



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

212260

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 29 11 76
(21) (PV 3752-78)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 28 11 75
(142647/75) Japonsko
(40) Zveřejněno 31 07 81
(45) Vydáno 15 11 84

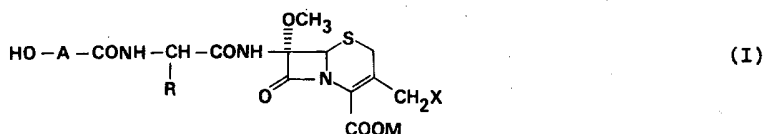
(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/60
C 07 D 501/06//
A 61 K 31/545

- (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,

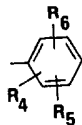


ve kterém

A znamená heteroaromatický kruh zvolený ze skupiny zahrnující chinolinovou, isochinolinovou, cinnolinovou, naftyridinovou, chinoxalinovou, pyrazolopyridinovou, pyridopyrazinovou, thiazolpyrimidinovou, pyridopyrimidinovou, pyrimidinopyridazinovou, thienopyridinovou, thiazolopyridinovou, pyridinovou, pyrimidinovou, pyridazinovou, triazinovou a pyrazinovou skupinu, 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, 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, alkylsulfonylovou skupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, fenylsulfonylovou, sulfamoylovou, karbamoylovou, fenylsulfonylaminovou, 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, piperidinovou a pyrrolidinovou skupinu,

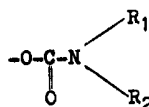
R znamená thienylovou, furylovou, cyklohexadienylovou, cyklohexenylovou nebo arylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém

R_3 , R_4 a R_5 , které mohou být totožné nebo odlišné, značí atom vodíku, nitroskupinu, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkyl má 1 až 4 uhlíkové atomy, 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 acetoxykupinu, pyridiniovou skupinu, která může být popřípadě substituována metylovou nebo karbamoylovou skupinou, skupinu obecného vzorce



ve kterém

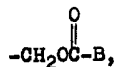
R_1 a R_2 mohou být stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce

-S-Het,

ve kterém

Het značí tetrazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridazinyl nebo tetrazol [4,5-b]pyridazinyl, z nichž každý může být nesubstituován nebo substituován 1 nebo 2 substituenty ze skupiny tvořené (C_1 - C_4) alkyl, hydroxy, merkpto, hydroxymetyl a metylamino zbytkem,

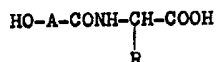
M znamená atom vodíku nebo biologicky aktivní karboxylovou ochrannou skupinu ze skupiny zahrnující 5-indanylovou skupinu, ftalidylovou skupinu, a acyloxymetylovou skupinu vzorce



kde B značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyl, anebo M znamená pouze aniontový náboj v případě, že

X znamená pyridiniovou skupinu,

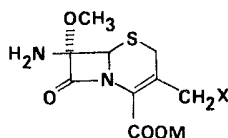
jakož i jejich netoxických, fyziologicky neškodných solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce VII,



(VII)

ve kterém

A a R mají výše uvedený význam,
nebo její reaktivní derivát uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce VIII,



(VIII)

ve kterém

M a X mají výše uvedený význam,
nebo s jejím derivátem, při teplotě pohybující se v rozmezí od -40 do +40 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou cennými antibakteriálními prostředky, nutričními přísadami pro krmiva, terapeutickými prostředky pro drůbež a zvířata, jakož i pro člověka, přičemž jsou obzvláště vhodné pro léčení infekčních onemocnění způsobených grampozitivními bakteriemi, jakými jsou například

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumoniae*, *Sarcina lutea*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium perfringens* a *Corynebacterium diphtheriae*,

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

Pro léčení nebo prevenci uvedených infekčních onemocnění se sloučeniny podle vynálezu podávají léčenému objektu intramuskulárně nebo intravenózně, a to samostatně nebo v kombinaci s fyziologicky neškodným nosičem nebo ředidlem anebo s další účinnou přísadou, jakou může být například další chemoterapeutický prostředek, popřípadě prostředky.

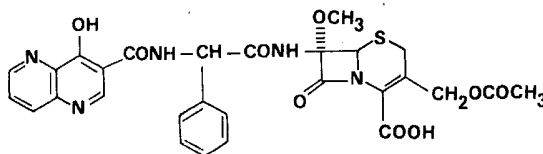
Aplikovaná dávka sloučeniny obecného vzorce I bude závislá na tělesné hmotnosti, věku a stavu léčeného pacienta, na druhu bakterie způsobující dané infekční onemocnění a na farmakokinetických vlastnostech použité aktivní sloučeniny. I když tedy bude v každém individuálním případě uvedená dávka sloučeniny obecného vzorce I stanovena vyšetřujícím lékařem, beroucím v úvahu všechny výše uvedené faktory, podávají se sloučeniny obecného vzorce I intramuskulárně nebo intravenózně obvykle v dávce činící 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 opakující se 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, polyetylen glykol a podobně. Tyto přípravky nebo formulace mohou rovněž obsahovat vhodné přídavné látky, jako 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 krému, aplikovaných na pokožku nebo na jiné orgány jako sterilizační nebo dezinfekční prostředky.

V následující části popisu bude vynález popsán detailněji formou příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nikterak 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

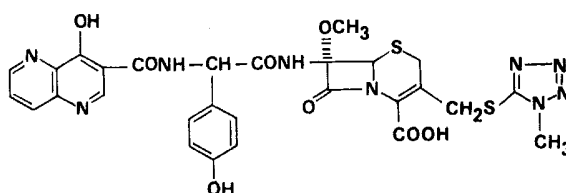


0,549 g trifluoracetátové soli kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(D-2-amino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové se rozpustí v 5 ml dimetylsulfoxidu, načež se k získanému roztoku přidá 0,303 g triethylaminu. Potom se k tomuto roztoku přidá 0,287 g esteru kyseliny 4-hydroxy-1,4-naftyridin-3-karboxylové a N-hydroxysukcinimidu, načež se rezultující 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 krystaly se odfiltrují, promyjí acetonem a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným za získání 0,53 g požadovaného produktu ve formě sodné soli. Výsledný produkt se proto vyčistí následujícím způsobem.

Získaná sodná sůl se rozpustí ve směsi voda/metanol, načež se vzniklý roztok okyslí za chlazení 6N kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí směsí metanol/voda a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným za 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 roztoku se potom po kapkách přidá aceton. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí acetonem a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným za 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

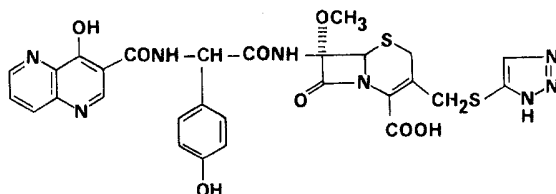


0,621 g trifluoracetátové soli kyseliny 3-[(1-metyltetrazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-amino-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové se rozpustí v 5 ml dimetylsulfoxidu, načež se k získanému roztoku přidá 0,303 g triethylaminu. K získanému roztoku se potom přidá 0,287 g esteru 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 rezultujícímu roztoku se přidá 150 ml acetonu. Vyloučené krys-

taly se odfiltrují, promyjí acetonem a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným k získání 0,57 g požadovaného produktu ve formě sodné soli. Výsledný produkt se potom vyčistí způsobem použitým 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

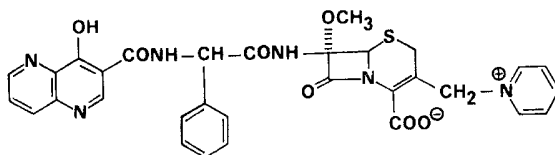


0,645 g 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylátu sodného a 10 ml fosfátového pufru (pH 6,4) se zahřívá na teplotě 50 °C pod dusíkovou atmosférou, načež se k reakční směsi po kapkách přidá roztok 0,14 g 5-merkaptotriazolu v 5 ml acetonu. Ke 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 upraví 3N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 2.

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

P ř í k l a d 4

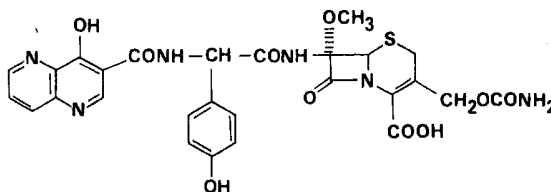
Příprava 3-pyridiniummetyl-7alfa-metoxy-7beta-[D-2-(4-hydroxy-1,5-naftyridin-3-karboxamido)-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu



Hodnota pH roztoku 0,63 g 3-acetoxymetyl-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 upraví na 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 jednogodinovém míchání směsi se vyloučené krystaly oddělí filtrací a vysuší nad bezvodým kysličníkem fosforečným k získání 0,48 g požadovaného produktu ve formě hydrothiokyanátové soli.

P ř í k l a d 5

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



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

P ř í k l a d 6

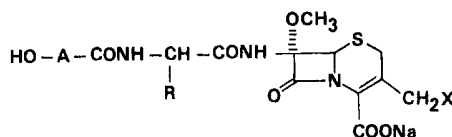
Příprava kyseliny 7alfa-metoxy-7beta-[2-(3-hydroxypyridin-4-karboxamido)-2-fenyl]acetamido-cefalosporanové

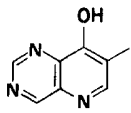
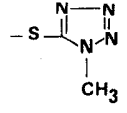
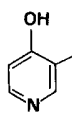
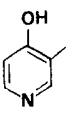
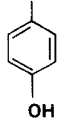
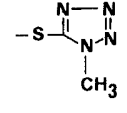
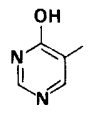
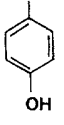
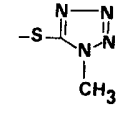
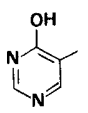
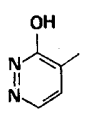
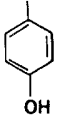
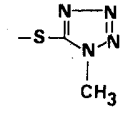
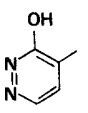
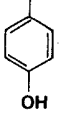
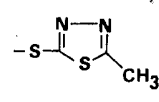
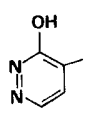
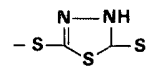
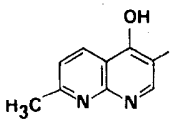
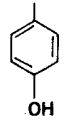
Směs 0,27 g kyseliny 2-(3-hydroxypyridin-4-karboxamido)-2-fenylctové, 0,20 g triethylaminu a 20 ml acetonu se ochladí na -20 °C, načež se k takto ochlazené směsi přidá 0,22 g etylchlorokarbonátu. Výsledná směs se potom nechá reagovat po dobu jedné hodiny, a to za míchání, načež se k ní přidá roztok 0,47 g benzhydrylesteru 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. Reakční směs se potom zahustí za sníženého tlaku a koncentrát se vyčistí chromatograficky na silikagelu za získání 0,3 g benzhydrylesteru kyseliny 7alfa-metoxy-7beta-[2-(3-hydroxypyridin-4-karboxamido)-2-fenyl]acetamido-cefalosporanové.

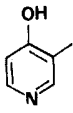
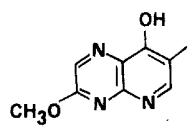
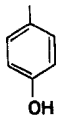
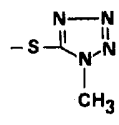
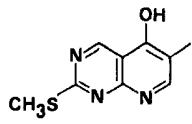
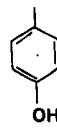
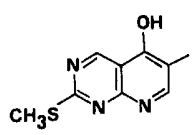
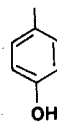
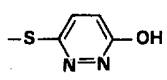
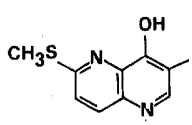
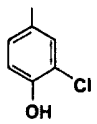
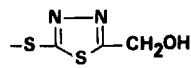
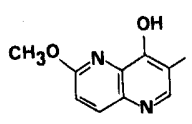
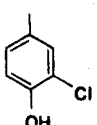
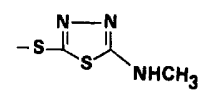
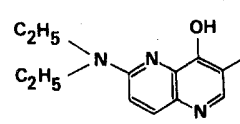
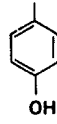
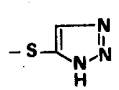
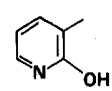
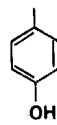
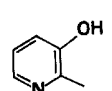
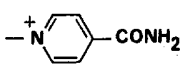
Takto získaný benzhydrylester se potom míchá v ledem chlazené kyselině trifluorctové po dobu 30 minut, načež se reakční směs nalije do diethyléru k odstranění benzhydrylesterové skupiny.

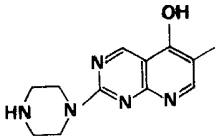
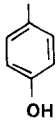
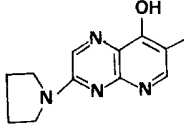
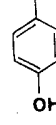
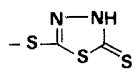
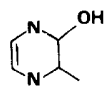
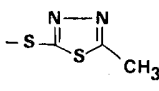
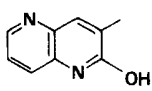
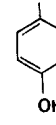
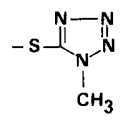
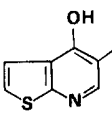
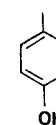
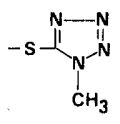
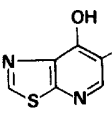
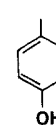
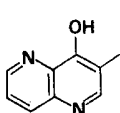
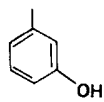
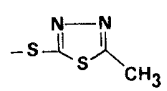
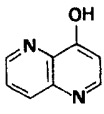
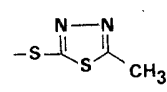
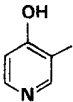
P ř í k l a d y 7 až 58

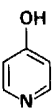
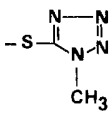
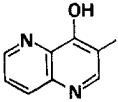
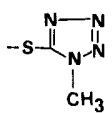
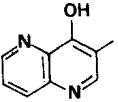
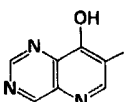
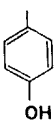
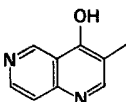
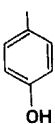
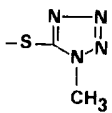
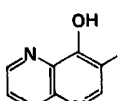
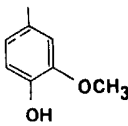
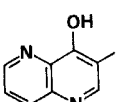
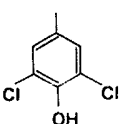
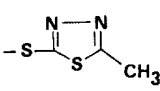
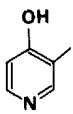
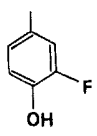
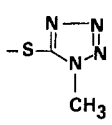
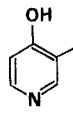
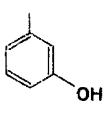
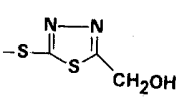
Následující sloučeniny se připraví stejným způsobem, jaký byl popsán v předcházejících příkladech provedení 1 až 6.

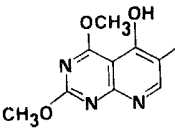
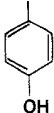
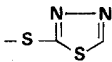
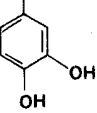
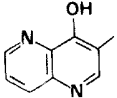
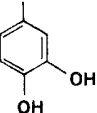
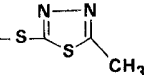
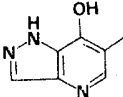
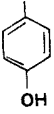
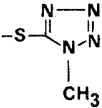
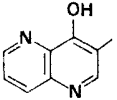
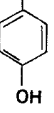
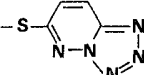
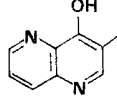
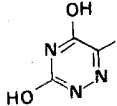
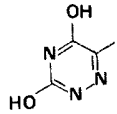
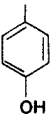
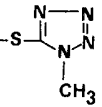
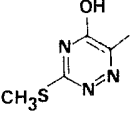


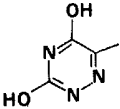
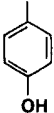
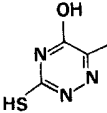
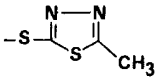
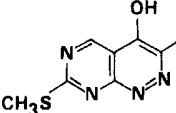
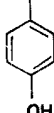
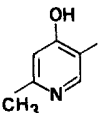
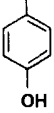
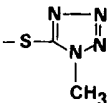
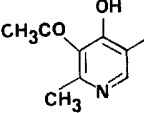
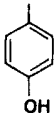
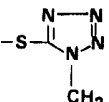
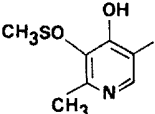
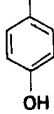
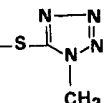
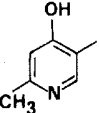
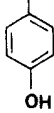
Příklad	HO-A-	-R	-X
7			
8			$-\text{OCOCH}_3$
9			
10			
11			$-\text{OCONH}_2$
12			
13			
14			
15			$-\text{OCOCH}_3$

Příklad	HO-A-	-R	-X
16			 (-COO ⁻ v poloze 4)
17			
18			-OCONH ₂
19			
20			
21			
22			
23			-OCONH ₂
24			 (COO ⁻ v poloze 4)

Příklad	HO-A-	-R	-X
25			$-\text{OCONH}_2$
26			
27			
28			
29			
30			$-\text{OCONH}_2$
31			
32			
33			$-\text{OCONH}_2$

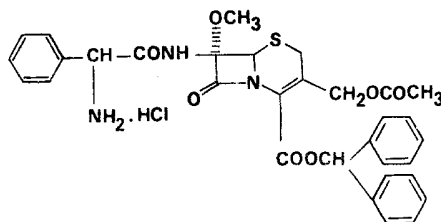
Příklad	HO-A-	-R	-X
34			
35			
36			$-\text{OCOCH}_3$
37			$-\text{N}^+\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$ ($-\text{COO}^-$ v poloze 4)
38			
39			$-\text{OCONH}_2$
40			
41			
42			

Příklad	HO-A-	-R	-X
43			
44			$-\text{OCONH}_2$
45			
46			
47			
48			$-\text{OCONH}_2$
49			$-\text{OCOCH}_3$
50			
51			$-\text{OCONH}_2$

Příklad	HO-A-	-R	-X
52			-OCONH ₂
53			
54			-OCONH ₂
55			
56			
57			
58			-OCONH ₂

Srovnávací příklad 1

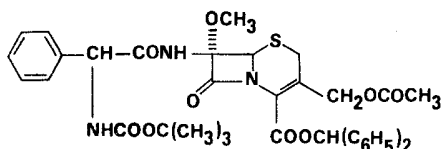
Příprava hydrochloridu benzhydylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-(2-amino-2-fenyl)acetamido-3-cefem-4-karboxylové



1,05 g hydrogenuhlíčitanu sodného se přidá k suspenzi 2,34 g benzhydylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-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. Nerozpustný podíl se potom promyje dichlormetanem a získané promývací podíly dichlormetanu se sloučí s filtrátem. Tento sloučený roztok se potom zahustí k suchu za získání 2,8 g požadovaného produktu.

Srovnávací příklad 2

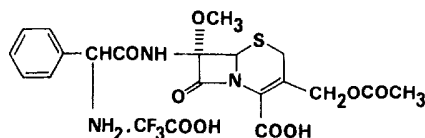
Příprava benzhydylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(2-N-terc.butoxy-karbonylamino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové



Roztok 2,52 g D-alfa-terc.butoxykarbonylamino-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 isobutylchloroformiátu, načež se vzniklá reakční směs nechá reagovat po dobu 30 minut. K 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 hodiny při teplotě -10 až -5°C a za míchání. Reakční směs se potom zahustí k suchu za sníženého tlaku a získaný zbytek se rozpustí v 50 ml etylacetátu. Etylacetátová vrstva se potom promyje ochlazeným zředěným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku k získání 5,2 g požadovaného produktu.

Srovnávací příklad 3

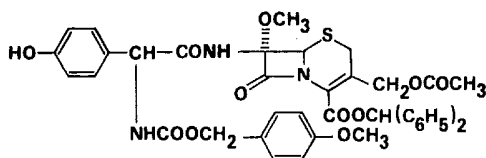
Příprava 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[(D-2-amino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě trifluoracetátové soli



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

Srovnávací příklad 4

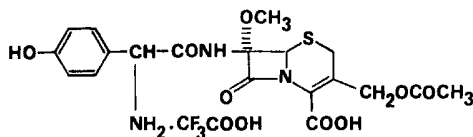
Příprava benzhydrylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxy-7beta-[2-(N-p-metoxybenzyl-oxykarbonylamino)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové



Roztok 3,31 g D-alfa-p-metoxybenzyl-oxykarbonylamino-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 isobutylchloroformiátu v 5 ml acetonitrilu, a to po kapkách, a získaná reakční směs se nechá reagovat po dobu 40 minut při teplotě -10°C a 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 rezultující 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 zahustí 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 popsaným ve srovnávacím příkladu 3.

Stejným způsobem, jak bylo popsáno v předcházejících srovnávacích příkladech 1 až 5, se připraví rovněž následující sloučeniny:

hydrochlorid benzhydrylesteru kyseliny 3-[(1-metyltetrazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

hydrochlorid benzhydrylesteru kyseliny 3-karbamoyloxymetyl-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

hydrochlorid trichloretylesteru kyseliny 3-karbamoyloxymetyl-7alfa-metoxi-7beta-(D-2-amino-2-fenyl)acetamido -3-cefem-4-karboxylové,

hydrochlorid benzhydrylesteru kyseliny 3-karbamoyloxymetyl-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

hydrochlorid benzhydrylesteru kyseliny 3-[(1-metyltetrazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

hydrochlorid p-nitrobenzylesteru kyseliny 3-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiometyl]-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

hydrochlorid benzhydrylesteru kyseliny 3-karbamoyloxymetyl-7alfa-metoxi-7beta-[D-2-amino-2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

hydrochlorid trichloretylesteru kyseliny 3-[(1-metyltetrazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxi-7beta-[(2-amino-2-furyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

hydrochlorid benzhydrylesteru kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-cyklohexadienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

trifluoracetátová sůl kyseliny 3-[(1-metyltetrazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-fenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

trifluoracetátová sůl kyseliny 3-[(1-metyltetrazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

trifluoracetátová sůl kyseliny 3-karbamoyloxymetyl-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

trifluoracetátová sůl kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-p-hydroxy-m-chlorfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

trifluoracetátová sůl kyseliny 3-[(triazol-5-yl)thiometyl]-7alfa-metoxi-7beta-[(D-2-amino-2-p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové,

trifluoracetátová sůl kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxi-7beta-[D-2-amino-2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové a

trifluoracetátová sůl kyseliny 3-acetoxymetyl-7alfa-metoxi-7beta-[D-2-amino-2-(2-furyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové.

Antimikrobiální účinnost sloučenin připravených podle výše uvedených příkladů provedení se stanoví obvyklým postupem, přičemž zjištěné minimální inhibiční koncentrace, uvedené v $\mu\text{g/ml}$, jsou uvedeny v následující tabulce 1.

T a b u l k a 1

Minimální inhibiční koncentrace (μg/ml)

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> č. 115	<i>Enterobacter</i> <i>aerogenes</i> č. 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	0,78	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
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	3,13	25	6,25
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

pokračování tabulky 1

Sloučenina číslo příkladu	Escherichia coli NIHJ	Proteus vulgaris HX 19	Pseudomonas aeruginosa IID 5142	Serratia č. 115	Enterobacter aerogenes č. 101
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

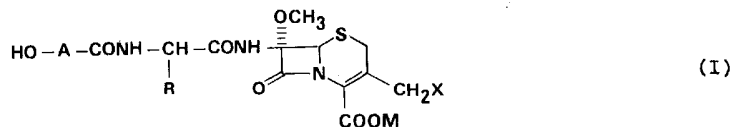
Teploty tání produktů

Příklad č.	t. t. ^{*)} (°C)	Příklad č.	t. t. ^{*)} (°C)
1	245 až 257	30	210 až 221
2	230 až 238	31	225 až 232
3	229 až 240	32	220 až 231
4	230 až 246	33	203 až 213
5	239 až 247	34	205 až 213
6	stejná sloučenina jako v příkladu 1	35	225 až 233
7	247 až 255	36	240 až 251
8	230 až 239	37	242 až 252
9	208 až 217	38	220 až 232
10	235 až 248	39	240 až 248
11	215 až 223	40	230 až 242
12	227 až 239	41	205 až 213
13	225 až 233	42	202 až 209
14	220 až 230	43	218 až 227
15	218 až 230	44	212 až 221
16	208 až 215	45	230 až 238
17	257 až 268	46	220 až 227
18	228 až 236	47	265 až 274
19	235 až 242	48	235 až 242
20	242 až 249	49	208 až 215
21	262 až 268	50	215 až 222
22	238 až 246	51	206 až 213
23	212 až 218	52	202 až 210
24	209 až 217	53	205 až 213
25	230 až 241	54	270
26	232 až 239	55	220 až 229
27	196 až 205	56	225 až 232
28	225 až 235	57	218 až 226
29	215 až 227	58	220 až 228

Poznámka: *) Teploty tání jsou stanoveny jako teploty tání sodné soli produktu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

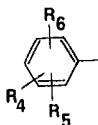
Způsob výroby cefalosporinů obecného vzorce I,



ve kterém

A znamená heteroaromatický kruh zvolený ze skupiny zahrnující chinolinovou, isochinolinovou, cinnolinovou, naftyridinovou, chinoxalinovou, pyrazolopyridinovou, pyridopyrazinovou, thiazolpyrimidinovou, pyridopyrimidinovou, pyrimidinopyridazinovou, thienopyridinovou, thiazolopyridinovou, pyridinovou, pyrimidinovou, pyridazinovou, triazinovou a pyrazinovou skupinu, 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, alkylsulfonylovou skupinu, ve které má alkyl 1 až 4 uhlíkové atomy, fenylsulfonylovou, sulfamoylovou, karbamoylovou, fenylsulfonylaminovou, 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, piperidinovou, pyrrolidinovou skupinu,

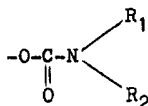
R znamená skupinu, furylovou, cyklohexadienylovou, cyklohexenylovou nebo arylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém

R₃, R₄ a R₅, které mohou být totožné nebo odlišné, značí atom vodíku, nitroskupinu, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkyl má 1 až 4 uhlíkové atomy, 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, pyridiniovou skupinu, která může být popřípadě substituována metylovou nebo karbamoylovou skupinou, skupinu obecného vzorce



ve kterém

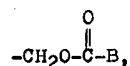
R_1 a R_2 mohou být stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce



ve kterém

Het značí tetrazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridazinyl nebo tetrazol [4,5-b]pyridazinyl, z nichž každý může být nesubstituován nebo substituován 1 nebo 2 substituenty ze skupiny tvořené (C_1-C_4) alkyl, hydroxy, merkpto, hydroxymetyl a metylaminozbytkem a

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



kde B značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyl, popřípadě M znamená pouze aniontový náboj v případě, že

X znamená pyridiniovou skupinu,

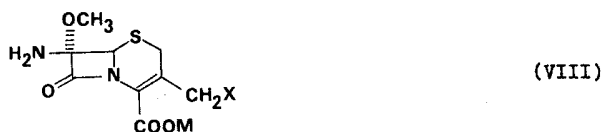
jakož i jejich netoxických, fyziologicky nezávadných solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce VII,



ve kterém

A a R mají výše uvedený význam,

nebo její reaktivní derivát uveďte do reakce se sloučeninou obecného vzorce VIII,



ve kterém

M a X mají výše uvedený význam,

nebo s jejím reaktivním derivátem při teplotě pohybující se v rozmezí od -40 do $+40$ °C a získaná sloučenina se popřípadě převede na svoji fyziologicky nezávadnou sůl.