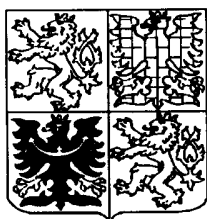


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 4032-91.I

(13) A3

5(51)

C 07 D 501/20
A 61 K 31/545

(22) 23.12.91

(32) 02.11.84, 02.11.84, 02.11.84, 04.09.85, 04.09.85

(31) 84/27807, 84/27808, 84/27809, 85/21975, 85/21976

(33) GB, GB, GB, GB, GB

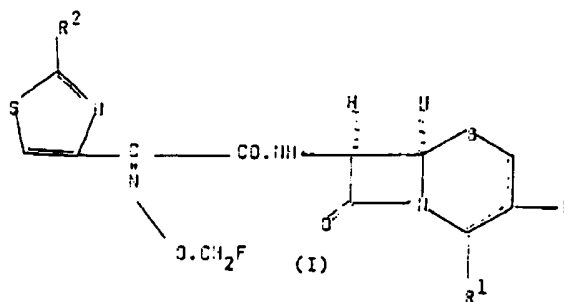
(40) 19.01.94

(71) Glaxo Group Limited, Greenford, GB;

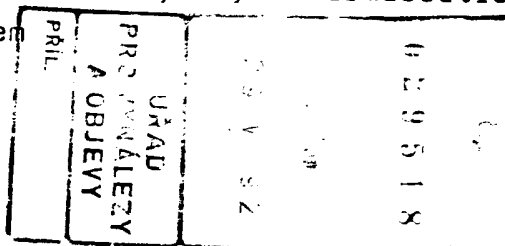
(72) Bell Richard, , GB;
Foxton Michael Walter, , GB;
Looker Brian Edgar, , GB;

(54) **Cefalosporinové deriváty, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jeho obsahem**

(57) Cefalosporinové deriváty obecného vzorce I, v němž R^1 znamená karboxylovou skupinu, skupinu COO^- nebo chráněnou karboxylovou skupinu, R^2 znamená aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu, R znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce CH_2X , kde X znamená atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo acetoxykupinu, skupinu O.CO.NHR^3 , v němž R^3 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo třemi atomy halogenu nebo ochrannou skupinu na atomu dusíku, dále může X znamenat skupinu OR^4 , kde R^4 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo X znamená pyridiniovou, 3-karbamoylpyridiniovou nebo 4-karbamoylpyridiniovou skupinu, B znamená atom síry nebo skupinu $-\text{SO}-$ v poloze alfa nebo beta, a přerušovaná čára mezi polohami 2, 3 a 4, znamená, že jde o cef-2-em nebo cef-3-em, jakož i soli těchto sloučenin. Řešení spočívá rovněž ve způsobu výroby těchto látek a ve farmaceutických prostředcích s antibiotickým účinkem, které tyto látky obsahují.



Cefalosporinové deriváty, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem



Oblast techniky

Vynález se týká antibiotik ze skupiny derivátů cefalosporinů, způsobu výroby těchto látek a farmaceutických prostředků, které tyto látky obsahují.

Dosavadní stav techniky

Jména cefalosporinových sloučenin v průběhu přihlášky jsou užívána v souladu s publikací J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400, základem názvosloví je název "cefam", kdežto pojem "cefem" se vztahuje na základní cefamovou strukturu, obsahující jednu dvojnou vazbu.

Cefalosporinová antibiotika jsou široce užívána při léčbě onemocnění, způsobených patogenními bakteriemi u lidí i u jiných živočichů, tyto látky jsou zvláště cenné při léčbě onemocnění, způsobených bakteriemi, odolnými proti jiným antibiotikům, například proti penicilinu a při léčbě nemocných, kteří jsou přecitlivělí na penicilin. V řadě případů je žádoucí užít cefalosporinové antibiotikum, které je účinné jak proti gram-positivním, tak proti gram-negativním, mikroorganismům; velké úsilí bylo věnováno získání různých typů cefalosporinových antibiotik se širokým spektrem účinku.

Například v britském patentovém spisu č. 1 399 036 je popsána nová skupina cefalosporinových antibiotik, jde o látky s obsahem 7beta-(alfa-etherifikovaná oxyminoskupina)-acylamidoskupina, přičemž oxyminoskupina je v konfiguraci syn. Tato skupina antibiotik má vysokou antibakteriální účinnost proti celé řadě gram-positivních a gram-negativních organismů, tato účinnost je spojena se zvláště vysokou stabilitou za přítomnosti beta-laktamáz, produkovaných různými gram-negativními organismy.

Objev této skupiny sloučenin dal popud k dalšímu výzkumu v téže oblasti, tak aby bylo možno nalézt sloučeniny, které by měly další výhodné vlastnosti, například proti určitým skupinám organismů, zejména gram-negativních organismů. Výsledkem tohoto výzkumu je velký počet patentových spisů, které se týkají cefalosporinových antibiotik s určitými etherifikačními skupinami na oxyiminoskupině v kombinaci s určitými substituenty na 7beta-acylamidovém postranním řetězci a v poloze 3 cefalosporinového jádra.

V britském patentovém spisu č. 1 604 971 se popisuje velké množství cefalosporinových antibiotik, v nichž obsahuje postranní řetězec v poloze 7beta- například 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(etherifikovaná oxyiminoskupina)acetamidoskupinu, v níž může být etherifikační skupinou například alkylová skupina jako metyl, substituovaný atomem halogenu, přesto že přihláška neobsahuje specifické příklady sloučenin s obsahem takové skupiny a jako výhodná etherifikační skupina se uvádí nesubstituovaná metylová skupina. Jako výhodný atom halogenu se uvádí atom chloru nebo bromu. Skupinu v poloze 3 je rovněž možno volit z celé řady skupin, jako jsou alkoxyethyl, pyridiniumethyl, popřípadě substituovaný, karbamoyloxymethyl, popřípadě substituovaný, hydroxyethyl, acetoxyethyl, halogenethyl, alkoxyethyl a atom vodíku. Britský patentový spis č. 1 604 971 popisuje cefalosporiny, obsahující v poloze 1 atom síry, kdežto britský patentový spis č. 1 603 212 popisuje odpovídající sulfoxidy.

V britském patentovém spisu č. 1 576 625 se popisují cefalosporinové sloučeniny, v nichž jsou v postranním řetězci obsaženy 7beta-(alfa-etherifikovaná oxyiminoskupina)acetoamidoskupiny, přičemž skupinou, tvořící ether, jsou zbytky alifatických uhlovodíků, nesoucí popřípadě vhodné substituenty, přesto že v tomto případě "vhodné substituenty", specificky uváděné jako příklady nezahrnují atomy halogenu. Postranní řetězec je v poloze alfa dále substituován, například aminothiazolylovou skupinou. Substituent v poloze 3 je rovněž možno volit

z velkého počtu skupin, možnými skupinami v poloze 3 jsou například gydroxymethyl, acetoxymethyl, halogenmethyl a karbamoyloxymethyl, popřípadě substituovaný.

V britském patentovém spisu č. 2 039 390A se popisuje skupina cefalosporinových antibiotik, v nichž se v postranním řetězci v poloze 7beta nachází 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(etherifikovaná oxyiminoskupina)acetamidoskupina. Možnou skupinou pro tvorbu etheru je například nižší halogenalkyl, jako příklad je uveden fluormethyl. V poloze 3 cefalosporinového jádra se může nacházet například karbamoyloxymethylová skupina. Ze sloučenin, přímo uvedených v příkladové části jsou ilustrovány pouze 2-bromethyl, 2-chlorethyl a 2,2,2-trifluorethyl, jako nižší halogenalkylové skupiny v této poloze.

V britském patentovém spisu č. 2 017 702A se užívá odpovídající skupina, tvořící ether s oxyiminoskupinou, může jít například o alkyl s přímým řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, substituovaný na koncovém atomu uhlíku jedním atomem halogenu. V poloze 3 může být cefalosporinové jádro substituováno například karbamoyloxymethylovou skupinou. Avšak ve specifických příkladech jsou uvedeny pouze 2-bromethyl a 2-jodethyl, jako halogenalkylové skupiny.

V evropském patentovém spisu č. 111 935 jsou uvedeny cefalosporinové sloučeniny, v nichž postranním řetězcem v poloze 7beta může být například 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(etherifikovaná oxyiminoskupina)acetamidoskupina, v níž je možno skupinu, tvořící ether, volit z celé řady skupin včetně alkylových skupin, které mohou být dále substituovány například jedním nebo větším počtem atomu halogenu. V poloze 3 cefalosporinového jádra se může nacházet například karbamoyloxymethyl, acetoxymethyl nebo halogenmethyl. Pro tyto sloučeniny se neuvádí antibiotický účinek, jde pouze o meziprodukty pro syntézu výsledných látek, kterými jsou 3-chinoliniummethylové a 3-isochinoliniummethylové deriváty. Avšak z uvedených látek jsou v příkladové části uvedeny jenom látky, obsahující di-

fluormethyl a 2,2,2-trifluorethyl jako příklady halogenalkyloximových skupin a navíc jsou tyto skupiny přítomny pouze v kombinaci s isochinoliniummethylovými a 4-methylchinoliniummethylovými skupinami v poloze 3 výsledného produktu a nikoliv v cefalosporinových sloučeninách, které se uvádějí jako meziprodukty.

Ve francouzském patentovém spisu č. 2 499 995 jsou uvedena cefalosporinová antibiotika, která jako postranní řetězec v poloze 7beta obsahují 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(etherifikovaná oxyiminoskupina)acetamidorskupinu, přičemž skupinou, tvořící ether může být například alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný. Možné substituenty jsou substituenty, obsahující atom halogenu, jako chloru, bromu nebo jodu, fluor není specificky uveden. V příkladové části je jako etherifikační skupina uveden pouze bromethyl. Substituentem v poloze 3 může být například alkoxymethyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě přerušeni heteroatomem.

V japonském patentovém spisu č. 58167594 se popisují cefalosporinová antibiotika, která obsahují v poloze 7beta 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(etherifikovaná oxyiminoskupina)acetamidorskupinu, v níž je skupinou, tvořící ether nižší alkyl, popřípadě substituovaný například atomem fluoru, avšak neuvádějí se specifické sloučeniny, v nichž by byl etherifikační skupinou fluormethyl. Substituentem v poloze 3 je nižší alkyl nebo nižší alkoxymethyl.

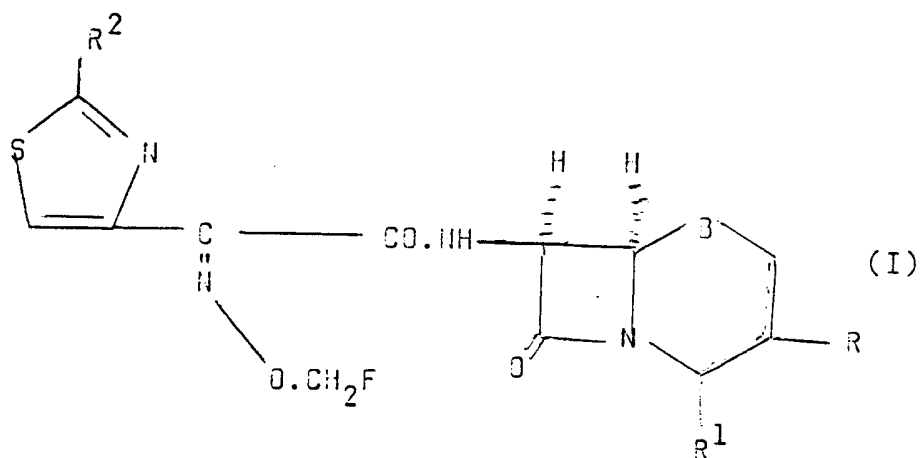
V britském patentovém spisu č. 1 600 735 se také popisuje velká skupina cefalosporinových antibiotik, v nichž substituentem v poloze 7 je 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(etherifikovaná oxyiminoskupina)acetamidorskupina, přičemž etherifikační skupinou na oximové skupině je například zbytek alifatického uhlovodíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu. Jako příklad etherifikační skupiny je uveden

fluormethyl, avšak specifické příklady uvádějí pouze chlor-
etngyl a 2,2,2-trifluorethyl. Substituentem v poloze 3 může
být například atom vodíku.

Podstata vynálezu

Hyní bylo zjištěno, že správnou volbou (Z)-2-(2-amino-
thiazol-4-yl)-2-(etherifikovaná oxyminoskupina)acetamido-
skupiny v poloze 7beta v kombinaci s atomem vodíku nebo ur-
čitými specifickými skupinami v poloze 3 a také volbou mono-
fluormethoxyiminoskupiny jako etherifikované oxyminoskupiny
je možno získat cefalosporinové sloučeniny se zvláště výhodným
účinkem, tak jak bude dále popsán, uvedené látky jsou účinné
proti široké škále běžných pathogenních mikroorganismů.

Podstatu vynálezu tedy tvoří cefalosporinové deriváty
obecného vzorce I



kde

R^1 znamená karboxylovou skupinu, skupinu COO^- nebo chrá-
něnou karboxylovou skupinu,

R^2 znamená aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu,

R znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce CH_2X ,
kde X znamená atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo
acetoxyskupinu, skupinu obecného vzorce $O.CO.NHR^3$, v
němž R^3 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech

uhlíku, popřípadě substituovaný jedním až třemi atomy halogenu nebo ochrannou skupinu na atomu dusíku, dále může X znamenat skupinu obecného vzorce OR^4 , kde R^4 znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo X znamená pyridiniovou, 3-karbamoylpyridiniovou nebo 4-karbamoylpyridiniovou skupinu,

B znamená atom síry nebo skupinu -SO- v poloze alfa nebo beta a

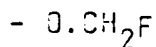
přerušovaná čára mezi polohami 2, 3 a 4 znamená, že jde o cef-2-em nebo o cef-3-em,

jakož i soli těchto sloučenin, přičemž sloučenina obecného vzorce I je spojena s aniontem v případě, že X znamená pyridiniovou, 3-karbamoylpyridiniovou nebo 4-karbamoylpyridiniovou skupinu a R^1 má význam, odlišný od COO^- .

V případě, že R^1 znamená ochrannou karboxylovou skupinu, může být ochrannou skupinou například zbytek alifatického nebo aralifatického alkoholu, tvořícího ester nebo fenolu, silanolu nebo stannanolu, tvořícího ester, přičemž uvedené alkoholy, fenoly, silanoly nebo stannoly s výhodou obsahují 1 až 20 atomů uhlíku.

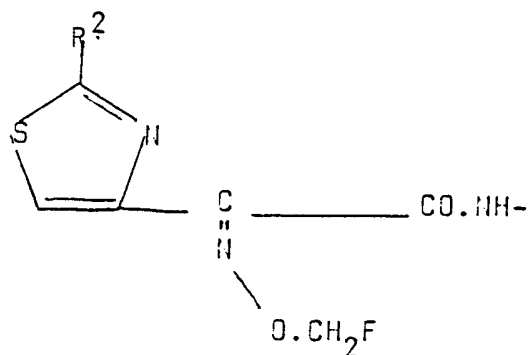
V případě, že R^2 znamená ochrannou aminoskupinu, může být ochrannou skupinou například trityl nebo acyl, například chloracetyl nebo formyl, nebo může být aminoskupina protonována.

Sloučeniny podle vynálezu jsou syn-isomery. Syn-isomerní forma je definována konfigurací skupiny



vzhledem ke karboxamidogrupině. V průběhu přihlášky je kon-

figurace syn strukturně označována

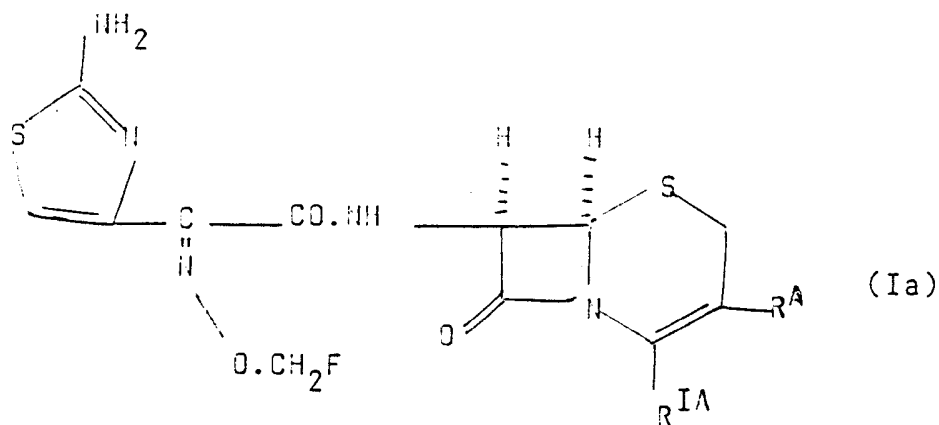


Je zřejmé, že vzhledem k tomu, že sloučeniny podle vynálezu jsou geometrické isomery, může dojít k přimísení určitého množství odpovídajícího antiisomeru.

Sloučeniny obecného vzorce I zahrnují jak účinná antibiotika, tak meziproducty pro jejich výrobu. Tyto skutečnosti budou dále podrobněji vysvětleny.

Je zřejmé, že soli sloučenin podle vynálezu pro použití v lékařství by měly být netoxické. Podobně v případě, že R^1 znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině, měly by tyto látky pro použití v lékařství obsahovat metabolicky labilní, netoxickou esterovou skupinu.

Antibioticky účinné sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu je možno vyjádřit obecným vzorcem Ia



kde

R^A znamená atom vodíku, acetoxymethyl, skupinu obecného vzorce $CH_2O.CO.NHR^{3A}$, kde R^{3A} je atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 3 atomy halogenu, skupina obecného vzorce CH_2OR^4 , kde R^4 má svrchu uvedený význam, nebo pyridiniummethylovou, 3-karbamoylpyridiniummethylovou nebo 4-karbamoylpyridiniummethylovou skupinu a

R^{1A} znamená karboxylovou skupinu nebo v případě, že R^A znamená pyridiniummethyl, 3-karbamoylpyridiniummethyl nebo 4-karbamoylpyridiniummethyl také skupinu COO^+ ,

jakož i netoxické soli těchto sloučenin a jejich netoxické, metabolicky labilní estery.

Jak již bylo svrchu uvedeno, některé sloučeniny podle vynálezu je možno užít jako výchozí látky pro výrobu dalších cefalosporinů s antibiotickým účinkem. Zvláště sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CH_2X , kde X znamená snadno odštěpitelnou skupinu, například atom halogenu, hydroxyskupinu nebo acyloxyskupinu, je možno použít pro výrobu dalších cefalosporinů, obsahujících syn-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-monofluormethoxyiminoacetamidoskupinu v poloze 7beta a různé substituenty v poloze 3. Tyto sloučeniny budou dále podrobněji popsány.

Sloučeniny obecného vzorce Ia podle vynálezu a jejich netoxické soli a metabolicky labilní estery mají široké spektrum antibiotického účinku in vitro i in vivo. Mají vysokou účinnost proti gram-positivním a gram-negativním mikroorganismům včetně kmenů, které produkují beta-laktamázu. Uvedené látky jsou také vysoce stálé proti beta-laktamázám, produkovaným různými kmeny gram-negativních i gram-positivních organismů.

Sloučeniny obecného vzorce Ia podle vynálezu mají vysokou účinnost proti kmenům gram-positivních bakterií včetně

ně kmenů, produkujících penicillinázu, jako jsou *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* a čeleď *Streptococcus*. Tento účinek je spojen s vysokou účinností proti různým kmenům čeledi *Enterobacteriaceae*, například jde o kmeny *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter diversus*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* a indolpositivní druhy *Proteus*, jako *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani* a čeleď *Providencia*, a dále kmeny *Haemophilus influenzae* a *Acinetobacter calcoaceticus*, sloučeniny mají také dobrý účinek proti čeledi *Pseudomonas*. Tato kombinace vysokého účinku proti gram-positivním a současně proti gram-negativním mikroorganismům je velmi neobvyklá a je velkou výhodou sloučenin podle vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce Ia, v němž R znamená pyridiniummethyl, mají zvláště vysokou účinnost proti svrchu uvedeným organismům, zvláště proti čledím *Enterobacter*; *Acinetobacter* a *Pseudomonas*.

Netoxické soli a jejich deriváty, které je možno vytvořit reakcí karboxylové skupiny v uvedených sloučeninách podle vynálezu, zahrnují soli s anorganickými bazemi, například soli s alkalickými kovy, jako soli sodné a draselné, soli s kovy alkalických zemin, jako soli vápenaté, soli s aminokyselinami, jako s lysinem a argininem, soli s organickými bazemi, například soli s prokainem, fenylethylbenzylaminem, dibenzylethylendiaminem, ethanolaminem, diethanolaminem a *N*-glukosaminem. Další deriváty typu netoxických solí zahrnují adiční soli s kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, dusičnou, fosforečnou, mravenčí a trifluoroctovou. Soli mohou být také ve formě resinátů, vytvořených například při použití polystyrenové pryskyřice nebo zesíťené pryskyřice z kopolymeru polystyrenu a divinylbenzenu s obsahem aminoskupin, kvarterních aminoskupin nebo zbytků sulfonové kyseliny nebo při použití pryskyřic s obsahem karboxylových skupin, například s obsahem polyakrylové

kyseliny. Rozpustné soli s bazemi, například s alkalickými kovy, jako sodné soli sloučenin obecného vzorce I je možno použít k léčebným účelům vzhledem k rychlému vstřebávání těchto solí a jejich rychlé distribuci v celém těle po podání. V případě, že je nutno užít nerozpustné soli sloučenin obecného vzorce I pro zvláštní účely, například v depotních prostředcích, je možno tyto soli vytvořit obvyklým způsobem, například při použití příslušných organických aminů.

Netoxické metabolicky labilní estery, které je možno vytvořit esterifikací karboxylové skupiny ve sloučenině obecného vzorce I, jsou například acyloxyalkylestery, jako nižší alkanoyloxymethyl nebo -ethylestery, například acetoxymethyl-ester, acetoxyethylester nebo pivaloyloxymethylester. Mimoto spadají do oboru vynálezu také sloučeniny obecného vzorce I ve formě jiných fyziologicky přijatelných ekvivalentů, tj. z fyziologického hlediska přijatelné sloučeniny, které stejně jako metabolicky labilní estery jsou in vivo převáděny na původní antibiotickou sloučeninu vzorce I.

Tyto a další soli a estery, například soli s kyselinou p-toluensulfonovou a methansulfonovou nebo terc.butyl a difenylmethylestery je možno použít jako meziprodukty při výrobě výsledných produktů a/nebo při čištění výsledných látek vzorce I, jak bude dále popsáno.

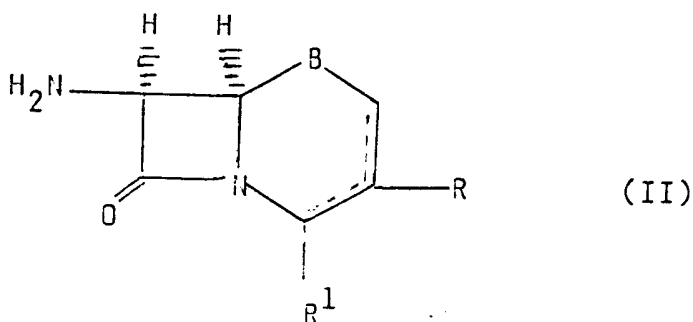
Je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu, v nichž R znamená pyridiniummethyl, 3-karbamoylpyridiniummethyl nebo 4-karbamoylpyridiniummethyl a v nichž R^1 má význam, odlišný od chráněné karboxylové skupiny se obvykle nacházejí ve formě betainu, obsahujícího pyridiniovou skupinu s pozitivním nábojem a karboxylátovou skupinu, takže estery a soli sloučeniny obecného vzorce I s bazemi budou spojeny s aniontem k vyvážení pozitivního náboje na pyridiniovém kruhu. Tentó

anion by rovněž měl být netoxický a měl by být odvozen z některé ze svrchu uvedených kyselin, vytvářejících netoxické soli.

Sloučeniny podle vynálezu je možno užít pro léčbu různých onemocnění, vyvolaných patogenními bakteriemi u lidí i u jiných živočichů, zejména je možno je použít pro otravě krve, infekcích dýchacích cest, kůže a měkkých tkání a při infekcích močových cest.

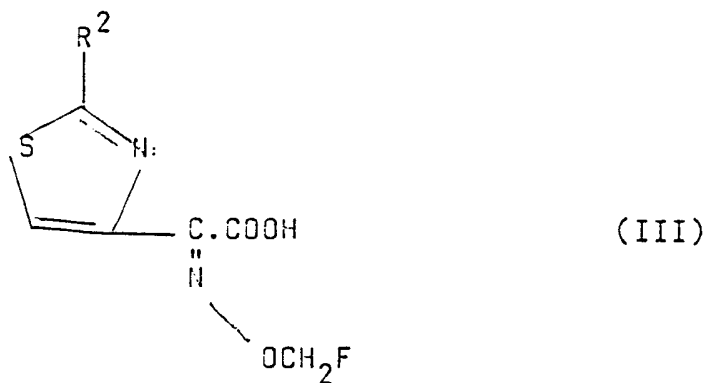
Podstatu vynálezu tvoří rovněž způsob výroby nových cefalosporinových derivátů svrchu uvedeného obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se

A) acyluje sloučenina obecného vzorce II



kde R, R¹, B a přerušovaná čára mají význam, uvedený ve vzorci I,

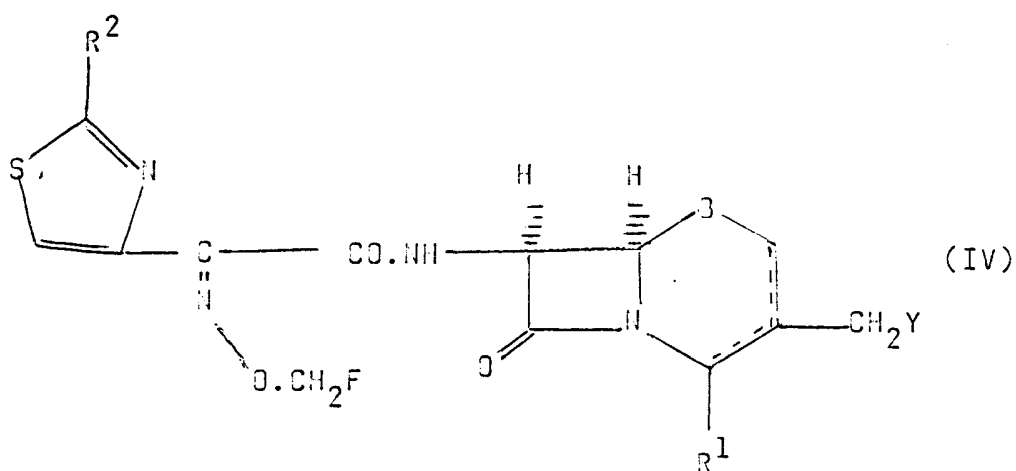
ve formě volné látky nebo soli, například betainu nebo adiční soli s kyselinou, jejíž anion může být odvozen například od anorganické kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, dusičné nebo fosforečné nebo od organické kyseliny, jako kyseliny methansulfonové nebo p-toluensulfonové, nebo ve formě N-silylového derivátu, působením kyseliny obecného vzorce III



kde R^2 má svrchu uvedený význam,

nebo působením soli této kyseliny nebo jejího acylačního derivátu, nebo se

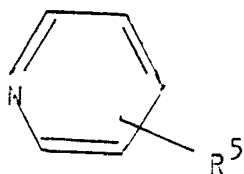
B) při výrobě sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu obecného vzorce CH_2X , v němž X znamená pyridiniovou, 3-karbamoylpyridiniovou nebo 4-karbamoylpyridiniovou skupinu uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IV



kde R^1 , R^2 , 3 a přerušovaná čára mají svrchu uvedený význam a

Y je snadno vyměnitelný zbytek nukleofilu, jako acetoxy-skupina, dichloracetoxy skupina nebo atom chloru, bromu nebo jodu,

nebo sůl této sloučeniny, s pyridinovým derivátem obecného vzorce V



(V)

kde

R^5 znamená atom vodíku, 3-karbamoylovou skupinu nebo 4-karbamoylovou skupinu,

nebo se

- C) při výrobě sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-CH_2X$, v níž X znamená acetoxy skupinu nebo skupinu $-O.CO-NHR^3$, kde R^3 má svrchu uvedený význam, uvede do reakce sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená hydroxymethyl nebo její sůl, uvede do reakce s acylačním činidlem, schopným převést hydroxyskupinu na acetoxy skupinu nebo na skupinu obecného vzorce $-O.CO.NHR^3$ ve svrchu uvedeném významu, nebo se
- D) při výrobě sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-CH_2X$, v níž X znamená skupinu OR^4 ve svrchu uvedeném významu uvede do reakce sloučenina obecného vzorce I ve svrchu uvedeném významu, v níž R znamená hydroxymethyl, s etherifikačním činidlem, schopným převést hydroxymethylovou skupinu na skupinu obecného vzorce CH_2OR^4 , v níž R^4 má svrchu uvedený význam, nebo se
- E) při výrobě sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-CH_2X$, kde X znamená hydroxyskupinu, deacetyluje v poloze 3 sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-CH_2X$, kde X znamená acetoxy skupinu nebo sůl této sloučeniny,

načež se v případě potřeby provede v příslušném pořadí jedna nebo větší počet následujících reakcí:

- i) přeměna Δ^2 -isomeru na požadovaný Δ^3 -isomer,
- ii) redukce sloučeniny, v níž B znamená skupinu -SO- na sloučeninu, v níž B znamená skupinu -S-,
- iii) přeměna karboxylové skupiny na netoxickou, metabolicky labilní esterovou funkci,
- iv) tvorba netoxické soli a
- v) odstranění jakékoliv blokující skupiny na karboxylové skupině nebo ochranné skupiny na atomu dusíku.

Svrchu uvedené reakce i) až v) je možno provádět obvyklým způsobem, jak bude dále podrobněji uvedeno.

Ve svrchu uvedeném způsobu A je výchozí látkou obecného vzorce II s výhodou sloučenina, v níž B znamená atom síry a přerušovaná čára naznačuje, že běží o cef-3-emovou sloučeninu.

Acylační činidlo, které je možno použít při výrobě sloučenin obecného vzorce I zahrnuje halogenidy kyselin, zejména chloridy nebo bromidy kyselin. Acylační činidlo tohoto typu je možno připravit tak, že se uvede do reakce kyselina obecného vzorce III nebo její sůl s halogenačním činidlem, například chloridem fosforečným, thionylchloridem nebo oxalylchloridem.

Acylaci při použití halogenidů kyselin je možno provést ve vodném nebo nevodném reakčním prostředí, obvykle při teplotě -50 až +50 °C, s výhodou -40 až +30 °C a popřípadě za přítomnosti látky, která váže kyselinu. Vhodným reakčním prostředím jsou například vodné roztoky ketonů, například vodný aceton, vodné roztoky alkoholů, jako vodný ethanol, estery, jako ethylacetát, ethery, jako tetrahydrofuran, halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid, amidy, jako dimethylacetamid, nitrily, jako acetonitril nebo směsi dvou nebo většího počtu těchto rozpouštědel. Vhodnými látkami, schopnými vázat

kyselinu, jsou například terciární aminy, jako triethylamin nebo dimethylanilin, anorganické baze, například uhličitan vápenatý nebo hydrogenuhličitan sodný a oxirany, například nižší 1,2-alkylenoxidy, například ethylenoxid nebo propylenoxid, tyto látky mohou vázat halogenovodíky, uvolněné v průběhu acylační reakce.

Kyseliny obecného vzorce III je možno užít při výrobě sloučenin obecného vzorce I jako takové jako acylační činidla. Acylace při použití kyseliny obecného vzorce III se s výhodou provádí za přítomnosti kondenzačního činidla, například karbodiimidu jako N,N'-dicyklohexykarbodiimidu nebo N-ethyl-N'-gamma-dimethylaminopropylkarbodiimidu, použít je možno také karbonylovou látku, jako karbonyldiimidazol, isoxazoliovou sůl, jako N-ethyl-5-fenyloxazoliumperchlorát nebo N-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin.

Acylaci je také možno uskutečnit při použití jiných derivátů kyselin obecného vzorce III, schopných vytvořit amidy, jako jsou například aktivované estery, symetrické anhydridy nebo směsné anhydridy, vytvořené například s kyselinou pivalovou nebo s halogenmravenčanem, například nižším alkylhalogenmravenčanem. Směsné anhydridy mohou být vytvořeny také s kyselinami, odvozenými od fosforu, jako jsou kyselina fosforečná nebo fosforitá, kyselina sírová nebo je možno užít alifatické nebo aromatické sulfonové kyseliny, například kyselinu p-toluensulfonovou. Aktivovaný ester je snadno možno vytvořit in situ například při použití 1-hydroxybenzotriazolu za přítomnosti kondenzačního činidla, jak bylo uvedeno svrchu. Je také možno aktivovaný ester vytvořit odděleně a pak jej přidat do reakční směsi.

Acylační reakce s použitím volných kyselin nebo jejich svrchu uvedených derivátů, schopných tvořit amidy se s výhodou provádí v bezvodém reakčním prostředí, například v methylenchloridu, tetrahydrofuranu, dimethylformamidu nebo acetonitrilu.

Další možný způsob aktivace je například reakce kyseliny obecného vzorce III s předem vytvořeným roztokem nebo suspenzí karbonylhalogenidu, zejména oxalylchloridu nebo fosgenu nebo také fosforylhalogenidu, jako oxychloridu fosforečného za současného přidání rozpouštědla, například halogenovaného uhlovodíku, jako methylenchloridu s obsahem nižšího terciárního acylamidu, například N,N-dimethylformamidu. Aktivovanou formu kyseliny obecného vzorce III je pak možno uvést do reakce se 7-aminosloučeninou obecného vzorce II ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, například v alkoholu jako alkanolu, například methanolu nebo ethanolu, v halogenovaném uhlovodíku, jako dichlormethanu, esteru, jako ethylacetátu, etheru, jako dioxanu nebo tetrahydrofuranu, ketonu, jako acetonu, amidu, jako dimethylacetamidu, acetonitrilu, ve vodě nebo ve směsích těchto rozpouštědel. Acylační reakci je možno provést při teplotách -50 až $+50$ °C, s výhodou -40 až $+30$ °C, popřípadě za přítomnosti látky, která váže kyselinu, například některé ze svrchu uvedených látek, jako jsou triethylamin, dimethylanilin nebo hydrogenuhličitan sodný.

V případě potřeby je možno svrchu uvedenou acylační reakci provádět za přítomnosti katalyzátoru, například 4-dimethylaminopyridinu.

Kyseliny obecného vzorce III a jim odpovídající acylační činidla je možno v případě potřeby připravit a použít ve formě adičních solí s kyselinami. Například chloridy kyselin je možno užít ve formě hydrochloridů a bromidy kyselin ve formě hydrobromidů.

Při reakci typu B je možno užít pyridinovou sloučeninu vzorce V jako nukleofilní látku k náhradě široké škály substituentů ve významu Y v cefalosporinu obecného vzorce IV. Do určité míry je snadnost této náhrady závislá na pK_a kyseliny HY, od níž je substituent odvozen. To znamená, že atomy nebo skupiny Y, odvozené od silných kyselin je obecně

možno nahradit snadněji než atomy nebo skupiny, odvozené od slabších kyselin. Snadnost náhrady závisí do určité míry také na povaze substituentu R^5 ve sloučenině obecného vzorce V.

Náhradu skupiny ve významu Y pyridinovou sloučeninou obecného vzorce V je možno snadno provést tak, že se reakční složky udržují v roztoku nebo v suspenzi. Reakce s výhodou probíhá při použití 1 až 10 molů pyridinové sloučeniny.

Náhrada nukleofilními látkami se s výhodou provádí u těch sloučenin obecného vzorce IV, v němž substituentem Y je atom halogenu nebo acyloxyskupina, jak bude dále podrobněji vysvětleno.

Acyloxyskupina

Sloučeniny obecného vzorce IV, v němž Y znamená acetoxy-skupinu, jsou vhodnými výchozími látkami pro použití při nukleofilní náhradě s užitím pyridinové sloučeniny obecného vzorce V. Další použitelné výchozí látky jsou sloučeniny obecného vzorce IV, v němž Y znamená zbytek substituované kyseliny octové, například kyseliny chloroctové, dichloroctové nebo trifluoroctové.

Tento typ reakce je možno v případě sloučenin obecného vzorce IV, v němž Y znamená substituent z uvedené skupiny, zejména acetoxyskupinu, usnadnit tak, že se do reakční směsi přidají jodidové nebo thiokyanátové ionty. Reakce tohoto typu byly podrobně popsány v britských patentových spisech č. 1 132 621 a 1 171 603.

Substituent Y může být také odvozen od kyseliny mravenčí, halogenmravenčí, například chlormravenčí nebo od karbaminové kyseliny.

V případě, že se užije sloučenina obecného vzorce IV, v němž Y znamená acetoxyskupinu, popřípadě substituovanou, je obvykle žádoucí, aby R^3 v obecném vzorci IV byl atom vodíku a B byl atom síry. V tomto případě se reakce s výhodou provádí ve vodném prostředí, s výhodou při pH 5 až 8 a zvláště 5,5 až 7.

Svrchu uvedený postup s použitím sloučenin obecného vzorce IV, v němž Y znamená zbytek substituované kyseliny octové, je možno provádět podle britského patentového spisu č. 1 241 657.

Při použití sloučenin obecného vzorce IV, v němž Y znamená acetoxyskupinu se reakce snadno provádí při teplotě 30 až 110, s výhodou 50 až 80 °C.

Atomy halogenu

Sloučeniny obecného vzorce IV, v němž Y znamená atom chloru, bromu nebo jodu, je možno užít jako vhodné výchozí látky při nukleofilní náhradě při použití pyridinové sloučeniny obecného vzorce V. V případě, že se uijí sloučeniny obecného vzorce IV, může B znamenat skupinu -SO- a R^3 může znamenat ochrannou skupinu na karboxylové skupině. Reakce se snadno provádí v nevodném prostředí, které s výhodou obsahuje jedno nebo větší počet organických rozpouštědel, s výhodou polární povahy jako jsou ethery, jako dioxan nebo tetrahydrofuran, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, estery, jako ethylacetát, amidy, jako formamid a N,N-dimethylformamid a ketony, jako aceton. V některých případech může být pyridinová sloučenina sama rozpouštědlem. Další vhodná organická rozpouštědla byla podrobněji popsána v britském patentovém spisu č. 1 326 531. Reakční prostředí by nemělo být ani silně kyselé ani silně alkalické. V případě, že se k provádění reakce užije sloučenina obecného vzorce IV, v němž R^1 znamená chráněnou karboxylovou skupinu, vytvoří se 3-pyridiniummethylderivát, jako odpovídající halogenid, který je mož-

no zpracovávat k dosažení výměny iontu za vzniku soli, která obsahuje požadovaný anion.

V případě, že se užije sloučenina obecného vzorce IV, v němž Y znamená atom halogenu, provádí se reakce obvykle při teplotě -10 až +50, s výhodou +10 až +30 °C.

Karbamoylaci 3-hydroxymethylového derivátu obecného vzorce IV podle postupu C je možno uskutečnit obvyklými postupy při použití vhodných acylačních, v tomto případě karbamoylačních činidel. Vhodnými činidly pro toto použití jsou isokyanáty obecného vzorce $R^3.NCO$, kde R^3 má svrchu uvedený význam, získá se sloučenina, která obsahuje v poloze 3 substituent obecného vzorce $-CH_2O.CONHR^3$, kde R^3 má svrchu uvedený význam. Karbamoylační reakci je možno provádět za přítomnosti rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, například uhlovodíků, jako aromatických uhlovodíků, například benzenu nebo toluenu, dále je možno užít halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, amidy, jako formamid nebo dimethylformamid, estery, jako ethylacetát, ethery, jako cyklické ethery, například tetrahydrofuran nebo dioxan, dále ketony, jako aceton, sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid a směsi těchto rozpouštědel. Reakci je možno provádět při teplotě -30 °C až teplotě varu reakční směsi, například až při teplotě 100 °C, s výhodou při teplotě v rozmezí -20 až +30 °C. V případě, že ochranná skupina na dusíkovém atomu je skupinou ve významu R^3 , je možno tuto skupinu následně odstranit například hydrolyzou za vzniku 3-karbamoyloxymethylové skupiny. Příkladem ochranných skupin na dusíkovém atomu ve významu R^3 , snadno odštěpitelných po ukončení reakce mohou být acylové skupiny, zejména nižší alkanoylová skupina, jako acetyl, dále nižší alkanoylové skupiny, substituované atomem halogenu, jako jsou mono-, di- nebo trichloracetyl, chlorsulfonyl nebo bromsulfonyl, může také jít o halogenované alkoxykarbonylové skupiny, jako 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl. Ochrannou skupinu na dusí-

kovém atomu je možno snadno odštěpit hydrolyticky působením kyseliny nebo baze, například při použití hydrogenuhličitanu sodného. Halogenované skupiny jako chlorsulfonyl, dichlorfosforyl, trichloracetyl nebo 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl je také možno odštěpit reduktivně, kdežto skupiny, jako chloracetyl je možno odštěpit působením thioamidů, například působením thiomocoviny.

Karbamoylační činidlo se s výhodou užije v přebytku, například alespoň 1,1 molu, vztaženo na množství sloučeniny obecného vzorce IV. Karbamoylaci je možno usnadnit přidáním baze, například terciární organické baze, jako nižšího trialkylaminu, jako triethylaminu nebo tím, že se sloučenina obecného vzorce IV užije ve formě soli s alkalickým kovem, například ve formě sodné soli, přestože to obvykle není nutné v případě aktivnějších isokyanátů, například těch látek, v nichž R^3 je skupina, silně přitahující elektrony, jako chlorsulfonyl nebo trichloracetyl. Karbamoylační reakce zahrnující reakci volné kyseliny obecného vzorce IV s přebytkem isokyanátu, v níž R^3 znamená chlorsulfonyl nebo trichloracetyl má tedy velký praktický význam vzhledem k jednoduchosti reakčních podmínek, protože v tomto případě není nutné chránit a pak zbavovat ochranné skupiny karboxylovou skupinu v poloze 4 cefalosporinu a také z toho důvodu, že skupina R^3 , přitahující elektrony ve výsledném N-chráněném 3-karbamoyloxymethylcefalosporinovém produktu se snadno odstraní například hydrolýzou působením vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Je nutno uvést, že může být výhodné zavést nebo zachovat substituent R^3 na dusíkovém atomu v průběhu přeměny 3-karbamoyloxymethylového derivátu, jako meziprojektu, aby byly na co nejvyšší míru omezeny nežádoucí vedlejší reakce, týkající se karbamoyloxymethylové skupiny.

Dalším použitelným karbamoylačním činidlem je kyselina kyanatá, která se s výhodou vytvoří in situ, například z kyanátu alkalického kovu, jako kyanátu sodného, průběh reakce je možno usnadnit přidáním kyseliny, například silné organické kyseliny, jako kyseliny trifluoroctové. Kyselina kyanatá je zejména výhodná v případě svrchu uvedených látek typu isokyanátu, v nichž R^3 znamená atom vodíku vzhledem k tomu, že přímo převádí tyto látky obecného vzorce IV na jejich 3-karbamoyloxymethylové analogy.

Karbamoylaci je možno provést také reakcí sloučeniny obecného vzorce IV s fosgenem nebo karbonylimidazolem s následnou reakcí s amoniakem nebo příslušně substituovaným aminem, popřípadě ve vodném nebo nevodném reakčním prostředí.

Acylaci 3-hydroxymethylových sloučenin postupem C je možno provést běžnými postupy, například způsobem, který byl popsán v britském patentovém spisu č. 1 141 293, při němž se zavede ochranná skupina na karboxylovou skupinu v poloze 4, pokud tato skupina již není blokována, pak se 3-hydroxymethylová skupina chráněného derivátu acetyluje a popřípadě se po provedení této reakce opět odstraní ochranná skupina.

Při provádění postupu D je možno užít širokou škálu substituentů CH_2X jako skupiny, které je možno převést na skupinu CH_2OR^4 . Obvyklé postupy při této reakci a při výrobě etherů tohoto typu jsou probírány v publikaci Meerwein, "Methoden der Organischen Chemie", vyd. Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, sv. VI(3), str. 7 - 137 a v "The Chemistry of the Ether Linkage", vyd. Patai, Interscience, London, 1967, zejména na stranách 445 - 493, kde jsou probírány postupy, vysvětlující působení H^+ , OH^- , Grignardova činidla a perkyselina. Další postupy, zahrnující použití isomočoviny, jsou uvedeny v publikacích Dabritz, Angew. Chem., 1966, 5, 470 a Vowinkel, Chem. Ber., 1967, 100, str. 16, postupy, zahrnující použití alkylfosfitů jsou uvedeny v publikacích Chopard, H.C.A., 1967, 50, 1021 a Harvey, Tetrahedron, 1966, 22, 2561.

Například etherifikaci je možno provést reakcí příslušné 3-hydroxymethylové sloučeniny s diazosloučeninou, například nižším diazoalkanem, jako diazomethanem, přičemž je nejprve zapotřebí chránit karboxylovou skupinu v poloze 4. Při použití diazosloučenin jako reakčních činidel je žádoucí užít mírných reakčních podmínek. Reakci je možno urychlit přidáním Lewisovy kyseliny, například fluoridu boritého nebo chloridu hlinitého. Reakci s diazosloučeninou je možno uskutečnit v organických rozpouštědlech, jako jsou halogenované uhlovodíky, například dichlormethan nebo tetrachlormethan, ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, estery, jako ethylacetát, nebo je možno užít lehké frakce ropy a reakci je možné provádět při teplotě -15 až +50, s výhodou při teplotě +5 °C. Etherifikaci je možno také provádět například reakcí příslušného 3-halogenmethylového derivátu, například 3-brommethylsulfoxidu s příslušným alkoholem za přítomnosti rtuťnaté soli, například chloristanu rtuťnatého nebo trifluoracetátu rtuťnatého. Alkohol se s výhodou užije jako jediné reakční rozpouštědlo nebo je možno jej užít spolu s dalšími rozpouštědly, jako jsou halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, ethery, jako dioxan, nitrily, jako acetonitril a sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid. Reakci je možno provádět při teplotě -20 až +100, s výhodou 0 až 40 °C. Další postupy, kterými je možno uskutečnit způsob D, byly popsány například v britském patentovém spisu č. 2 110 683, v japonském patentovém spisu č. 57192392 a v publikaci J. Chem. Soc. Perkin I, 1933, str. 2281 - 2286.

Sloučeniny podle vynálezu, v nichž X znamená hydroxylovou skupinu je možno připravit deacetylací odpovídajících 3-acetoxymethylderivátů podle postupu E, například hydrolýzou těchto sloučenin, tak jak bylo popsáno v britských patentových spisech č. 1 474 519 a 1 531 212. Zvláště vhodným postupem pro deacetylaci 3-acetoxymethylových sloučenin je enzymatická hydrolýza, popsaná v britském patentovém spisu č. 1 531 212

(Glaxo), hydrolýza se provádí například při použití esterázy, produkované *Rhodospiridium toruloides*.

V kterékoliv ze svrchu uvedených reakcí je možno produkt oddělit od reakční směsi, která může obsahovat například nezreagovaný výchozí cefalosporin a další látky. Izolaci je možno provést různým způsobem, například překrystalováním, iontoforézou, chromatografií na sloupci a použitím iontoměničů, například chromatografií na iontoměničové pryskyřici nebo při použití zesíťných pryskyřic.

Výsledný Δ^2 -cefalosporinový ester, získaný způsobem podle vynálezu je možno převést na odpovídající požadovaný Δ^3 -derivát, například působením baze jako pyridinu nebo triethylaminu.

Cef-2-emový reakční produkt je také možno oxidovat za vzniku odpovídajícího cef-3-em-1-oxidu například reakcí s perkyselinou, jako kyselinou peroctovou nebo m-chlorperbenzoovou, výsledný sulfoxid je pak možno redukovat na odpovídající požadovaný sulfid.

V případě, že se získá výsledný produkt, v němž B znamená skupinu -SO-, je možno jej převést na odpovídající sulfid například redukcí odpovídající acyloxysulfoniové nebo alkoxy-sulfoniové soli, připravené in situ reakcí acetyloxysulfoniové soli, redukce se provádí například působením dithionitu sodného nebo jodidového iontu, například v roztoku jodidu draselného v rozpouštědle, jako je kyselina octová, aceton, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamid nebo dimethylacetamid. Reakci je možno provádět při teplotě -20 až +50 °C.

Metabolicky labilní esterové deriváty sloučenin obecného vzorce I je možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl nebo její chráněný

derivát s příslušným esterifikačním činidlem, například acyloxyalkylhalogenidem, jako jodidem, obvykle v inertním organickém rozpouštědle, například dimethylformamidu nebo acetonu, v případě potřeby se pak odstraní jakákoliv ochranná skupina.

Bazické soli sloučenin obecného vzorce I je možno vytvořit tak, že se kyselina obecného vzorce I uvede do reakce s příslušnou bází. Například sodnou nebo draselnou sůl je možno připravit při použití odpovídajícího 2-ethylhexanoátu nebo hydrogenuhličitanu. Adiční soli s kyselinami je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího metabolicky labilního esteru s příslušnou kyselinou.

V případě, že se sloučenina obecného vzorce I získá jako směs isomerů, je možno získat syn-isomer obvyklým způsobem, například krystalizací nebo chromatografií.

Jako výchozí látky pro výrobu sloučenin obecného vzorce I se s výhodou užijí sloučeniny obecného vzorce III a jejich halogenidy a anhydridy ve formě syn-isomerů nebo ve formě směsi syn-isomeru a odpovídajícího antiisomeru, která obsahuje alespoň 90 % syn-isomeru.

Výchozí materiály obecného vzorce II je rovněž možno připravit obvyklým způsobem, například náhradou 3-acetoxymethylové skupiny příslušným nukleofilem, jak bylo popsáno v britském patentovém spisu č. 1 028 563 nebo způsobem podle britského patentového spisu č. 2 052 490A.

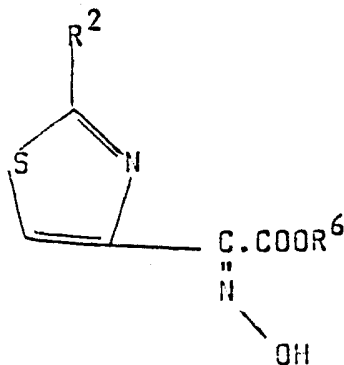
Další postup pro výrobu výchozích látek obecného vzorce II spočívá v tom, že se odpovídající chráněný 7beta-amino-derivát obvyklým způsobem zbaví ochranné skupiny, například při použití chloridu fosforečného.

V případě, že v obecném vzorci II ve skupině CH_2X znamená X atom chloru, bromu nebo jodu, je možno připravit výchozí cef-3-emové deriváty obvyklým způsobem, například halogenací 1-beta-oxidu esteru kyseliny 7beta-amino-3-methylcef-3-em-4-karboxylové, chráněné v poloze 7beta-s následným odstraněním ochranné skupiny v uvedené poloze. Po acylaci výsledného 7beta-aminoderivátu za vzniku požadované 7beta-acylamidoskupiny při postupu A, je možno redukovat po získání produktu 1beta-oxidovou skupinu způsobem, popsáným v britském patentovém spisu č. 1 326 531. Odpovídající cef-2-emové sloučeniny je možno připravit způsobem podle zveřejněné holandské patentové přihlášky č. 6 902 013 reakcí 3-methylcef-2-emového derivátu s N-bromsukcinimidem za vzniku odpovídajícího 3-brommethylcef-2-enového derivátu.

Výchozí látky vzorce II, v němž R znamená hydroxymethyl je možno získat například deacetylací odpovídajícího 3-acetoxymethylderivátu podle britských patentových spisů č. 1 474 519 a 1 531 212.

Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit také podle britského patentového spisu č. 1 600 735.

Kyseliny obecného vzorce III a jejich deriváty jsou také nové látky. Je možno je získat etherifikací sloučeniny obecného vzorce VI

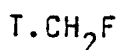


(VI)

kde R^2 má svrchu uvedený význam a

R^6 znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu na karboxylové skupině,

nebo soli této látky, selektivní reakcí se sloučeninou obecného vzorce VII



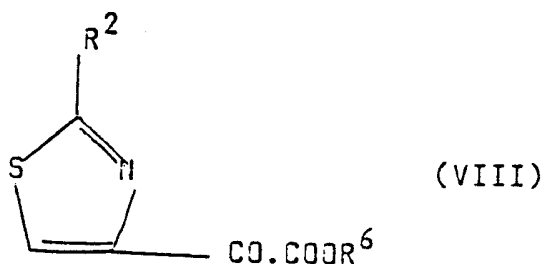
(VII)

kde

T znamená atom chloru, bromu nebo jodu,

s následným odstraněním jakékoliv ochranné skupiny R^6 na karboxylové skupině. Rozdělení na isomery je možno provést buď před etherifikací nebo po ní. Etherifikační reakce se obvykle provádí za přítomnosti baze, například uhličitanu draselného nebo hydridu sodíku, s výhodou v organickém rozpouštědle, například v dimethylsulfoxidu, v cyklickém etheru jako tetrahydrofuranu nebo dioxanu nebo v N,N-disubstituovaném amidu, jako v dimethylformamidu. Za těchto podmínek zůstává konfigurace oxyminoskupiny při etherifikační reakci v podstatě nezměněna. V případě, že se sloučenina obecného vzorce VII užije ve formě volné kyseliny nebo ve formě soli s bazí, provádí se etherifikační reakce obvykle za přítomnosti silné baze, například terc.butoxidu draslíku, je zapotřebí přidat dostatečné množství baze pro tvorbu dianiontu. Mimoto by měla být reakce prováděna za přítomnosti baze v případě, že se užije adiční sůl sloučeniny obecného vzorce VI s kyselinou, množství této baze má být dostatečné k rychlé neutralizaci kyseliny.

Kyselina obecného vzorce III je možno získat také tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce VIII



kde R^2 a R^6 mají svrchu uvedený význam,
se sloučeninou vzorce IX



s následným odstraněním jakékoliv ochranné skupiny R^6 na karboxylové skupině, a s případným rozdělením na isomery syn a anti.

Kyseliny obecného vzorce III je nutno převést na odpovídající halogenidy kyseliny nebo anhydridy nebo adiční soli s kyselinami běžnými postupy, například svrchu popsaným způsobem.

Výchozí látky obecného vzorce IV (v případě, že nebáží o sloučeniny obecného vzorce I, které je možno získat svrchu uvedenými postupy A až E) je možno připravit acylací odpovídajících 7-aminosloučenin svrchu uvedeným způsobem A.

Sloučeniny obecného vzorce IV, v němž Y znamená acyloxy-skupinu, odlišnou od acetoxy skupiny, je možno připravit acylací odpovídajících 3-hydroxymethylderivátů, které je možno získat například hydrolýzou příslušných 3-acetoxymethylových derivátů, jak bylo popsáno v britských patentových spisech č. 1 474 519 a 1 531 212.

Další sloučeniny obecného vzorce IV je možno získat z 3-hydroxymethylových derivátů běžnými přeměnami, například acylací nebo halogenací.

V některých svrchu uvedených přeměnách může být zapotřebí chránit jakékoliv citlivé skupiny v molekule, aby nedošlo k nežádoucím vedlejším reakcím. Příklady vhodných ochranných skupin jsou uvedeny v publikaci "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene (John Wiley and Sons, 1981). Například může být v průběhu svrchu uvedených reakcí chránit aminoskupinu v aminothiazolylové skupině, například tritylací, acylací, jako chloracetylací nebo formy-lací, protonací nebo jiným vhodným způsobem. Pak je možno ochrannou skupinu opět odstranit jakýmkoliv způsobem, který nenarušuje strukturu požadovaného produktu, například v případě tritylové skupiny použitím karboxylové kyseliny, popří-padě halogenované, například kyseliny octové, mravenčí, chlor-octové nebo trifluoroctové nebo anorganické kyseliny, napří-klad kyseliny chlorovodíkové nebo použitím směsi těchto ky-selin, s výhodou v přítomnosti protického rozpouštědla jako je voda, nebo v případě chloracetylové skupiny také působením thiomocoviny.

Ochranné skupiny na karboxylové skupině, použité při výrobě sloučenin obecného vzorce I nebo výchozích látek jsou s výhodou takové skupiny, které je možno snadno opět odštěpit ve vhodném stupni reakce, obvykle v posledním stupni. V některých případech však může být výhodné užít netoxické, metabolicky labilní ochranné skupiny na karboxylových skupi-nách, jako jsou acyloxymethyl nebo acyloxyethyl, například acetoxymethyl, acetoxyethyl nebo pivaloyloxymethyl, tyto skupiny mohou být ve výsledném produktu zachovány, čímž se získá vhodný esterový derivát sloučeniny vzorce I.

Vhodnými ochrannými skupinami na karboxylové skupině jsou známé skupiny, seznam těchto skupin byl uveden napří-klad v britském patentovém spisu č. 1 399 086. Výhodné

skupiny jsou například aryl-nižší alkoxykarbonyl, jako p-methoxybenzyloxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl a difenylmethoxykarbonyl, dále nižší alkoxykarbonylové skupiny, jako terc.butoxykarbonyl a také nižší halogenalkoxykarbonylové skupiny, jako 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl. Ochranné skupiny na karboxylové skupině je možno odstranit obvyklými postupy, uvedenými v literatuře, například hydrolyzou, katalyzovanou kyselinou nebo redukcí, obě tyto metody je možno použít v celé řadě případů, může například jít také o enzymaticky katalyzovanou hydrolýzu.

Antibiotika podle vynálezu je možno zpracovávat pro podávání v lékařství běžným způsobem, jako ostatní antibiotika. Podstatu vynálezu tvoří také farmaceutické prostředky s antibiotickým účinkem, které jako svou účinnou složku obsahují cefalosporinové deriváty podle vynálezu, zpracované pro použití v lidském nebo veterinárním lékařství. Tyto prostředky obvykle obsahují běžné farmaceutické nosiče nebo pomocné látky.

Cefalosporinové deriváty podle vynálezu je například možno zpracovat na prostředky pro injekční podání a tyto prostředky uložit do ampulí s obsahem jednotlivé dávky nebo do lahviček nebo jiných zásobníků s obsahem většího počtu jednotlivých dávek, popřípadě s přidáním konzervační látky. Tyto prostředky mohou mít formu suspenze, roztočku nebo emulze v olejovém nebo vodném prostředí a mohou obsahovat pomocné látky, jako činidla, napomáhající vzniku suspenze, stabilizátory a/nebo činidla, usnadňující rozpad. Účinná složka může být dodávána také ve formě prášku, který je určen pro rekonstituci pomocí vhodného prostředí, jako je sterilní bezpyrogenní voda těsně před použitím.

V případě potřeby mohou obsahovat práškové materiály příslušnou netoxickou bazi ke zlepšení rozpustnosti účinné složky ve vodě a/nebo k zajištění fyziologického pH výsled-

ného vodného prostředku po rekonstituci prášku ve vodě. Bazi je možno přidat také do vody, v níž má být prášek rekonstituován. Může jít o anorganickou bazi, například uhličitan sodný, hydrogenuhlíčan sodný nebo octan sodný nebo o organickou bazi, například lysin nebo lysinacetát. Antibiotikum může být zpracováno také na čípky s obsahem běžného základu, jako kakaového másla nebo jiných triglyceridů.

Prostředky pro veterinární lékařství mohou být například zpracovány na prostředky, určené pro podání do mléčné žlázy, může jít o rychle působící prostředky nebo prostředky s pomalým uvolňováním účinné látky.

Farmaceutické prostředky mohou obsahovat 0,1 až 99 % účinné složky v závislosti na cestě podání. V případě, že jde o jednotlivé dávky, bude každá jednotka s výhodou obsahovat 100 až 3000 mg, například 200 až 2000 mg účinné složky. Denní dávka pro dospělého je s výhodou 200 až 12000 mg, například 1000 až 9000 mg, v závislosti na povaze infekce a na způsobu a frekvenci podávání. Při nitrožilním nebo nitrosvalovém podání se užíje u dospělého 400 až 6000 mg, například 500 až 4000 mg účinné složky denně.

Při léčbě infekcí *Pseudomonas* může být zapotřebí podávat vyšší denní dávky. V některých jiných případech, například u novorozenců, může být naopak žádoucí podávat nižší denní i jednotlivé dávky.

Antibiotika podle vynálezu je možno podávat také v kombinaci s jinými léčivy, například antibiotiky, jako penicilinem nebo jiným cefalosporinem.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady. Všechny teploty jsou ve stupních Celsia. Kieselgel 60 je silikagel fy. E. Merck and Co., Darmstadt, SRN, Sorbsil U30 je si-

likagel, vyrobený firmou Joseph Crosfield and Son, Warrington, Cheshire, Velká Británie. DMSO = dimethylsulfoxid, DMF = N,N-dimethylformamid.

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1

Ethyl (Z)-2-fluormethoxyimino-2-(2-trifenylmethylamino-thiazol-4-yl)acetát

8,7 g hydrochloridu ethyl-(Z)-2-hydroxyimino-2-(2-trifenylmethylaminothiazol-4-yl)acetátu se míchá s 15,35 g uhličitanu draselného ve 30 ml dimethylsulfoxidu pod dusíkem při teplotě 21 °C. Pak se přidají 3 g bromfluormethanu. Proud dusíku se zastaví a směs se míchá ještě 2 hodiny. Pak se směs vlije za míchání do směsi vody a ledu a pevný podíl se odfiltruje a promyje se vodou. Pak se pevný podíl rozpustí v methylenchloridu a organická vrstva se odělí a vysuší síranem hořečnatým. Odpařením se získá pěna, která se rozpustí v methylenchloridu a předběžně absorbuje na 50 g silikagelu Kieselgel 60. Tento materiál se pak nanese na vrchol sloupce s obsahem 125 g oxidu křemičitého v 10% ethylacetátu v cyklohexanu. Sloupec se postupně vymývá 10%, 20% a 33% ethylacetátem v cyklohexanu. Příslušné frakce se spojí a odpaří, čímž se získá 8,06 g výsledného produktu ve formě pěny.

λ_{\max} (ethanol) 302 nm, ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 92),
 λ_{infl} zahrnuje 227,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 546) a 259 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 221)
 ν_{\max} (CHBr₃) 3400 (NH), 1739 (ester) a 1533 (C=N) cm⁻¹.

Meziprodukt 2

Kyselina (Z)-2-fluormethoxyimino-2-(2-trifenylmethylamino-thiazol-4-yl)octová

7,8 g meziproduktu 1 se míchá za varu pod zpětným chladičem s 0,83 g hydroxidu sodného v 50 ml ethanolu a 10 ml

vody celkme 15 minut. Pak se směs zchladí a krystalická sraženina se odfiltruje, promyje se ethanolem a etherem a pak se usuší. Tento pevný podíl se dělí mezi 80 ml methylenchloridu a 40 ml vody za energického míchání a současného přidání 2 ml 88% kyseliny orthofosforečné. Pevný podíl se odfiltruje a uvede do suspenze v 75 ml tetrahydrofuranu, po vzniku roztoku se přidá 8 ml 2M kyseliny chlorovodíkové. Roztok se odpaří na polovinu svého objemu a přidá se 50 ml methylenchloridu. Vodná vrstva se ještě jednou extrahuje methylenchloridem, organické vrstvy se spojí, promyjí se vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří na 4,82 g pevného výsledného produktu.

λ_{infl} zahrnuje 224 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 564), 254,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 213) a 260 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 205).

τ (d_6 DMSO) 1,02 (s, NH), 2,64 (s, fenylové protony), 2,91 (s, 5-H thiazolu) a 4,29 (d, $J = 56$ Hz, CH_2F).

Příklad 1

a) (6R,7R)-7-(Z)-2-fluormethoxyimino-2-(2-trifenylnmethylamino-thiazol-4-yl)acetamido/-3-(1-pyridiniummethyl)-cef-3-em-4-karboxylát

0,37 ml oxalylchloridu se přidá k roztoku 0,38 ml N,N-dimethylformamidu v 10 ml methylenchloridu při teplotě -20°C za míchání pod dusíkem, pak se směs smíchá 10 minut za chlazení směsí vody a ledové drti. Pak se směs znovu zchladí na -20°C a přidá se 1,85 g meziprojektu 2. Roztok se znovu míchá 10 minut za chlazení směsí vody a ledové drti a pak se znovu zchladí na -20°C . Pak se roztok přidá k roztoku 1,52 g (6R,7R)-7-amino-3-(1-pyridiniummethyl)cef-3-em-4-karboxylátu ve formě dihydrochloridu a dihydrátu ve 12 ml průmyslového methylovaného alkoholu a 3 ml vody s obsahem 2,35 ml triethylaminu při teplotě -10°C . Roztok se nechá zteplat na 21°C , přidá se 50 ml vody a sraženina se odfiltruje, promyje vodou

a methylenchloridem a usuší, čímž se získá 1,24 g výsledného produktu.

$[\alpha]_D^{21} = -56,3^{\circ}$ ($c = 1,01$, DMSO)

λ_{\max} (ethanol) 256,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 239$),

λ_{infl} zahrnuje 225 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 436$) a 262 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 225$).

b) (6R,7R)-7-/(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-fluormethoxyiminoacetamido/-3-(1-pyridiniummethyl)cef-3-em-4-karboxylát

1,12 g produktu ze stupně a) se rozpustí za míchání v 6 ml kyseliny mravenčí při teplotě 21 °C a přidají se 3 ml vody. Po 1,5 hodinách se směs zfiltruje a filtrační koláč se vyluhuje směsí 30 % vody v kyselině mravenčí. Filtráty se spojí a odpaří a odparek se rozetře s acetonem. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se acetonem a usuší, čímž se získá 630 mg výsledného produktu.

$[\alpha]_D^{21} = -79,34^{\circ}$ ($c = 0,31$, DMSO)

λ_{\max} 226,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 379$), 256 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 366$)

λ_{infl} 296 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 128$).

Příklad 2

(6R,7R)-7-/(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-fluormethoxyiminoacetamido/-3-(1-pyridiniummethyl)cef-3-em-4-karboxylát dihydrochlorid

27 g (6R,7R)-7-/(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-fluormethoxyiminoacetamido/-3-(1-pyridiniummethyl)cef-3-em-4-karboxylátu se míchá 5 minut ve 108 ml kyseliny mravenčí. Přidá se 27 ml vody a směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě 22 až 25 °C. Pak se přidá 135 ml dichlormethanu a dvoufázový roztok se míchá ještě 3 minuty. Pak se horní vodná vrstva oddělí a přidá se 8,1 ml koncentrované kyseliny chlorovodí-

kové. Roztok se promyje 135 ml a 100 ml isopropyletheru, druhý podíl isopropyletheru, užitý k promytí se extrahuje 2 ml vody. Vodné extrakty se spojí, načež se k míchanému roztoku přidá v průběhu 1,25 hodiny celkem 230 ml acetonu. Směs se míchá ještě 1/2 hodiny při teplotě místnosti, pak se pevný podíl odfiltruje pod dusíkem a promyje se 2 x 50 ml acetonu. Pak se pevný podíl suší 18 hodin ve vakuu při teplotě 40 °C, čímž se získá 16,1 g výsledného produktu.

ν_{\max} (nujol) zahrnuje 3200 (N-H), 1778 (karbonyl beta-laktamu), 1720 (CO₂H) a 1668 + 1558 (-CONH) cm⁻¹.

τ (DMSO-d₆): 0,82, 1,30 a 1,75 (protony pyridiniového kruhu), 2,94 (H aminothiazolu), 4,10 (C-7 H), 4,26 (-O-CH₂F, J_{HF} = 56 Hz), 4,32 (ABq; kolaps, -CH₂N⁺), 6,32 + 6,51 (C-2 methylen, ABq, 18 Hz).

Příklad 3

- a) Difenylmethyl (6R,7R)-3-karbamoyloxymethyl-7-/(Z)-2-fluormethoxyimino-2-(2-trifenylmethylaminothiazol-4-yl)acetamido/cef-3-em-4-karboxylát

0,37 ml oxalylchloridu se přidá k roztoku 0,38 ml N,N-dimethylformamidu v 10 ml methylenchloridu při teplotě -20 °C za míchání pod dusíkem a pak se směs míchá ještě 10 minut za chlazení směsí ledu a vody. Pak se směs znovu zchladí na -20 °C a přidá se 1,85 g meziprojektu 2. Roztok se míchá 10 minut za chlazení vodou a ledem, načež se znovu zchladí na -20 °C. Pak se přidá suspenze 1,76 g difenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-karbamoyloxymethyl-cef-3-em-4-karboxylátu v 10 ml methylenchloridu s obsahem 1,26 ml N,N-dimethylanilinu a roztok se v průběhu 30 minut nechá zteplat na 21 °C. Pak se roztok dvakrát promyje ředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, přičemž materiál se zpětně extrahuje methylenchloridem. Organické roztoky se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Odparek se znovu rozpustí v methylenchloridu a chromatografuje se při použití 100 g silikagelu Sorbsil U30,

jako elučňí činidlo se užije 10 až 60 % ethylacetátu v petrol-etheru s teplotou varu 40 až 60 °C. Příslušné frakce se spojí a odpaří, čímž se získá 1,89 g výsledného produktu jako pěna.

$[\alpha]_D^{21} = +10,97^{\circ}$ (c = 1,09, chloroform),

ν_{\max} (CHBr₃) 3400 (NH), 1789 (beta-laktam), 1729 (ester a karbamát) a 1690 a 1520 (amid) cm⁻¹.

b) Trifluoracetát kyseliny (6R,7R)-3-karbamoyloxymethyl-7-
-/(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-fluormethoxyiminoacetamido/-
cef-3-em-4-karboxylové

1,79 g produktu ze stupně a) se rozpustí ve 4 ml anisolu a přidá se 16 ml kyseliny trifluoroctové. Po 55 minutách se přidají 2 ml vody při teplotě 21 °C. Po dalších 5 minutách se roztok zředí 500 ml diisopropyletheru a sraženina se odfiltruje, promyje se diisopropyletherem a usuší, čímž se získá 890 mg výsledného produktu.

$[\alpha]_D^{21} = +43,15^{\circ}$ (c = 1,12, DMSO).

ν_{\max} (nujol) 3700 - 2300 (NH₂, NH, OH a ⁺NH), 1775 (beta-laktam), 1705 (COOH) a 1670 a 1545 (amid) cm⁻¹.

Příklad 4

a) terc.butyl-(6R,7R)-3-acetoxymethyl-7-/(Z)-2-fluormethoxyimino-2-(2-trifenylmethylaminothiazol-4-yl)acetamido/-cef-3-em-4-karboxylát

2,41 g výsledného produktu se připraví ve formě pěny způsobem podle příkladu 3 a) z 1,65 g terc.butyl-7-aminocefalosporanátu; produkt má následující vlastnosti:

$[\alpha]_D^{21} = +21,0^{\circ}$ (c = 2,12, chloroform)

ν_{\max} (CHBr₃) 3395 (NH), 1789 (beta-laktam), 1728 (estery) a 1692 a 1513 (amid) cm⁻¹.

b) Trifluoracetát kyseliny (6R,7R)-3-acetoxymethyl-7-/(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-fluormethoxyiminoacetamido/-cef-3-em-karboxylové

2,29 g produktu ze stupně a) se rozpustí v 17 ml kyseliny trifluoroctové. Po 45 minutách při teplotě 21 °C se roztok zředí 200 ml diisopropyletheru a sraženina se odfiltruje. Pevný podíl se promyje diisopropyletherem a usuší, čímž se získá 1,40 g výsledného produktu.

$$[\alpha]_D^{21} = +33,67^{\circ} \quad (c = 0,79, \text{DMSO}),$$

ν_{\max} (nujol) 3700-2200, NH, NH⁺ a OH), 1777 (beta-laktam), 1718 (acetát) a 1668 a 1540 (amid) cm⁻¹.

Příklad 5

a) Difenylmethyl-(6R,7R)-3-methoxymethyl-7-/(Z)-2-fluormethoxyimino-2-(2-trifenylnethylaminothiazol-4-yl)-acetamido/cef-3-em-4-karboxylát

800 mg výsledného produktu se získá způsobem podle příkladu 3a) z 675 mg difenylmethyl-(6R,7R)-7-amino-3-methoxymethyl-cef-3-em-4-karboxyláthydrochloridu.

$$[\alpha]_D^{22} = +7,11^{\circ} \quad (c = 0,42, \text{chloroform}).$$

ν_{\max} (CHBr₃) 3380 (NH), 1783 (beta-laktam), 1723 (ester) a 1689 a 1520 (amid) cm⁻¹.

b) Kyselina (6R,7R)-7-/(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-fluormethoxyiminoacetamido/-3-methoxymethyl-cef-3-em-4-karboxylová

370 mg výsledného produktu se získá z 370 mg produktu ze stupně a) způsobem podle příkladu 3b).

$$[\alpha]_D^{22} = +47,2^{\circ} \quad (c = 0,81, \text{DMSO}).$$

λ_{\max} (pufr o pH 6) 227 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 359) 252 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 274).

λ_{infl} 296 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 111).

Příklad 6

a) Difenylmethyl (6R,7R)-7-/(Z)-2-fluormethoxyimino-2-(2-trifenylmethylaminothiazol-4-yl)acetamido/cef-3-em-4-karboxylát

2,85 g výsledného produktu se připraví způsobem podle příkladu 3a) z 2,61 g difenylmethyl-(6R,7R)-7-aminocef-3-em-4-karboxylát tosylátu.

$[\alpha]_D^{22} = +24,9^\circ$, ($c = 0,72$, CHCl_3).

ν_{max} (CHBr_3) 3390 (NH), 1790 (beta-laktam), 1723 (ester) a 1690 a 1520 (amid) cm^{-1} .

b) (6R,7R)-7-/(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-fluormethoxyiminoacetamido/-cef-3-em-4-karboxylát

1,32 g výsledného produktu se připraví z 2,73 g produktu ze stupně a) způsobem podle příkladu 3b).

$[\alpha]_D^{22} = +36,8^\circ$ ($c = 0,62$, DMSO).

λ_{max} (pufr o pH 6) 225,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 430), 293,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 131),

λ_{infl} 253 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 296).

Příklad 7

(6R,7R)-7-/(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-fluormethoxyiminoacetamido/-3-(1-pyridiniummethyl)cef-3-em-4-karboxylátdihydrochloridtrihydrát

7,3 g (6R,7R)-7-/(Z)-2-(2-trifenylmethylaminothiazol-4-yl)-2-fluormethoxyiminoacetamido/-3-(1-pyridiniummethyl-

cef-3-em-4-karboxylátu se přidá k 29 ml kyseliny mravenčí za míchání při teplotě 20 °C. Po 5 minutách se přidá ještě 7 ml vody a směs se míchá další 2 hodiny při teplotě 20 °C.

Přidá se 35 ml dichlormethanu, vodná fáze se oddělí, přidají se 2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje 2 x 35 ml isopropyletheru. Vodný roztok se zředí v průběhu 1,5 hodiny 69 ml acetonu. Vysrážený pevný podíl se oddělí filtrací a promyje se nejprve směsí acetonu a vody a pak acetonem, po usušení ve vakuu se získá 5 g pevného produktu.

Podíl 2,50 g tohoto produktu se přidá za míchání k 15 ml dimethylformamidu při teplotě 20 °C. Pevná látka se rozpustí na čirý roztok, načež dojde ke krystalizaci. Po 2 hodinách se pevný podíl odfiltruje, postupně se promyje dimethylformamidem a isopropyletherem a suší se ve vakuu, čímž se získá 2,55 g krystalické pevné látky. 2,5 g této pevné látky se přidá k 0,5N kyselině chlorovodíkové, užije se 5 ml tohoto roztoku kyseliny a pevná látka se přidává za míchání při teplotě 20 °C, po jejím rozpuštění se v průběhu 1,5 hodiny přidá 59 ml acetonu. Pevný podíl se odfiltruje, promyje se acetonem a suší, čímž se získá 1,88 g výsledného produktu.

Obsah vody, stanovený titrací metodou podle K. Fischera byl 8,2 % molárních.

ν_{\max} (nujol): 3650 - 2100 (NH, NH₂⁺, NH₂, H₂O), 1773 (beta-laktam), 1668 + 1548 (-CONH) cm⁻¹.

NMR (DMSO-d₆) 3,74 + 3,65 (ABq J = 18 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,64 + 5,90 (ABq, J = 12 Hz, 2H), 5,78 (J_{HF} = 48, 2H), 5,89 (1H), 7,05 (1H), 8,24 (t, J = 8 Hz, 2H), 8,69 (t, J = 3 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 6 Hz, 2H).


Příklad farmaceutického prostředku

Suchý prášek pro rekonstituci k injekčnímu podání

složka	obsah v lékovce (mg)
účinná složka ve formě dihydrochlorid-trihydrátu:	500
K-arginin	177
bezvodý uhličitan sodný	54

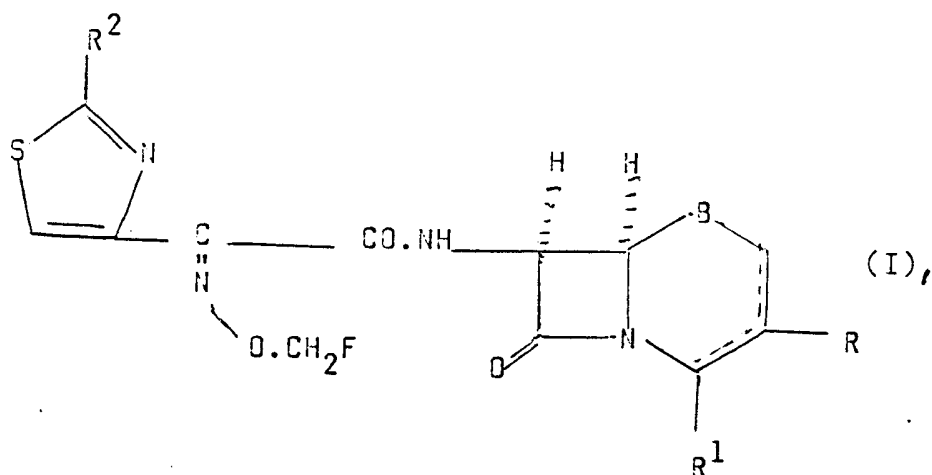
Složky se jednotlivě naváží do skleněných lékovek. Prostor nad pevnou látkou v lékovce se propláchne oxidem uhličitým, pak se lahvičky zazátkují pyžovými zátkami a zátky se překryjí těsnícím hliníkovým uzávěrem. Před podáním se produkt rozpustí přidáním 1,5 ml vody pro injekční podání.

Zastupuje:


JUDr. Zdeňka KOREJZOVÁ
advokátka

PRÍL.	ÚŘAD PROVNÁLEZY A OBJEVY	29. V 92	02951X	21
-------	--------------------------------	----------	--------	----

1. Cefalosporinové deriváty obecného vzorce I



kde

R^1 znamená karboxylovou skupinu, skupinu COO^- nebo chráněnou karboxylovou skupinu,

R^2 znamená aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu,

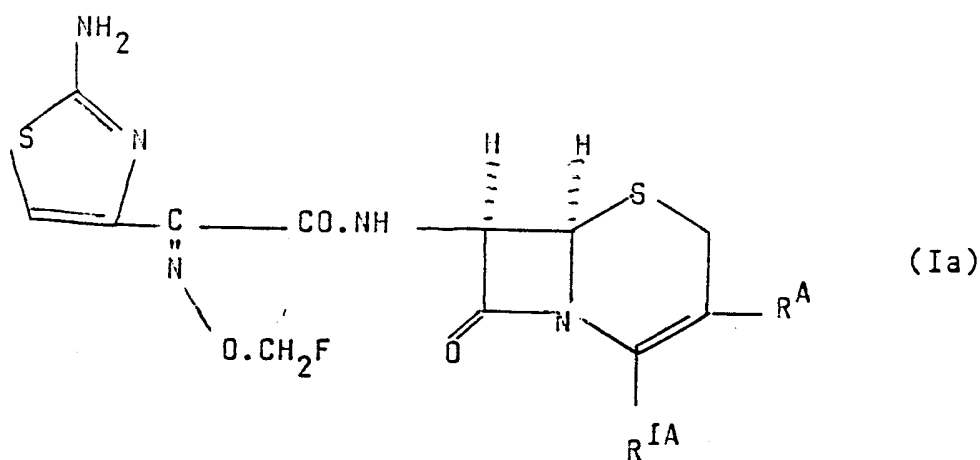
R znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce CH_2X , kde X znamená atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo acetoxyskupinu, skupinu obecného vzorce $O.CO.NHR^3$, v němž R^3 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním nebo třemi atomy halogenu nebo ochrannou skupinu na atomu dusíku, dále může X znamenat skupinu obecného vzorce OR^4 , kde R^4 znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo X znamená pyridiniovou, 3-karbamoylpyridiniovou nebo 4-karbamoylpyridiniovou skupinu,

B znamená atom síry nebo skupinu $-SO-$ v poloze alfa nebo beta a

přerušovaná čára mezi polohami 2, 3 a 4 znamená, že jde o cef-2-em- nebo cef-3-em,

jakož i soli těchto sloučenin, přičemž sloučenina obecného vzorce I jsou spojena s aniontem v případě, že X znamená pyridinovou, 3-karbamoylpyridiniovou nebo 4-karbamoylpyridiniovou skupinu a R^1 má význam, odlišný od COO^- .

2. Cefalosporinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce Ia



kde

R^A znamená atom vodíku, acetoxymethyl, skupinu obecného vzorce $CH_2O.CO.NHR^{3A}$, kde R^{3A} je atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 3 atomy halogenu, skupina obecného vzorce CH_2OR^4 , kde R^4 má svrchu uvedený význam, nebo pyridiniummethylovou, 3-karbamoylpyridiniummethylovou nebo 4-karbamoylpyridiniummethylovou skupinu a

R^{1A} znamená karboxylovou skupinu nebo v případě, že R^A znamená pyridiniummethyl, 3-karbamoylpyridiniummethyl nebo 4-karbamoylpyridiniummethyl také skupinu COO^- ,

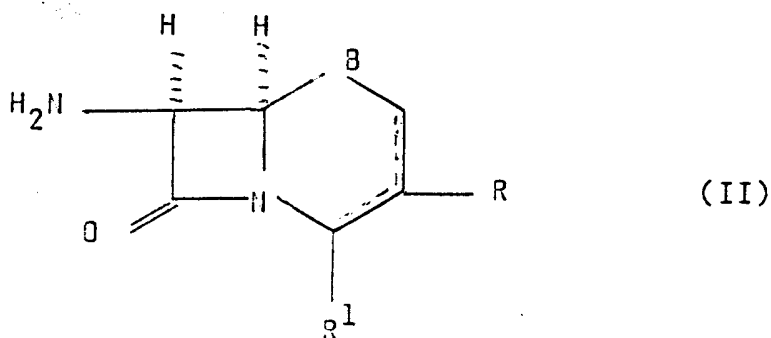
jakož i netoxické soli těchto sloučenin a jejich netoxické, metabolicky labilní estery.

3. Deriváty podle nároku 2, v nichž R^A znamená pyridiniummethyl, 3-karbamoylpyridiniummethyl nebo 4-karbamoylpyridiniummethyl a R^{1A} má význam, uvedený v nároku 2.

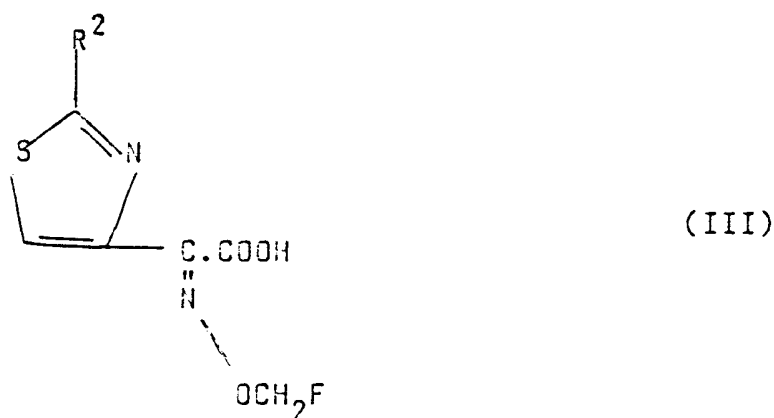
4. Farmaceutický prostředek s antibiotickým účinkem, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje alespoň jeden cefalosporinový derivát obecného vzorce IA podle nároku 2 spolu s farmaceutickým nosičem nebo pomocnou látkou.

5. Způsob výroby cefalosporinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se

A) acyluje sloučenina obecného vzorce II



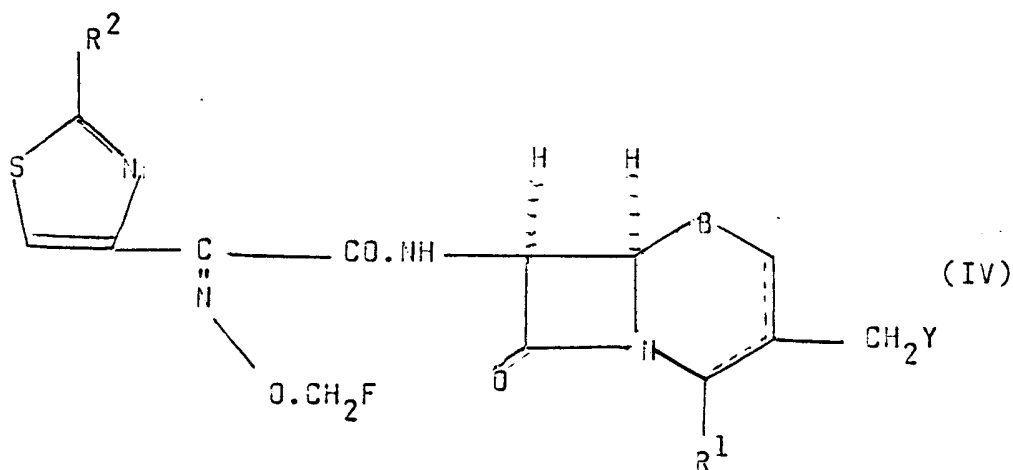
kde R , R^1 , B a přerušovaná čára mají význam, uvedený v nároku 1, popřípadě ve formě soli, například betainu nebo adiční soli s kyselinou, jejíž anion je odvozen například od anorganické kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, dusičné nebo fosforečné nebo od organické kyseliny, jako kyseliny methansulfonové nebo *p*-toluensulfonové, nebo ve formě *N*-silylového derivátu, působením kyseliny obecného vzorce III



kde R^2 má význam, uvedený v nároku 1,

nebo působením soli této kyseliny nebo jejího acylačního derivátu, nebo se

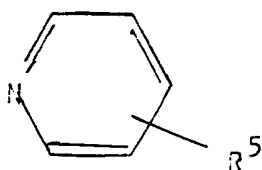
- B) při výrobě sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CH_2X , v níž X znamená pyridiniovou, 3-karbamoylpyridiniovou nebo 4-karbamoylpyridiniovou skupinu uvede do reakce sloučeniny obecného vzorce



kde R^1 , R^2 , B a přerušovaná čára mají význam, uvedený v nároku 1 a

Y znamená snadno nahraditelný zbytek nukleofilu, například acetoxyskupinu, dichloracetoxyskupinu nebo atom chloru, bromu nebo jodu,

nebo sůl této sloučeniny, s pyridinovým derivátem obecného vzorce V



kde

R⁵ znamená atom vodíku, 3-karbamoylovou skupinu nebo 4-karbamoylovou skupinu, nebo se

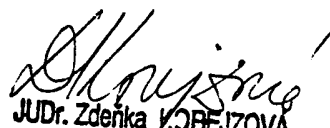
- C) při výrobě derivátu obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{X}$, kde X znamená acetoxykupinu nebo skupinu $-\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{NHR}^3$, kde R³ má význam, uvedený v nároku 1 uvede do reakce sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená hydroxymethylovou skupinu nebo její sůl uvede do reakce s acylačním činidlem k převedení této hydroxyskupiny na acetoxykupinu nebo na skupinu $-\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{NHR}^3$ ve svrchu uvedeném významu, nebo se
- D) při výrobě derivátu obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{X}$, kde X znamená skupinu OR^4 ve svrchu uvedeném významu uvede do reakce sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená hydroxymethyl, s etherifikačním činidlem k převedení hydroxymethylové skupiny na skupinu CH_2OR^4 , v níž R⁴ má význam, uvedený v nároku 1, nebo se
- E) při výrobě sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{X}$, kde X znamená hydroxyskupinu, deacetyluje v poloze 3 sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{X}$, kde X znamená acetoxykupinu nebo sůl této sloučeniny,

načež se popřípadě výsledný produkt podrobí kterékoliv z následujících reakcí v jakémkoliv pořadí:

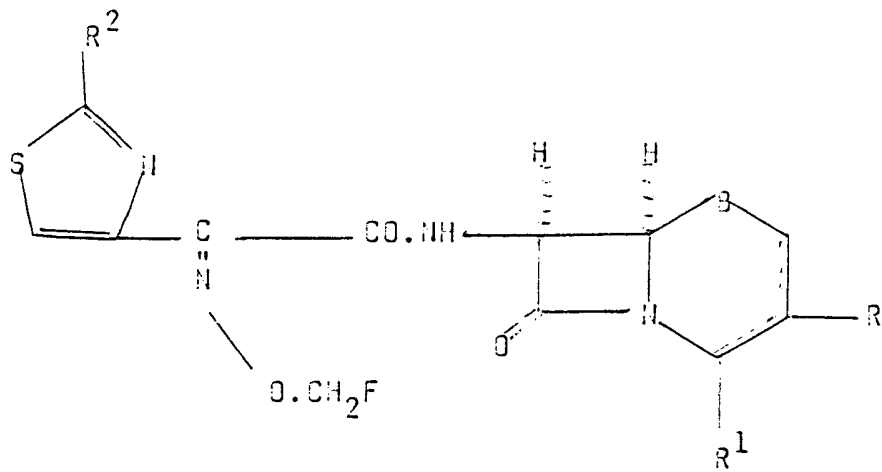
- i) přeměna získaného Δ^2 -isomeru na požadovaný Δ^3 -isomer,
- ii) redukce derivátu, v němž B znamená skupinu -SO- na derivát, v němž B znamená -S-,
- iii) přeměna karboxylové skupiny na metoxickou, metabolicky labilní esterovou funkci,
- iv) tvorba netoxické soli a
- v) odstranění jakékoliv ochranné skupiny na karboxylové skupině a/nebo ochranné skupiny na atomu dusíku.

6. Deriváty obecného vzorce I, podle nároku 1 pro použití k výrobě farmaceutických prostředků s antibiotickým účinkem.

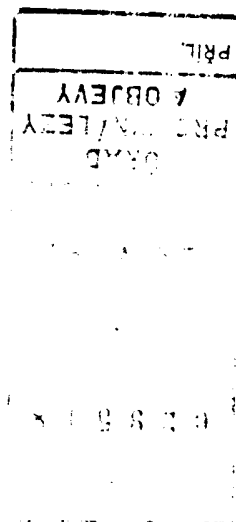
Zastupuje:


JUDr. Zdeňka KREJZOVÁ
advokátka

Anotace PV 4032-91 I , vzorec (I)



(I)



Handwritten signature or initials