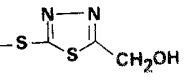
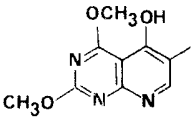
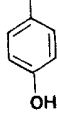
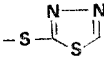
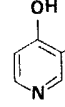
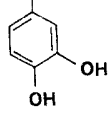
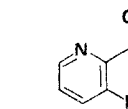
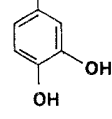
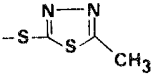


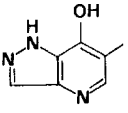
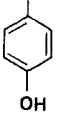
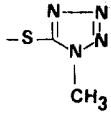
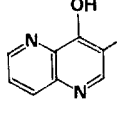
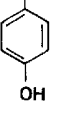
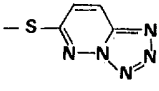
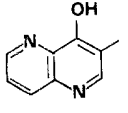
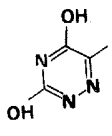
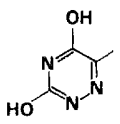
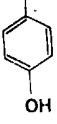
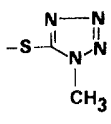
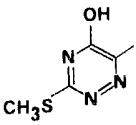
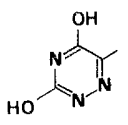
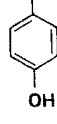
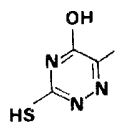
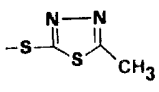
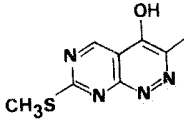
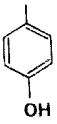
Příklad	HO-A-	-R	-X
7			
8			$-\text{OCOCH}_3$
9			
10			
11			$-\text{OCONH}_2$
12			

Příklad	HO-A-	-R	-X
13			
14			
15			
16			 (-COO ⁻ v poloze 4)
17			
18			
19			
20			
21			

Příklad	HO-A-	-R	-X
22			
23			-OCONH ₂
24			 (-COO [⊖] v poloze 4)
25			-OCONH ₂
26			
27			
28			
29			
30			-OCONH ₂

Příklad	HO-A-	-R	-X
31			
32			
33			-OCONH_2
31			
32			
33			-OCONH_2
34			
35			
36			-OCOCH_3

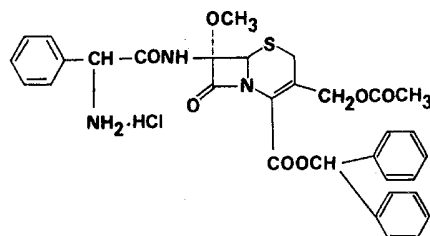
Příklad	HO-A-	-R	-X
37			 (-COO ⁻ v poloze 4)
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			

Příklad	HO-A-	-R	-X
46			
47			
48			-CONH ₂
49			-COCH ₃
50			
51			-CONH ₂
52			-CONH ₂
53			
54			-CONH ₂

Příklad	HO-A-	-R	-X
55			
56			
57			
58			-OCONH ₂

Srovnávací příklad 1

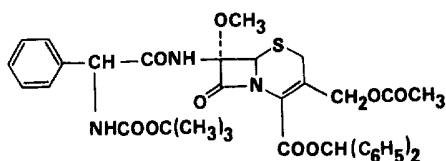
Příprava hydrochloridu benzhydrylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxi-7beta-(2-amino-2-fenyl)acetamido-3-cefem-4-karboxylové



1,05 g hydrogenuhličitanu sodného se přidá k suspenzi 2,34 g benzhydrylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxi-7beta-amino-3-cefem-4-karboxylové, 1,28 g D-fenylglycylchlorid-hydrochloridu a 20 ml dichlormetanu a výsledná směs se intenzívně míchá po dobu 6 hodin za chlazení ledem. Reakční směs se potom zfiltruje za účelem odstranění nerozpuštěného podílu. Nerozpuštěný podíl se potom promyje dichlormetanem a získané promývací podíly dichlormetanu se spojí s filtrátem. Spojený podíl se potom zahustí a odpaří do sucha, čímž se získá 2,8 g požadovaného produktu.

Srovnávací příklad 2

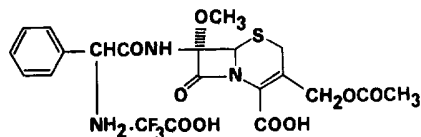
Příprava benzhydylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(2-N-terc.butoxykarbonylamino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové



Roztok 2,52 g D-alfa-terc.butoxykarbonylamino-2-fenylglycinu a 1,01 g triethylaminu ve 40 mililitrech tetrahydrofuranu se ochladí na teplotu -10°C a k takto ochlazenému roztoku se potom po kapkách přidá 1,365 g isobutylchlorormravenčanu, načež se výsledná reakční směs nechá reagovat po dobu 30 minut. K výsledné reakční směsi se potom přidá roztok 4,68 g benzhydylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-amino-3-cefem-4-karboxylové, rozpuštěné v tetrahydrofuranu, načež se tato reakční směs nechá reagovat po dobu 1,5 h při teplotě -10 až -5°C za míchání. Reakční směs se potom zahustí a odpaří do sucha za sníženého tlaku a získaný odparek se rozpustí v 50 ml etylacetátu. Etylacetátová vrstva se potom promyje ochlazeným zředěným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku k získání 5,2 g požadovaného produktu.

Srovnávací příklad 3

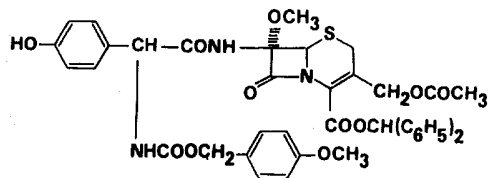
Příprava 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(D-2-amino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě trifluoracetátové soli



1 g benzhydylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(2-N-terc.butoxykarbonylamino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové se přidá k chlazenému roztoku 5 ml kyseliny trifluoroctové a 1 ml anisolu, načež se reakční směs míchá po dobu 30 minut. Reakční směs se potom nalije do 200 ml diethyléru, načež se vyloučené krystaly odfiltrují, promyjí diethylérem a vysuší nad bezvodým kyslíčnickem fosforečným za sníženého tlaku k získání 0,45 g požadovaného produktu.

Srovnávací příklad 4

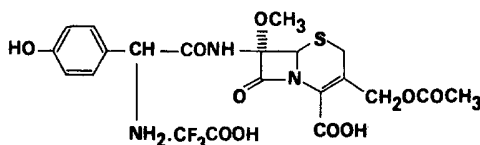
Příprava benzhydylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[2-(N-p-metoxybenzyl-oxykarbonylamino)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové



Roztok 3,31 g D-alfa-p-metoxibenzyloxykarbonylamino-p-hydroxyfenylglycinu a 1,01 g N-metylmorfolinu ve 30 ml acetonitrilu se ochladí na teplotu -10°C , načež se k takto ochlazenému roztoku přidá roztok 1,36 g isobutylchlormravenčanu v 5 ml acetonitrilu, po kapkách, a získaná reakční směs se nechá reagovat po dobu 40 minut při teplotě -10°C za míchání. K reakční směsi se potom přidá roztok 4,68 g benzhydrylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-amino-3-cefem-4-karboxylové v acetonitrilu a výsledná směs se nechá reagovat po dobu 1,5 hodiny při teplotě -10 až -2°C . Rozpouštědlo se potom odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v dichlormetanu. Dichlormetanová vrstva se promyje ochlazeným zředěným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku k získání 6,2 g požadovaného produktu.

Srovnávací příklad 5

Příprava trifluoracetátové soli kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(D-2-amino-2-p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové



Výše uvedená sloučenina se připraví způsobem popsáním ve srovnávacím příkladu 3.

T a b u l k a 1

Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{g/ml}$)

Sloučenina číslo příkladu	<i>Escherichia coli</i> NIHJ	<i>Proteus vulgaris</i> HX 19	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IID 5142	<i>Serratia</i> No. 115	<i>Enterobacter aerogenes</i> No. 101
1	3,13	0,39	1,56	50	6,25
2	0,78	0,2	1,56	3,13	3,13
3	3,13	0,78	3,13	25	6,25
4	3,13	0,78	6,25	25	12,5
5	3,13	0,39	3,13	50	6,25
7	6,25	0,78	6,25	12,5	6,25
8	12,5	0,39	6,25	100	25
9	12,5	0,39	6,25	50	12,5
10	12,5	0,39	12,5	50	12,5
11	12,5	0,78	12,5	100	50
12	12,5	0,78	25	100	25
13	12,5	0,78	25	100	25
14	12,5	1,56	25	100	25
15	12,5	1,56	12,5	100	50
16	12,5	1,56	6,25	50	25
17	3,13	0,2	3,13	6,25	6,25
18	12,5	0,78	6,25	50	12,5
19	6,25	0,78	3,13	25	12,5
20	3,13	0,39	3,13	6,25	6,25
21	1,56	0,39	3,13	12,5	6,25
22	3,13	0,39	3,13	25	6,25
23	12,5	0,78	12,5	100	50
24	12,5	0,78	12,5	50	25

pokračování tabulky I

Sloučenina číslo příkladu	<i>Escherichia</i> <i>coli</i> NIHJ	<i>Proteus</i> <i>vulgaris</i> HX 19	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> IID 5142	<i>Serratia</i> No. 115	<i>Enterobacter</i> <i>aerogenes</i> No. 101
25	12,5	0,78	6,25	50	25
26	6,25	0,39	6,25	12,5	12,5
27	25	1,56	25	50	50
28	1,56	0,39	3,13	6,25	6,25
29	12,5	0,78	6,25	12,5	12,5
30	6,25	0,39	6,25	12,5	12,5
31	3,13	0,39	3,13	25	6,25
32	3,13	0,39	3,13	25	6,25
33	12,5	0,39	12,5	100	50
34	12,5	0,39	6,25	50	12,5
35	1,56	0,39	3,13	6,25	3,13
36	3,13	0,39	3,13	50	12,5
37	6,25	0,78	12,5	50	6,25
38	12,5	0,78	12,5	25	12,5
39	3,13	0,78	3,13	50	12,5
40	6,25	0,78	3,13	12,5	6,25
41	12,5	0,39	6,25	50	12,5
42	12,5	0,78	12,5	50	25
43	12,5	1,56	12,5	50	25
44	12,5	0,78	12,5	100	50
45	3,13	0,78	6,25	12,5	12,5
46	1,56	0,39	6,25	6,25	6,25
47	3,13	0,39	6,25	12,5	6,25
48	3,13	0,39	3,13	25	6,25
49	25	1,56	25	100	50
50	12,5	1,56	12,5	50	25
51	25	1,56	25	100	50
52	25	1,56	25	100	50
53	25	1,56	25	100	50
54	6,25	0,78	6,25	100	6,25
55	6,25	0,39	6,25	25	12,5
56	6,25	0,39	6,25	25	12,5
57	6,25	0,39	6,25	25	12,5
58	12,5	0,78	12,5	100	25

T a b u l k a 2

Teploty tání produktů

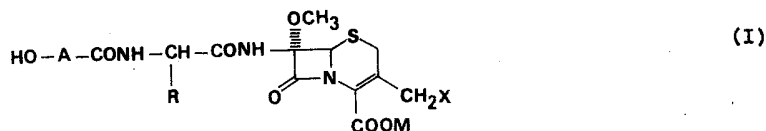
Příklad č.	t. t. (°C)	Příklad č.	t. t. (°C)
1	245 až 257	23	212 až 218
2	230 až 238	24	209 až 217
3	229 až 240	25	230 až 241
4	230 až 236	26	232 až 239
5	239 až 247	27	196 až 205
6	stejná sloučenina jako v příkladu 1	28	225 až 235
7	247 až 255	29	215 až 227
8	230 až 239	30	210 až 221
9	208 až 217	31	225 až 232

pokračování tabulky 2

Příklad č.	t. t. (°C)	Příklad č.	t. t. (°C)
10	235 až 248	32	220 až 231
11	215 až 223	33	203 až 213
12	227 až 239	34	205 až 213
13	225 až 233	35	225 až 233
14	220 až 230	36	240 až 251
15	218 až 230	37	242 až 252
16	208 až 215	38	220 až 232
17	257 až 268	39	240 až 248
18	228 až 236	40	230 až 242
19	235 až 242	41	205 až 213
20	242 až 249	42	202 až 209
21	262 až 268	43	218 až 227
22	238 až 246	44	212 až 221
45	230 až 238	52	202 až 210
46	220 až 227	53	205 až 213
47	265 až 274	54	více než 270
48	235 až 242	55	220 až 229
49	208 až 215	56	225 až 232
50	215 až 222	57	218 až 226
51	206 až 213	58	220 až 228

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby cefalosporinů obecného vzorce I,

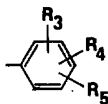


ve kterém

A znamená heteroaromatický kruh zvolený ze skupiny zahrnující skupinu chinolinovou, isochinolinovou, cinnolinovou, naftyridinovou, chinoxalinovou, pyrazolopyridinovou, pyrido-pyrazinovou, thiazolopyrimidinovou, pyridopyrimidinovou, pyrimidinopyridazinovou, thienopyridinovou, thiazolopyridinovou, pyridinovou, pyrimidinovou, pyridazinovou, triazinovou a pyrazinovou, přičemž každá z těchto skupin může být popřípadě substituována jedním až čtyřmi substituenty, zvolenými ze skupiny zahrnující halogen, alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkanoylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkoxykarbonylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylthioskupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, merkaptoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxyetylovou skupinu, ve které má alkoxy 2 až 5 uhlíkových atomů, kyanovou skupinu, nitroskupinu, alkylsulfonovou skupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, fenylsulfonylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, fenylalkoxykarbonylaminovou skupinu, acetoacetylaminovou skupinu,

alkylaminoskupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které má každý alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkenylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, fenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 3 až 6, cykloalkylenovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 4 až 6, piperazinovou skupinu, piperidinovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu a morfolinovou skupinu, a

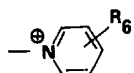
R znamená skupinu thienylovou, furylovou, cyklohexadienylovou, cyklohexenylovou nebo arylovou obecného vzorce



ve kterém

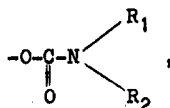
R_3 , R_4 a R_5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí atom vodíku, nitroskupinu, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkyl má 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylsulfonamidovou skupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkanoyloxyskupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 5, alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, alkoxylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, chlor, brom, fluor, jod, trifluormetylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, ureidoskupinu nebo sulfamoylovou skupinu,

X znamená acetoxyskupinu nebo pyridiniovou skupinu obecného vzorce



ve kterém

R_6 znamená vodík, metylovou skupinu nebo karbamoylovou skupinu, skupinu obecného vzorce



ve kterém

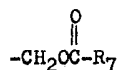
R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vodík, alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, nebo X značí skupinu obecného vzorce



ve kterém

Het značí tetrazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridazinyl nebo tetrazolo[4,5-b]pyridazinyl, z nichž každý může být nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny tvořené (C_1-C_4) alkylem, hydroxyskupinou, merkaptoskupinou, hydroxymetylovou skupinou a metylaminoskupinou,

M znamená atom vodíku nebo biologicky aktivní karboxylovou ochrannou skupinu ze skupiny zahrnující 5-indanylovou skupinu, ftalidylovou skupinu a acyloxymetylovou skupinu vzorce



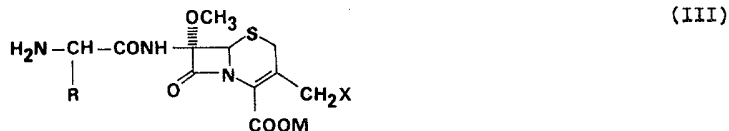
ve kterém

R_7 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyl a v případě, že X značí pyridiniovou skupinu, znamená M aniontový náboj,

jakož i jejich netoxických, fyziologicky neškodných solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



ve kterém má A výše uvedený význam, nebo její reaktivní derivát uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce III,



ve kterém

R, M a X mají výše uvedený význam, nebo s její solí nebo derivátem, přičemž se reakce provádí při teplotách od -20°C do $+50^\circ\text{C}$, načež se získané sloučeniny převedou popřípadě o sobě známým způsobem na odpovídající netoxické, fyziologicky neškodné soli.