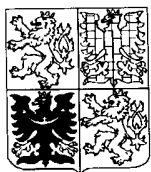


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 21.11.1990

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 21.11.1989 31.10.1990

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1989/439767 1990/603872

(33) Země priority: US US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 16.08.2000
(Věstník č. 8/2000)

(21) Číslo dokumentu:

1990 -5772

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 501/59

C 07 D 505/16

C 07 D 463/16

C 07 D 501/04

C 07 D 505/06

C 07 D 463/06

C 07 D 501/22

(71) Přihlašovatel:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, New York,
NY, US;

(72) Původce:

Baker Stephen Richard, Civero, NY, US;
Sapino Chester, East Syracuse, NY, US;
Roth Gregory Paul, East Syracuse, NY, US;

(74) Zástupce:

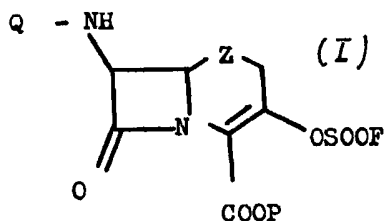
Kalenský Petr dr., Žitná 25, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**3-/Fluorsulfonyl/oxy substituovaný cefem,
oxacefem a karbacefem a způsob jejich přípravy**

(57) Anotace:

3-Fluorsulfonyloxycef-3-emy mající chráněnou aminoskupinu nebo acylaminoskupinu v poloze 7 se podrobují vytvoření vazby uhlík-uhlík v poloze 3 kopulační reakcí katalyzovanou katalyzátorem na bázi palladia se substituovanými organociničitany. Způsob je vhodný pro přípravu cefprozilu.

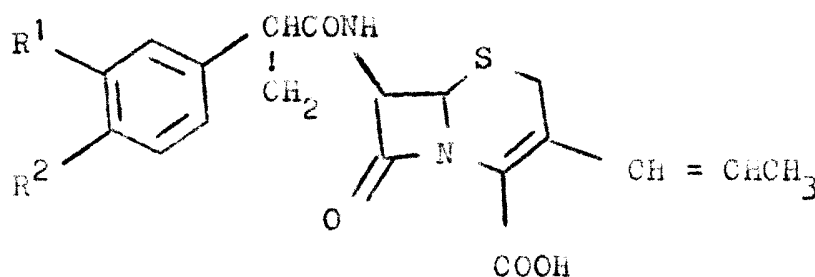


3-(Fluorsulfonyl)oxy substituovaný cefem, oxacefem a karbacefem a způsob jejich přípravy

Příláška vynálezu navazuje na americkou přihlášku vynálezu číslo 439767, podanou 21. listopadu 1989.

Vynález se týká způsobu přípravy sloučenin cefemu, karba-/dethia/cefemu a oxa/dethia/cefemu a 3-/fluorsulfonyl/oxy substituovaného cefemu, oxacefemu a karbacefemu, používaných při tomto způsobu.

Hoshi a kol. v americkém patentovém spise číslo 4 520022 28. května 1985/ popisuje cefalosporinová antibiotika mající v poloze 3 1-propenylovou skupinu následujícího obecného vzorce



kde znamená

R^1 a R^2 vždy atom vodíku, hydroxylovou skupinu, methoxyskupinu nebo atom chloru.

1-propenylová skupina ve sloučeninách, které popsal Hoshi a kol., je s výhodou v Z konfiguraci, jelikož má tato konfigu-

race zvýšené antibakteriální působení ve srovnání s E konfigura-
rací. Tyto sloučeniny se připravují reakcí 3-halogenmethyl-
cefalosporinu s triarylfosfinem; touto reakcí vzniká fosfora-
nylový meziprodukt, který se pak zpracovává aldehydem za vzni-
ku propenylové nebo substituované propenylové skupiny.

Shore popsaným způsobem se získá směs cis/Z/ isomeru a
trans/E/ isomeru, která vyžaduje nákladný způsob oddělování
nebo úpravy technologických podmínek přípravy k získání žáda-
ného, antibakteriálního účinnějšího cis/Z/ isomeru. Celko-
vý výtěžek žádaného cis/Z/-isomeru, se zřetelem na výchozí
materiál, je tak snížen o množství vzniklého trans/E/ iso-
meru.

Nověji bylo využito palladiem katalyzovaného kopulační-
ho způsobu pro přípravu alkenyem v poloze 3 substituovaného
cefalosporinového jádra, aby se předcházelo vytváření nežá-
doucího isomeru a aby se zlepšily výtěžky. Allylická kopula-
ce 3-halogenmethylcefenu s vinylovými ciničitaný v přítomno s-
ti sloučeniny palladia Pd/C/, kovových halogenidů a tris-/2-
furyl/fosfinu vede k produkci nových cefalosporinů /S.R. Ba-
ker a kol., americký patentový spis číslo 4 847373, 11. 7.
1989/. Způsob W.J. Scotta a kol., J. Amer. Chem. Soc., 106,
4630 až 4632 /1984/ pro Pd/C/ sloučeninou/LiCl katalyzovanou
kopulací cyklohexenyltrifletátu s vinyl tributylciničitanem
byl přizpůsoben k reakci 3-trifloxycef-3-emu s /Z/-1-prope-
nyltributylciničitanem za vzniku různých 3-/Z/-1-propenyl/-
cef-3-emu /S.R. Baker a kol., americký patentový spis číslo
4 870168, 26, září 1989/.

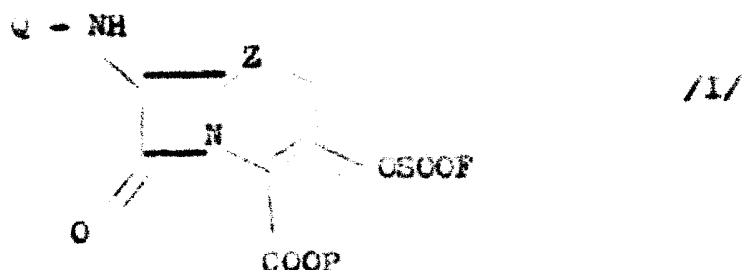
další výzkum reakce a optimalizace reakčních podmínek pro palladiem katalyzovanou kopulací vinyltriflátů s vinylcinitenů popisuje Scott a Stille v článku v časopise J. Amer. Chem. Soc., 109, 3033 až 3040 /1986/ a Stille a Groh v časopise J. Amer. Chem. Soc., 109, str. 813 až 817 /1987/.

Kopulaci 3-trifloxycef-3-emu s organickým tributylcinitenovým činidlem v přítomnosti sloučeniny palladia vzorce



bez pomoci fosfinového činidla nebo chloridu lithného, potřebného podle způsobu, který popsal W.J. Scott a kol. /viz shora uvedenou citaci/, popisuje G.C. Cook a H.H. McDonald III na sjezdu 196 American Chemical Society National Meeting, Los Angeles, CA září 25 - 30, 1988, Division of Organic Chemistry, Abstract číslo 32.

Vynález se týká nových 3-/fluorsulfonyl/oxy substituo-
vaných cefemů, oxacefemů a karbacefemů obecného vzorce I



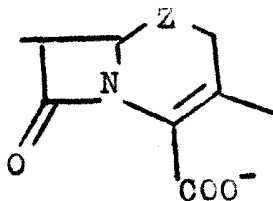
kde znamená

- Z atom síry nebo kyslíku, sulfoxidovou skupinu, sulfonovou skupinu nebo methylenovou skupinu,
- Q atom vodíku nebo aminovou chránicí skupinu, běžně používanou při přípravě cefalosporinu, nebo acylovou skupinu známého 7-acylaminocefalosporinového antibiotika a

P atom vodíku, karboxylovou chránicí skupinu, běžně používanou při přípravě cefalosporinu, kation nebo fyziologicky hydrolyzovatelnou esterovou skupinu.

Vynález se také týká způsobu přípravy cefemů, oxacefemů, a karbacefemů, majících v poloze 3 cefemového jádra alkenylovou skupinu, alkynylovou skupinu, arylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu. Při způsobu podle vynálezu se nechává reagovat 3-sulfonyloxysubstituovaný cefem, oxacefem nebo karbacefem s organociničitou sloučeninou v přítomnosti Pd/II/ nebo Pd/O/ jakožto katalyzátoru; 3-sulfonyloxyskupina je vybrána ze souboru zahrnujícího fluorsulfonyloxyskupinu, 4-nitrobenzensulfonyloxyskupinu a 4-brombenzensulfonyloxyskupinu. Způsob podle vynálezu představuje zlepšení způsobu popsaného v americkém patentovém spise číslo 4 870168 v tom, že se nákladné činidlo reakční, 3-trifloxycef-3-em, nahrazuje poměrně levným reakčním činidlem podle vynálezu.

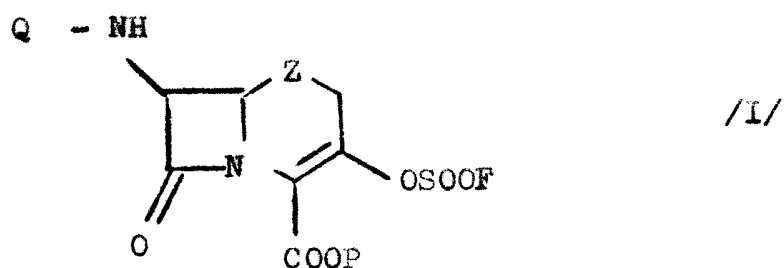
Pokud není jinak uvedeno, rozumí se zde výrazem "alkyl", "alkenyl", "alkynyl", "alkadienyl" a podobnými výrazy vždy skupiny s přímým nebo s rozvětveným uhlíkovým řetězcem. Sloučeniny, obsahující fragment vzorce



se označují jako "cefem", pokud Z znamená atom síry a "oxacefem", pokud Z znamená atom kyslíku a jakožto "karbacefem",

pokud Z znamená methylenovou skupinu. Různé asymetrické atomy uhlíku azabicyklojádřevého systému mají tutéž stereochemickou konfiguraci jako cefalosporinová antibiotika v současné době široce používaná v lékařství, přičemž se tato konfigurace vztahuje k fermentačnímu produktu cefalosporinu C.

Předmětem vynálezu je tedy 3-/fluorsulfonyl/oxy skubstituovaný cefem, oxacefem a karbacefem obecného vzorce I



kde znamená

Z atom síry nebo kyslíku, sulfoxidovou skupinu $-\text{SO}-$, sulfonovou skupinu $-\text{SO}_2-$ nebo methylenovou skupinu $-\text{CH}_2-$,

Q atom vodíku, aminovou chránicí skupinu běžně používanou při přepravě cefalosporinu nebo acylovou skupinu známou u 7-acylaminocefalosporinových antibiotik a

P atom vodíku, karboxylovou chránicí skupinu, běžně používanou při přípravě cefalosporinu, kation nebo fyziologicky hydrolyzovatelnou esterovou skupinu.

"Karboxylovou chránicí skupinou" může být jakákoliv skupina, ochotně nahrazující vodík za podmínek, které neovlivňují jiné funkční skupiny v molekule. Takové skupiny a podmínky k jejich nahrazování, jsou popsány v publikaci

"Protective Groups in Organic Synthesis" /^{chránicí} skupiny v organické syntéze/ Theodor W. Greene, John Wiley and Sons, New York 1981, kapitola 5, str. 151 až 192. Jakožto ^{chránicí} karboxylové skupiny, používané při syntéze cefalosporinu, se příkladně uvádějí: popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina, jako je skupina methylová, ethylová, trichlormethylová, trichlorethylová, terciární butylová, methoxymethylová, methoxyethylová, acetoxymethylová, acetoxyethylová a methansulfonylmethylová skupina; popřípadě substituovaná aralkylová skupina, jako je například skupina difenylmethylová, tritylová, monomethoxytritylová, benzylová, 4-methoxybenzylová a 4-nitrobenzylová; silylové skupiny, jako je například skupina trimethylsilylová a terc.-butylmethylsilylová skupina a nižší alkenylová skupina, jako je například vinylová a allylová skupina; a arylová skupina, jako je například fenylová a totylová skupina. Uvedené příkladné skupiny nejsou míněny jako nějaké omezení.

"Kationem" se zde míní příkladně alkalický kov, jako je například sodík, lithiium a draslík; kovy alkalických zemin, jako je například vápník a hořčík; amonium a alkylamonium, například trimethylamⁿid a triethylamin; rovněž tyto uvedené kationy nejsou míněny jako nějaké omezení.

"Fysiologicky hydrolyzovatelné estery" zahrnují nižší alkoxykarbonyloxyalkylovou skupinu, například ethoxykarbonyloxyethylovou skupinu; nižší alkylkarbonyloxyalkylovou skupinu, například acetoxymethylovou a pivaloyloxymethylovou skupinu;

a /2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl/methylovou skupinu, například /4-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-5-yl/methylovou skupinu; příkladně zde uváděné skupiny nejsou však míněny jako nějaké omezení.

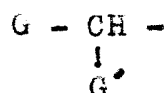
"Aminochránící skupinou" se míní soubor skupin běžně používaných při syntezě cefalosporinu. Příkladně se uvádějí: nižší alkanoylová skupina nebo substituovaná nižší alkanoylová skupina, například skupina formylová, acetylová, chloracetalová a trifluoracetylová skupina; aroylová nebo substituovaná aroylová skupina, například skupina benzoylová, 4-methoxybenzoylová a 4-nitrobenzoylová skupina; aralkylová nebo substituovaná aralkylová skupina, a aralkylidenová nebo substituovaná aralkylidenová skupina, například skupina benzylová, difenylmethylová, tritylová, nitrobenzylová, methoxybenzylová a benzylylidenová skupina; halogenovaná alkylová skupina, například skupina trichlormethylová, trichlorethylová a trifluormethylová skupina; skupina alkoxykarbonylová nebo substituovaná alkoxykarbonylová skupina, například skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, terc.-butoxykarbonylová, ²cyklohexyloxykarbonylová a trichlorethoxykarbonylová skupina; skupina aralkoxykarbonylová nebo substituovaná aralkoxykarbonylová, například skupina benzyloxykarbonylová, methoxybenzyloxykarbonylová a nitrobenzyloxykarbonylová; nesubstituovaná nebo substituovaná trialkylsilyloxykarbonylová skupina nebo triarylsilyloxykarbonylová skupina; a trialkylsilylová nebo triarylsilylová skupina, například skupina trimethylsilylová a terc.-butyldimethylsilylová skupina. Tyto

příkladně uváděné skupiny nejsou míněny jako nějaké omezení. Aminochránící skupiny jsou také popsány ve shora uvedené publikaci Greene od str. 218.

"acylovou skupinou známého 7-acylaminocefalosporinového antibiotika" se míní substituent na 7-aminoskupině známého cefalosporinového antibiotika a tato skupina může mít obecný vzorec



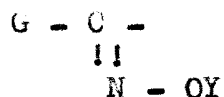
kde znamená R příkladně, nikoliv však výhradně a/ skupinu obecného vzorce



kde znamená G

G substituovanou nebo nesubstituovanou skupinu arylovou, heterocyklickou nebo cyklohexadienylovou, například skupinu fenylovou, thienylovou, thiazolylovou, thiadiazolylovou, imidazolylovou, pyridylovou, tetrazolylovou, 1,4-cyklohexadienylovou a furylovou skupinu, přičemž substituenty těchto skupin může být jedna až tři stejné nebo různé skupiny ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkoxyaminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, alkanoyloxyskupinu, karboxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu a alkoxykarbonylovou skupinu, G' atom vodíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, alkanoylaminoskupinu, alkanoyloxyskupinu, karboxyskupinu a sulfoskupinu,

b/ skupinu obecného vzorce



kde G má shora uvedený význam a kde znamená

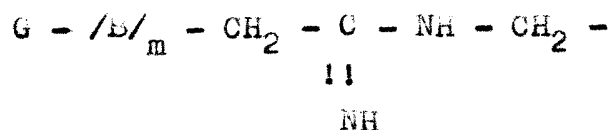
Y atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku
nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku

c/ skupinu obecného vzorce



kde G má shora uvedený význam a kde znamená B atomy kyslíku nebo atom síry a

d/ skupinu obecného vzorce



kde G a B mají shora uvedený význam a kde m znamená 0 nebo 1.

Jakožto některé specifické "acylové skupiny známého 7-acylaminocefalosporinového antibiotika" se uvádějí skupina 2-amino-2-fenylacetylová, 2-amino-4-/4-hydroxy/fenylacetylová, 2-thienylacetylová, fenylacetylová, 2-hydroxy-2-fenylacetylová, 2-acetoxy-2-fenylacetylová, 1-tetrazolylacetylová, /72-amino-4-thiazolyl//methoxyimino/_7acetylová, fenoxycetylová a /72-furanyl//methoxyimino/_7acetylová skupina.

znova se však připomíná, že všechny shora uvedené skupiny jsou míněny toliko příkladně a neznamenaají žádná omezení rozsahu vynálezu.

Jakožto výhodné se uvádějí sloučeniny obecného vzorce I, kde Z znamená atom síry a ostatní symboly mají shora uvedený význam. Jinými výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde Z znamená methylenovou skupinu a ostatní symboly mají shora uvedený význam.

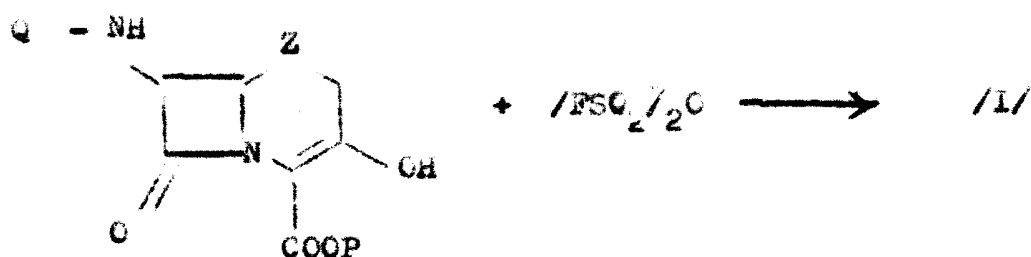
Jinými výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce II, kde 1 znamená amin chránicí skupinu. Především je výhodné, aby takovou skupinou byla skupina terc.-butoxykarbonylová nebo benzyloxykarbonylová.

Jinou výhodnou je sloučenina obecného vzorce I, kde znamená Q skupinu 2-amino-2-fenylacetylovou, 2-amino-2-/4-hydroxy/fenylacetylovou, 2-thienylacetylovou, fenylacetylovou, 2-hydroxy-2-fenylacetylovou, 2-acetoxy-2-fenylacetylovou, 1-tetrazolylacetylovou, $\left[\text{2-amino-4-thiazolyl} / \text{methoxyimino} \right]$ acetylovou, $\left[\text{2-furanlyl} / \text{methoxyimino} / \text{acetylovou} \right]$ nebo fenoxycetylovou. Nejvýhodněji znamená Q skupinu 2-amino-2-fenylacetylovou, 2-amino-2-/4-hydroxy/fenylacetylovou, fenylacetylovou a fenoxycetylovou.

Jinými výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená P karboxylovou chránicí skupinu, vybranou ze souboru zahrnujícího skupinu terc.-butylovou, benzylovou, difenylmethylovou, tritylovou, 4-nitrobenzylovou a 4-methoxybenzylovou. Výhodně znamená P skupinu ze souboru zahrnujícího skupinu terc.-butylovou, difenylmethylovou a 4-methoxybenzylovou.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly

mají shora uvedený význam, se připravují acylací odpovídajících 3-hydroxysubstituovaných sloučenin obecného vzorce II, s výhodou sloučenin obecného vzorce II, jejichž 4-karboxylová skupina je chráněna snadno odstranitelnou blokovací skupinou, se vhodným sulfonylačním činidlem, například fluorsulfonovou kyselinou nebo výhodněji anhydridem fluorsulfonové kyseliny. Typický způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I znázorňuje následující rovnice



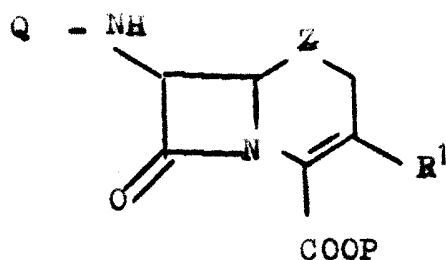
Anhydrid fluorsulfonové kyseliny se nechává reagovat s výchozí látkou obecného vzorce II za podmínek, které jsou o sobě známy pro přípravu enolesterů s anhydridovým činidlem. Jsou to podobné podmínky, jakých se používá při přípravě triftenolesterů podle amerického patentového spisu číslo 4 870 168.

Reakce se provádí přidáváním alespoň ekvivalentního množství s výhodou nadbytku, např. 10 až 100 % /molárně ekvivalentního/ se zřetelem na reagenční složku obecného vzorce I, anhydridu do roztoku reakční složky obecného vzorce II v inertním organickém rozpouštědle, jako je například methylenchlorid. Používá se zásady, jako stericky bráněného terciárního aminu /například diisopropylethylaminu/ v přibližně ekvimolárním množství se zřetelem na používaný anhydrid. Reakce se provádí při teplotě 0 až 78 °C a s výhodou v inertní atmosféře.

Výchozí látky obecného vzorce II se připravují o sobě známými způsoby. Například 3-hydroxycefem /obecného vzorce II, kde Z znamená atom síry/ se může připravovat způsobem popsaným v americkém patentovém spise číslo 3 085737; 3-hydroxy-1-oxacefem /obecného vzorce II, kde Z znamená atom kyslíku/ se může připravovat způsobem, popsaným v evropském patentovém spise číslo 133670; a 3-hydroxy-1-karbacefem /obecného vzorce II, kde Z znamená methylenovou skupinu/ se může připravovat způsobem, popsaným v evropském patentovém spise číslo 211540.

3-/Fluorsulfonyl/oxy substituované cefemy, oxacefemy a karbacefemy jsou užitečnými meziprodukty pro přípravu sloučenin obecného vzorce III.

Vynález se také týká způsobu přípravy cefemů, oxacefemů a karbacefemů obecného vzorce III



/III/

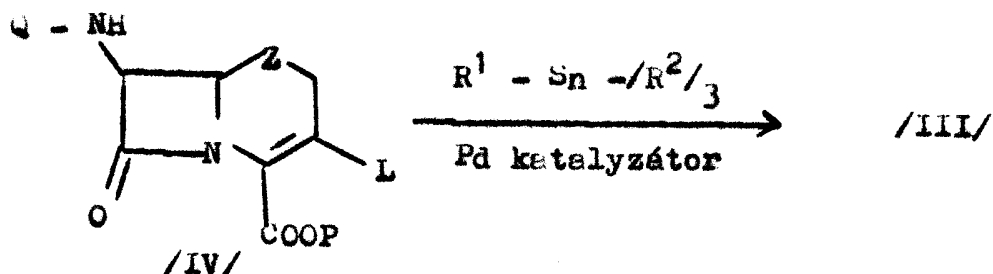
kde Q, P a Z mají shora uvedený význam a kde znamená R^1 skupinu ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkynylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkedienylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, arylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku, substituovanou arylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku,

heterocyklickou skupinu a substituovanou heterocyklickou skupinu, přičemž substituovaná arylovou nebo substituovaná heterocyklická skupina mají jeden až tři substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, atom halogenu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nitroskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a kyanoskupinu.

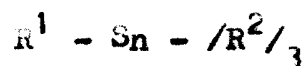
Važkožto příklady heterocyklické skupiny se uvádějí pyridylová, imidazolylová, thiazolylová, furylová, pyrrolylová, thienylová a isoxazolylová skupina.

Způsob podle vynálezu je obzvláště vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce III, kde znamená R^1 atom vodíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkynylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku; obzvláště s výhodou znamená R^1 alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku. Způsob podle vynálezu je obzvláště vhodný pro přípravu cefprozilu, to je 7 (3) -[D-2-amino-2-/4-hydroxyfenyl/acetamido-7-3-[Z/-1-propen-1-yl-7cef-3-am-4-karboxylové kyseliny.

Sloučeniny obecného vzorce III se připravují ze sloučeniny obecného vzorce IV podle následujícího schéma:



kde Q, Z a P mají shora uvedený význam a kde znamená L fluorsulfonyloxyskupinu, 4-nitrobenzensulfonyloxyskupinu, a 4-brombenzensulfonyloxyskupinu. Sloučenina obecného vzorce IV se nechává reagovat s organociničitanem obecného vzorce



kde R^1 má shora uvedený význam a kde znamená R^2 organickou skupinu, o níž je známo, že je vhodná pro použití v organociničitých kopulačních procesech, například R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například butylovou skupinu; reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle a v přítomnosti 1 až 10 molových procent Pd/II/ nebo Pd/O/ katalyzátoru.

3-/Fluorsulfonyl/oxy skubstituované výchozí látky pro shora uvedenou reakci se připravují, jak shora popsáno. Jakožto výchozí látky používané 3-/4-nitrobenzensulfonyl/oxy_7cefem a 3-/4-brombenzen/sulfonyl/oxy_7cefem se připravují modifikovaným způsobem podle amerického patentového spisu číslo 3 985737, 12.10.1976; odpovídající oxacefem^{ové} a karbacefemové deriváty se mohou připravovat analogicky.

Při způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce III

se volí aprotické organické rozpouštědlo, ve kterém je katalyzátor na bázi sloučeniny palladia a 3-sulfonyloxysloučenina obecného vzorce IV, rozpustná. Používá se molově 1 až 10 % palladiového katalyzátoru, vztaženo na sloučeninu obecného vzorce IV. Pro substráty obecného vzorce IV, méně reaktivní povahy, se používá většího množství katalyzátoru v rámci uvedeného rozsahu. Organociničitá sloučenina se substituentem R^1 , katalyzátor na bázi sloučeniny palladia a 3-sulfonyloxysubstituovaná reakční složka obecného vzorce IV se uvádějí jednoduše do styku, rozpustí se nebo se suspendují v aprotickém organickém rozpouštědle. Reakce probíhá spontánně při teplotě místnosti a je ukončena v průběhu několika minut, zpravidla v průběhu 10 až 60 minut. Delší reakční doby, například 2 až 3 dnů se může použít za zvláště komplikovaných experimentálních podmínek. V provozním měřítku se reakce provádí s výhodou po dobu 1 až 4 hodin. Příslušná reakční doba pro každý jednotlivý případ přípravy a pro zvolené připravované množství se zjišťuje zkouškou reakční směsi se zřetelem na zánik výchozí látky obecného vzorce IV nebo se zřetelem na maximální produkci produktu. Pro takové zjištění je vhodná chromatografie ve vrstvě, vysoce účinná kapalná chromatografie, nukleární magnetická resonance nebo spektrofotometrie.

Palladium katalyzuje kopulaci 3-sulfonyloxysubstituovaného cefemu, oxacefemu nebo karbacefemu s organickým ciničitanem způsobem podle vynálezu; reakce se s výhodou provádí bez pomoci přidaného fosfinového ligandu nebo kovového halogenidu. Vakkoliv se fosfinový ligand, jako například

trifenylfosfin, a kovový halogenid, jako například chlorid zinečnatý, mohou přidávat do reakčního prostředí, jejich přítomnost nijak nepřispívá k výtěžku kopulační reakce.

Při způsobu podle vynálezu se jako výchozí látky obecného vzorce IV s výhodou používá sloučeniny s 3-/fluorsulfonyl/-oxy substituentem. Skupinou R^2 organociničité sloučeniny může být skupina ethylová, n-propylová, n-butylová, n-pentyllová, n-hexylová a podobná skupina.

Sloučeninou na bázi palladia jakožto katalyzátorem může být sloučenina buď Pd/II/ nebo Pd/O/ typu. Jakožto příklady vhodného Pd/II/ katalyzátoru se uvádějí palladiumacetát, palladiumchlorid, palladium bromid, palladiumjodid, bis-/acetonitril/palladiumdichlorid, bis-/fenylacetonitril/palladiumdichlorid, palladiumnitrát, palladiumacetoacetát, palladiumsulfát a palladiumoxid. Jakožto příklady vhodných Pd/O/ katalyzátorových sloučenin se uvádějí bis/dibenzylidenaceton/-palladium, tris/dibenzylidenaceton/dipalladium, a tetrakis-/trifenylfosfin/palladium. Výhodnými palladiovými katalyzátory jsou palladium/II/acetát a tris/dibenzylidenaceton/-dipalladium/O/.

Aprotické rozpouštědlo, používané při způsobu podle vynálezu, se volí ze souboru zahrnujícího 1-methyl-2-pyrrolidinon, tetrahydrofuran, acetonitril, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, ethery, jako je glyme, diglyme, a dioxan, hexamethylfosforamid, aceton, nitromethan a nitrobenzen a halogenované uhlovodíky jako je methylenchlorid. Jakožto

výhodná rozpouštědla se uvádějí 1-methyl-2-pyrrolidon, tetrahydrofuran, acetonitril, dimethylsulfoxid, methylenchlorid a dimethylformamid. Nejvýhodněji se používá methylenchlorid a 1-methyl-2-pyrrolidinon. Může se také používat směsí rozpouštědel.

Při výhodném provádění způsobu podle vynálezu je 3-sulfonyloxycefemem 3- $\text{[fluorsulfenyl/oxy]}$ 7cefem, organickým ciničitanem je R^1 -tributylciničitan, kde R^1 znamená alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, palladiovým katalyzátorem je acetát palladnatý nebo tris/dibenzylideneceton/palladium/0/ a kopulační reakce se provádí v 1-methyl-2-pyrrolidinonu nebo v methylenchloridu bez přidávání fosfinu a kovových halogenidů jakožto ligandů.

Způsob podle vynálezu, zahrnuje ^{ící}palladiem katalyzovanou kopulační reakcí 3-sulfonyloxycefemu s organickým ciničitanem, je obzvláště vhodný pro přípravu cefprozilu. Výchozí ciničitan, 2-1-propenyl-trialkylciničitan, pro přípravu cefprozilu, se může získat z cis-1-brompropenu a a byl vyvinut účinný způsob přípravy isomerně čistého /více než 99%/ cis-1-brompropenu a tento způsob je dále popsán.

Příprava cis-1-brompropenu: Do baňky o obsahu 500 ml, vybavené hrdlem zavedeným míchadlem, teploměrem a dávkovací nálevkou, se zavede krotonová kyselina /51,68 g, 0,6 mol/ /Aldrich/ a 320 ml heptanu. Získaná směs se uvede na reakční teplotu 30 °C /zahříváním na vodní lázni/ v prostředí čistého dusí-

ku. Pak se 34,4 ml /0,03 mol/ /1,05 ekv./ bromu /Fisher/ přidá po kapkách v průběhu přibližně 45 minut za udržování reakční teploty 30 °C /v lázni studené vody/. Za 4 až 5 minut po ukončeném přidávání ^{začne} ~~krystalizovat~~ ^{ovat} produkt, erythro-2,3-dibrommásečná kyselina. Lázeň studené vody zajišťuje udržení reakční teploty přibližně 34 °C. Teplota směsi se nechá klesnout na teplotu místnosti a směs se míchá po dobu dalších 16 hodin. Pak se směs chladí v lázni ledové vody po dobu 30 minut. Bezbarvé krystaly se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se heptanem /2 x 75 ml/ a vysuší se ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti, čímž se získá 130 g /80 % teorie/ erythro-2,3-dibrommásečné kyseliny o teplotě tání 87 až 89 °C.

Článek o obsahu dvou litrů, vybavená hrdlem zavedeným míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem s probublávácem s minerálním olejem, upevněným na horním konci zpětného chladiče, se naplní 517,5 ml /5,71 mol, 4,13 ekv./ 99% triethylaminu /Aldrich/. Za intenzivního míchání se veškerých 221,33 g /0,90 mol/ erythro-2,3-dibrommásečné kyseliny přidá v deseti podílech v pětiminutových intervalech. V průběhu tohoto přidávání, dochází k vývoji plynu /bublání/ a reakce je exotermní, teplota stoupne na 40 °C. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5,4 hodin, načež se míchá za zahřívání na teplotu 40 °C po dobu dalších 3,5 hodin /ukončení vývoje plynu/. Směs se pak ochladí na teplotu místnosti a přidá se 321 ml vody. Pevné podíly se spláchnou do vody a nechají se v ní rozpustit. Pak se přidá 230 ml koncentrovaného roztoku chlorovodíku /Fisher/ a reakční teplota se udržuje na 0 °C.

Oddělením spodní fáze v dělicí nálevce se získá 82,15 g /75 %/ surového cis-1-brompropenu. Vodná fáze se uchová k získání triethylaminu.

Surový produkt se promyje ekvivalentním objemem nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a destiluje se za tlaku okolí, čímž se získá isomerně čistý cis-1-brompropen jakožto bezbarvá kapalina o teplotě varu 59 až 60 °C.

Kyselá vodná fáze se ochladí na teplotu 0 až 5 °C a přidá se 750 ml 25% vodného roztoku hydroxidu sodného po kapkách za dobrého míchání. Oddělením horní fáze v dělicí nálevce se ve kvantitativním výtěžku získá triethylamin.

Produkty obecného vzorce III, kde Q znamená karboxycylovou skupinu známého 7-acylaminocefalosporinového antibiotika, jsou jako takové antibiotickými sloučeninami, vhodnými pro ošetřování infekcí, způsobených bakteriemi a jinými citlivými mikroorganismy. Antibiotické produkty nejsou však předmětem vynálezu, jelikož je vynález zaměřen na meziprodukty a na způsob jejich výroby.

Produkty obecného vzorce III, kde Q znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu, jsou meziprodukty pro přípravu shora uvedených antibiotických sloučenin obecného vzorce III acylací nebo deprotekcí a acylací, jak je pracovníkům v oboru známo.

Následující příklady praktického provedení objasňují způsob přípravy různých 3-R¹ substituovaných cef-3-emů

obecného vzorce III způsobem podle vynálezu z odpovídajících 3-sulfonyloxycef-3-emů, shora uvedených. Tyto objasňující příklady nejsou však míněny jako jakékoliv omezení vynálezu.

Příklad 1

Difenylmethyl-7-fenoxycetamido-3-//4-nitrofenylsulfonyloxy-7-3-cefem-4-karboxylát

Roztok 0,516 g /0,001 mol/ difenylmethyl-7-fenoxycetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu v 5 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na teplotu 0 °C v prostředí dusíku. Pak se přidá 0,40 g /0,001 mol/ hydroxidu sodného /60% v minerálním oleji/, což vede k vývoji vodíku. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 5 minut a přidá se 0,221 g /0,001 mol/ 4-nitrobenzensulfonylchloridu. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny a pak při teplotě místnosti po dobu 19 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a nahradí se 30 ml ethylacetátu. Tento roztok se promyje /3 x/ vodou, organická fáze se zkoncentruje ve vakuu za vzniku pěnového zbytku. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu, čímž se získá 0,5 g /71 % teorie/ žádané sloučeniny.

Analytické hodnoty:

¹H-NMR /CDCl₃, 360 MHz/: δ 8,15 /d, 2H/, 7,7 /d, 2H/, 7,4 - 6,9 /m, 16H/, 6,72 /s, 1H/, 5,95 /dd, 1H/, 5,3 /d, 1H/, 4,95 /s, 2H/ 3,9 /d, 1H/, 3,28 /d, 1H/.

Příklad 2

Difenylmethyl-7-fenoxyacetamido-3-/Z-1-propenyl/-3-cefem-4-karboxylát

Do směsi 1,75 g /0,0025 mol/ produktu, připraveného způsobem podle příkladu 1, ~~směsi~~ přidá 1,03 g /0,003125 mol/ Z-1-propenyl-tri-n-butylcinitanu a 0,06 g /0,00025 mol/ 4-nitrobenzensulfonylchloridu v 17,5 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu v prostředí dusíku, při teplotě místnosti se přidá 0,06 g /0,00025 mol/ acetátu pallepnatého. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 19 hodin. Reakční roztok se zředí 125 ml ethylacetátu a organická fáze se promyje /3 krát/ vodou. Ethylacetátový roztok se zpracuje uhlím a uhlí se pak odfiltruje vrstvou celitu. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se přefiltruje vrstvou silikagelu s 50% směsí ethylacetát/n-hexan. Surový produkt se překrystaluje z 2-propanolu, čímž se získá 1,031 g /76 % teorie/ žádaného produktu.

Analytické hodnoty:

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 , 360 MHz/: δ 7,4 - 6,8 /m, 17H/, 6,1 /br d, 1H/, 5,85 /dd, 1H/, 5,55 /m, 1H/, 5,05 /d, 1H/, 4,58 /s, 2H/, 3,43 /d, 1H/, 3,25 /d, 1H/.

Příklad 3

Difenylmethyl-7-fenoxyacetamido-3-/E-1-fluorsulfonyl/oxy-7-3-cefem-4-karboxylát

Roztok difenylmethyl-7-fenoxycetamid-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu /2,0 g, 3,4 mmol/ v dichlormethanu /20 ml/ se ochladí na teplotu -78°C v prostředí inertní atmosféry. Po kapkách se přidá N,N-diisopropylethylamin /0,74 ml, 4,2 mmol/ /1,1 ekv./ v průběhu dvou minut. Vzniklý bledě žlutý roztok se míchá po dobu pěti minut, pak se zpracuje anhydridem fluor-sulfonové kyseliny /0,77 g, 4,2 mmol, 1,1 ekv./. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut, pak se rychle ochladí přidáním vody /10 ml/. Po zahřátí na teplotu místnosti se organická fáze vysuší síranem hořečnatým a vzniklý roztok se zfiltruje na lou vrstvou silikagelu. Silikagelová vrstva se propláchne ethylacetátem /10 ml/ a spojené organické frakce se zkoncentrují, čímž se získá 2,3 g světle žluté jehny. Čistý produkt se překrystaluje z diethyletheru, čímž se získá 2,2 g /96 % teorie/ žádané sloučeniny ve formě bílých jehlic o teplotě tání 131 až 132°C ze rozkladu.

Analytické hodnoty:

$^1\text{H-NMR}$ /360 MHz, CDCl_3 /: δ 7,42 - 7,24 /komplex s, 13H/, 7,03 /zdánlivé t, 2H/, 6,90 /d, 2H, $J = 7,5$ Hz/, 5,97 /dd, 1H, $J = 5,0, 9,2$ Hz/, 5,08 /d, 1H, $J = 5,0$ Hz/, 4,55 /s, 2H/, 3,83 /A z AB, 1H, $J = 18,5$ Hz/, 3,51 /B z AB, 1H, $J = 18,5$ Hz/, 3,48 /s, 3H, $J = 18,5$ Hz/.

$^{13}\text{C-NMR}$ /90,6 MHz, CDCl_3 /: δ 168,63; 164,26; 157,62; 156,73; 139,94

138,46; 138,28; 129,89; 128,57; 128,51; 128,44; 128,34;
127,76; 127,25; 122,55; 114,71; 80,60; 66,98; 58,23; 57,33;
25,58

Analýza pro $C_{28}H_{23}FN_2O_8S_2$

vypočteno	C	56,17	H	3,87	N	4,68
nalezeno	C	55,88	H	3,94	N	4,56

Příklad 4

Difenylmethyl-7-fenoxycetamido-3-vinyl-3-cefem-4-karboxylát

Roztok octanu palladnatého /3,6 mg, 0,016 mmol, 0,1 ekv/ v 1-methyl-2-pyrrolidinonu /24 ml/ se zpracuje vinyl-tri-n-butylciničitanem /58,4 ml, 0,2 mmol, 1,2 ekv/ v inertním prostředí a míchá se po dobu tří minut. Vzniklá tmavá suspenze se pak zpracuje difenylmethyl-7-fenoxycetamido-3- β -fluorsulfonyl-oxy-7-3-cefem-4-karboxylátem /100,0 mg, 0,16 mmol, 1,0 ekv/ v jednom podílu a reakční směs se míchá po dobu 10 minut. Reakční směs se zředí ethylacetátem a promyje se 3 x 20 ml vody. Organická frakce se vysuší síranem hořečnatým a pak se zkoncentruje. Surový hnědý zbytek se čistí filtrací vrstvou silikagelu /W.R. Grace, 951W/ nejdříve s dichlormethanem /50 ml/ k odstranění zbytkového ciničitanu a pak s 10 % ethylacetátu v dichlormethanu /75 ml/, čímž se po zkoncentrování získá 74,8 mg /85 % teorie/ žádané sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

Analytické hodnoty:

$^1\text{H-NMR}$ /360 MHz, CDCl_3 /: δ 7,42 - 7,23 /komplex m, 12H/, 7,04 - 6,92 /komplex m, 2H/, 6,91 /d, 1H, J = 7,82 Hz/, 5,90 /dd, 1H, J = 4,9, 9,2 Hz/, 5,42 /d, 1H, J = 17,6 Hz/, 5,26 /d, 1H, J = 11,2 Hz/, 5,02 /d, 1H, J = 3,9 Hz/, 4,55 /s, 2H/, 3,62 /A z AB, 1H, J = 17,7 Hz/, 3,46 /B z AB, 1H, J = 17,7 Hz/.

$^{13}\text{C NMR}$ /90,5 MHz, CDCl_3 /: δ 168,66; 164,19; 161,00; 156,82; 139,28; 139,01; 131,79; 129,77; 128,51; 128,39; 128,16; 128,04; 127,72; 127,54; 127,01; 126,48; 122,32; 118,07; 114,69; 79,37; 67,01; 58,47; 57,27; 24,09.

Příklad 5

Difenylmethyl-7-fenoxyacetamido-3-/Z-1-propenyl/-3-cefem-4-karboxylát

Roztok octanu palladnatého /3,6 mg, 0,016 mmol, 0,1 ekv/ v dichlormethanu /2 ml/ se zpracovává Z-1-propenyl-tri-n-butylcinitanem /66,2 mg, 0,2 mmol, 1,2 ekv./ v inertní atmosféře a nechá se míchat po dobu tří minut. Vzniklá tmavá suspenze se pak zpracuje difenylmethyl-7-fenoxyacetamido-3-/Z-/fluorsulfonyl/oxy-7-3-cefem-4-karboxylátem /100,0 mg, 0,16 mmol, 1,0 ekv/ najednou a směs se nechá míchat po dobu 10 minut. Reakční směs se zředí přídevným dichlormethanem a promyje se vodou / 1 x 10 ml/. Organická frakce se vysuší síranem hořečnatým a čistí se filtrací přes vrstvu silikagelu

/W.R.Grace, 951W/ nejdříve s dichlormethanem /50 ml/ k odstranění zbytkového ciničitenu a pak 10% ethylacetátem v dichlormethanu /50 ml/, čímž se po zkoncentrování získá 80,4 mg /89 % teorie/ žádané sloučeniny ve formě bledě žluté pevné látky. Produkt se pak překrystaluje z isopropylalkoholu, čímž se získá 62,3 mg /69 % teorie/ bílé pevné látky o teplotě tání 103 až 104 °C.

Analytické hodnoty

¹H-NMR /360 MHz, CDCl₃/: δ 7,41 - 6,90 /komplex M, 17H/, 6,10 /d, 1H, J = 11,7 Hz/, 5,90 /dd, 1H, J = 4,5, 9,8 Hz/, 5,56 /m, 1H/, 5,07 /d, 1H, J = 4,5 Hz/, 4,58 /s, 2H, 3,47 /A z AB, 1H, J = 17,5 Hz/, 3,28 /B z AB, 1H, J = 17,5 Hz/, 1,41 /dd, 2 3H, J = 1,7, 7,1 Hz/.

¹³C NMR /90,5 MHz, CDCl₃/: δ 168,63; 164,28; 161,28; 156,83; 139,42; 139,10; 130,33; ~~129,80~~ 129,80; 129,74; 128,45; 128,28; 128,08; 127,79; 127,81; 127,18; 125,88; 122,37; 114,74; 78,99; 67,06; 58,45; 57,55; 28,50.

Příklad 6

Difenylmethyl-7-fenoxycetamido-3-—/4-bromfenylsulfonyl/-oxy_7-3-cefem-4-karboxylát

Tato sloučenina se připravuje modifikovaným způsobem, popsaným v americkém patentovém spise číslo 3 985737. Růžtok 0,51 g /0,001 mol/ difenylmethyl-7-fenoxycetamido-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu v 5 ml acetonitrilu se ochladí

na 0 °C v prostředí dusíku. Pak se přidá 0,030 g /0,001 mol/ hydridu sodíku /80 % v minerálním oleji/, což vede k vývoji vodíku. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 5 minut a pak se přidá 0,229 g /0,009 mol/ 4-brombenzensulfonylchloridu. Chladicí lázeň se odstraní a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 19 hodin. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zracuje uhlím. Uhlí se odstraní a pak se odstraní rozpouštědlo, čímž se získá pěnový zbytek. Zbytek se překrystaluje z 1-propanolu, čímž se získá 0,398 g /54 % teorie/ žádané sloučeniny.

Analytické hodnoty

¹H NMR /CDCl₃, 360 MHz/: δ 7,5 /d, 2H/, 7,4 /d, 2H/, 7,4 - 6,9 /m, 16H/, 6,79 /s, 1H/, 5,9 /dd, 1H/, 5,1 /d, 1H/, 4,55 /s, 2H/, 3,85 /d, 1H/, 3,5 /d, 1H/.

Příklad 7

Difenylmethyl-7-fenoxyacetamido-3-/Z-1-propenyl/-3-cefem-4-karboxylát

Do směsi 0,184 g /0,00025 mol/ produktu, připraveného způsobem podle příkladu 6, 0,103 g /0,0003215 mol/ Z-1-propenyl-tri-n-butylcinitanu a 0,0064 g /0,000025 mol/ 4-brombenzensulfonylchloridu v 2,5 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu v prostředí dusíku a při teplotě místnosti se přidá 0,006 g /0,000025 mol/ octanu palladnatého. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Analýza vyso-

kollektou kapalinovou chromatografií /HPLC/ reakční směsi vykazuje pík pro žádanou sloučeninu s retenční dobou identickou k autentičkému vzorku žádané sloučeniny. Procentová plocha HPLC pro tento pík je 21,2 %.

Příklad 8

Difenylmethyl-7-fenoxyacetamido-3-/Z-1-propenyl/-3-cefem-4-karboxylát přes tris/dibenzylidenaceton/dipalladium/O/

Roztok tris/dibenzylidenaceton/dipalladia /14,6 mg, 0,016 mol, 0,1 ekv/ buď v dichlormethanu /2 ml/ nebo v 1-methyl-2-pyrrolidinonu /2 ml/ se zpracuje Z-1-propenyl-tri-n-butylcinitenem /66,2 mg, 0,2 mmol, 1,2 ekv/ v inertním prostředí. Vzniklý roztok se pak zpracuje difenylmethyl-7-fenoxyacetamido-3-/Z-1-propenyl/-3-cefem-4-karboxylátu /100,0 mg, 0,16 mmol, 1,0 ekv/ nejednou a reakce se monitoruje HPLC. Reakce proběhne v dichlormethanu za tři hodiny, zatím co v 1-methyl-2-pyrrolidinonu proběhne za osm hodin. Výtěžek žádaného produktu je větší než 98 % podle HPLC a NMR analýzy při 360 MHz produktů v obou reakčních rozpouštědlech, přičemž reakční produkty odpovídají žádané sloučenině.

Příklad 9

Difenylmethyl-7-fenoxyacetamido-3-/Z-1-propenyl/-3-cefem-4-karboxylát přes tris/dibenzylidenaceton/dipalladium/O/

Do směsi 0,175 g /0,00025 mol/ produktu, připraveného

způsobem podle příkladu 1, ~~se přidá~~ 0,099 g /0,003 mol/
Z-1-propenyl-tri-n-butylciničitenu v 1,0 ml 1-methyl-2-pyrro-
lidonu v prostředí dusíku při teplotě místnosti se přidá 0,014
g /0,000025 mol/ tris/dibenzylidenaceton/dipalladia/0/. Re-
akční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 17 hodin.
Reakční směs se zředí ethylacetátem a organická fáze se promy-
je /2 x/ vodou. Ethylacetátový roztok se zpracuje uhlím a uh-
lí se odstraní filtrací přes celitovou vrstvu. Rozpouštědlo
se odstraní ve vakuu, čímž se získá pěnový zbytek. Zbytek se
čistí chromatografií na silikagelu, čímž se získá 0,060 g
/44 % teorie/ žádané sloučeniny. Nukleární magnetickou rezonan-
cí zjištěno spektrum odpovídající žádané sloučenině.

Příklad 10

t-Butyl-7-/benzyloxykarbonylamino/-3-fluorsulfonyloxy-1-
karba/1-dethia/-3-cefem-4-karboxylát

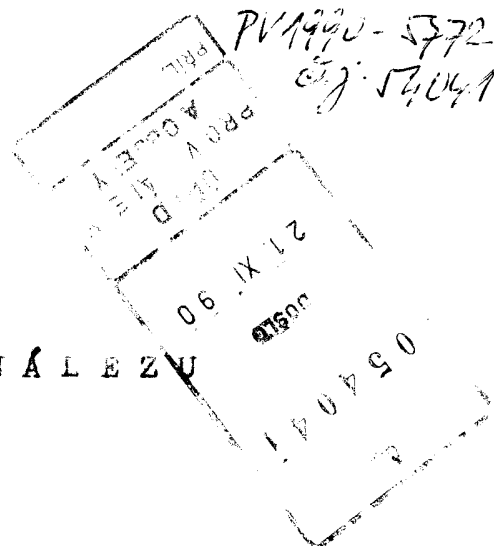
Roztok 1,36 M fluorsulfonylhydridu v methylenchloridu
/665 μ l, 0,906 mmol/ se přidá po kapkách do míchaného, chla-
zeného /lázeň oxidu uhličitého/acetonu/ roztoku t-butyl-7-
/benzyloxykarbonylamino/-3-hydroxy-1-karba/1-dethia/-3-ce-
fem-4-karboxylátu /352 mg, 0,906 mmol/ a diisopropylethylami-
nu /158 μ l, 0,906 mmol/ v methylenchloridu /5 ml/. Roztok
se míchá při teplotě -78 °C po dobu 0,25 hodin, pak se chladi-
cí lázeň odstraní a v míchání se pokračuje při teplotě míst-
nosti po dobu 0,25 hodin. Roztok se promyje 3 x vodou a pak
se vysuší síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla se získá

viskozni guma, která se chromatografuje na oxidu křemičitém /20 g/ s methylenchloridem a ethylacetátem /v poměru 95 : 5/, čímž se získá žádaná sloučenina /130 mg, 30% výtěžek/ ve formě viskozni gumy, která se překrystaluje ze systému ethylacetát - hexany, čímž se získají bezbarvé krystaly /56 mg/ o teplotě tání 118 °C /za rozkladu/.

Analytické hodnoty

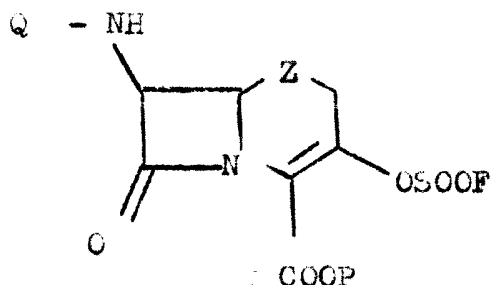
¹H NMR /CDCl₃, 300 MHz/ δ 7,35 /5H, s/, 5,37 /1H, m/, 5,22 /1H, m/, 5,11 /2H, s/, 3,87 /1H, m/, 2,65 /2H, m/, 2,13 /1H, m/ 1,68 /1H, m/, 1,53 /9H, s/.

Hmotové spektrum: /pozitivní ion FAB, NOBA/ m/z 471 /M + 1/.



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 3-/Fluorsulfonyl/oxy substituovaný cefem, oxacefem a karbacefem obecného vzorce I



kde znamená

- Z atom síry nebo kyslíku, sulfoxidovou skupinu, methylenovou skupinu nebo sulfonovou skupinu,
- Q atom vodíku, aminovou chránicí skupinu používanou při přípravě cefalosporinu, nebo acylovou skupinu známou pro 7-acylaminocefalosporinové antibiotikum,
- P atom vodíku, karboxylovou chránicí skupinu běžně používanou při přípravě cefalosporinu, kation nebo fyziologicky hydrolyzovatelnou esterovou skupinu.

2. 3-/Fluorsulfonyl/oxy substituovaný cefem, oxacefem a karbacefem obecného vzorce I podle bodu 1, kde Z znamená atom síry a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam.

3. 3-/Fluorsulfonyl/oxy substituovaný cefem, oxacefem a karbacefem obecného vzorce I podle bodu 1, kde znamená Q sku-

pinu fenoxycetylovou, fenylacetylovou, 2-amino-2-fenylacetylovou, 2-amino-2-~~4~~-hydroxyfenyl/acetylovou a benzyloxykarbonylovou a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam.

4. 3-/Fluorsulfonyl/oxy substituovaný cefem, oxacefem a karbacefem obecného vzorce 1 podle bodu 1, kde F znamená skupinu terc.-butylovou, difenylmethylovou nebo 4-methoxybenzylovou a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam.

5. 7-Fenoxycetamido-3-~~/~~/fluorsulfonyl/oxy_7cef-3-em-4-karboxylová kyselina.

6. Difenylmethyl-7-fenoxycetamido-3-~~/~~/fluorsulfonyl/-oxy_7cef-3-em-4-karboxylát.

7. 4-methoxybenzyl-7-fenoxycetamido-3-~~/~~/fluorsulfonyl/-oxy_7cef-3-em-4-karboxylát.

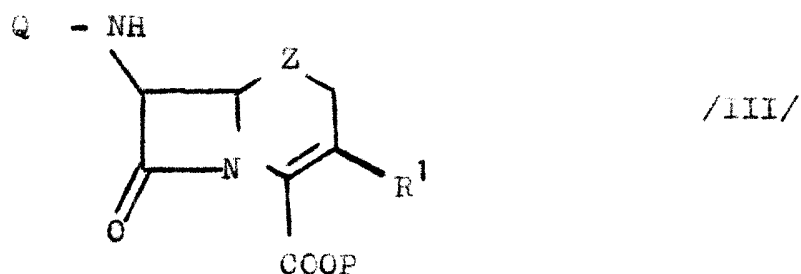
8. 7-Fenylacetamido-3-~~/~~/fluorsulfonyl/oxy_7cef-3-em-4-karboxylová kyselina.

9. Difenylmethyl-7-fenylacetamido-3-~~/~~/fluorsulfonyl/oxy_7cef-3-em-4-karboxylát.

10. 4-Methoxybenzyl-7-fenylacetamido-3-~~/~~/fluorsulfonyl/-oxy_7cef-3-em-4-karboxylát.

11. 7-~~/~~2-Amino-2-~~/~~4-hydroxyfenyl/acetamido_7_7-3-~~/~~/fluorsulfonyl/oxy_7cef-3-em-4-karboxylová kyselina.

13. 4-Methoxybenzyl-7-[-2-amino-2-[-4-hydroxyfenyl/acetamido-7-3-[-7fluorsulfonyl/oxy-7cef-3-em-4-karboxylát.
12. Difenylmethyl-7-[-2-amino-2-[-4-hydroxyfenyl/acetamido-7-3-[-fluorsulfonyl/oxy-7cef-3-em-4-karboxylát.
14. 3-/Fluorsulfonyl/oxy substitucovaný cefem, oxacefem a karbacefem podle bodu 1 obecného vzorce I, kde Z znamená methylenovou skupinu a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam.
15. t-Butyl-7-[-benzyloxykarbonyl/amino-7-3-[-fluorsulfonyl/oxy-7-1-karba/1-dethia/-3-cefem-4-karboxylát.
16. Způsob přípravy cefalosporinového antibiotika obecného vzorce III

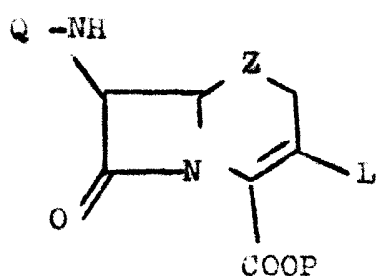


kde znamená

- Z atom síry nebo atom kyslíku, skupinu sulfoxidovou, sulfonovou nebo methylenovou,
- Q atom vodíku, aminovou chránicí skupinu používanou při přípravě cefalosporinu nebo acylovou skupinu známou pro 7-acylaminocefalosporinové antibiotikum,
- P atom vodíku, karboxylovou chránicí skupinu běžně používanou při přípravě cefalosporinu, kation nebo fyziologicky hydrolyzovatelnou esterovou skupinu,
- R¹ atom vodíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku,

alkynylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkaďienylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, arylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku, heterocyklickou skupinu nebo substituovanou heterocyklickou skupinu, přičemž substituovaná arylová skupina a substituovaná heterocyklická skupina mají 1 až 3 substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, atom halogenu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu, dialkylaminoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nitroskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxy podílu a kyano- skupinu,

vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce IV

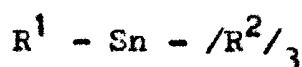


/IV/

kde Q a P mají shora uvedený význam a kde znamená

L fluorsulfonyloxyskupinu, 4-nitrobenzensulfonyloxyskupinu, 4-bromfenylsulfonyloxyskupinu,

s organociničitou sloučeninou obecného vzorce



kde znamená

R^2 organickou skupinu, vhodnou pro použití při organociničtích kopulačních procesech

a R^1 má shora uvedený význam, v inertním aprotickém rozpouštědle a v přítomnosti 1 až 10 mol katalyzátoru na bázi Pd/II/ nebo Pd/O/.

17. Způsob podle bodu 16, vyznačený tím, že R^1 znamená alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku.

18. Způsob podle bodu 16, vyznačený tím, že L znamená fluorsulfonyloxyskupinu.

19. Způsob podle bodu 16, vyznačený tím, že L znamená 4-brombenzensulfonyloxyskupinu.

20. Způsob podle bodu 16, vyznačený tím, že L znamená 4-nitrobenzensulfonyloxyskupinu.

21. Způsob podle bodu 16, vyznačený tím, že katalyzátorem na bázi Pd/II/ je octan palladnatý.

22. Způsob podle bodu 16, vyznačený tím, že katalyzátorem na bázi Pd/II/ je chlorid palladnatý.

23. Způsob podle bodu 16, vyznačený tím, že katalyzátorem na bázi Pd/II/ je bis/acetonitril/palladium/II/dichlorid.

24. Způsob podle bodu 16, vyznačený tím, že organociničitan

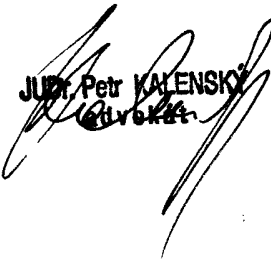
je vybrán ze souboru zahrnujícího vinyltributylciničitan, Z-1-propenyltributylciničitan, 2-methyl-4-propenylciničitan, 1-propynyltributylciničitan a /4-methoxyfenyl/tributylciničitan.

25. Způsob podle bodu 16, vyznačený tím, že aprotickým rozpouštědlem je 1-methyl-2-pyrrolidinon, methylenchlorid nebo acetonitril.

26. Způsob podle bodu 16, vyznačený tím, že se reakce provádí v nepřítomnosti přidaného fosfinového ligandu a kovoého halogenidu.

27. Způsob podle bodu 16, vyznačený tím, že katalyzátorem na bázi Pd/O/ je tris/dibenzylidenaceton/dipalladium.

Zastupuje:


JUDr. Petr KALENSKÝ
advokát