



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

213385
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/60

- (22) Přihlášeno 11 04 79
(21) (PV 2474-79)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 04 78
(78-11065) a od 05 10 78 (78-28465)
Francie
(40) Zveřejněno 31 08 81
(45) Vydáno 15 08 84

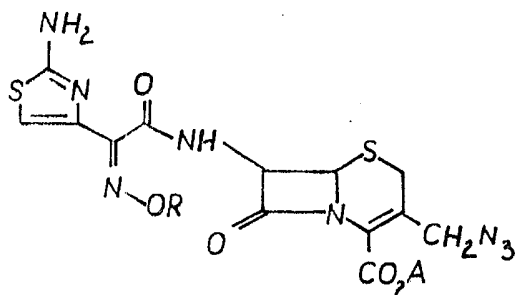
- (72)
Autor vynálezu HEYMES RENÉ, ROMAINVILLE, LUTZ ANDRÉ dr., STRASBOURG
(Francie)
(73)
Majitel patentu ROUSSEL-UCLAF, ROMAINVILLE (Francie)

(54) Způsob výroby nových oximových derivátů kyseliny 3-azidomethyl-7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové

1

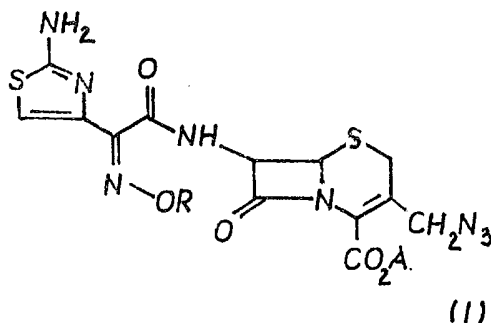
2

Vynález se týká způsobu výroby nových oximových derivátů kyseliny 2-azidomethyl-7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové ve formě isomeru syn obecného vzorce



ve kterém R znamená atom vodíku, nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoethylovou skupinu a A znamená atom vodíku, ekvivalent alkalického kovu, kovu alkalických zemin, amonia nebo aminové organické báze nebo snadno odštěpitelnou benzhydrilovou skupinu, pivaloyloxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu a acetoxyethylovou skupinu. Uvedené látky mají velmi dobrou antibiotickou účinnost vůči grampozitivním a gramnegativním bakteriím a mohou být tedy použity jako účinné látky při léčení chorob způsobných choroboplodnými zárodky.

Vynález se týká způsobu výroby nových oximových derivátů kyseliny 3-azidothiazolyl-7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové obecného vzorce I



ve kterém

R znamená atom vodíku, nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoethylovou skupinu, a

A znamená atom vodíku, ekvivalent alkalického kovu, kovu alkalické zeminy, amonia nebo aminové organické báze nebo snadno odštěpitelnou esterovou skupinu ze skupiny zahrnující benzhydrilovou skupinu, pivaloyloxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu a acetoxylethylovou skupinu,

jakož i farmaceuticky přijatelných solí sloučenin obecného vzorce I s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Jako možné významy nasyceného alkylového zbytku pro obecný substituent R je možné uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu, sek.butylovou skupinu a terc.butylovou skupinu.

Jako možné významy ekvivalentů alkalických kovů, kovu alkalických zemin a aminové organické báze pro obecný substituent A je možné uvést ekvivalent sodíku, draslíku, lithia nebo vápníku a methylaminu, propylaminu, trimethylaminu, diethylaminu, triethylaminu, N,N-dimethylethanolaminu, tris-(hydroxymethyl)aminomethanu, ethanolaminu, pyridinu, pikolinu, dicyklohexylaminu, morfolinu, benzylaminu, prokaínu, lysinu, argininu, histidinu a N-methylglukaminu.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou také nacházet ve formě solí s minerálními nebo organickými kyselinami.

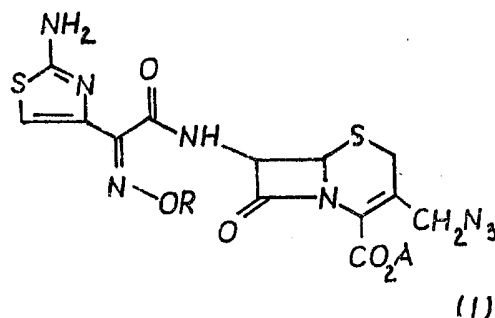
Jakožto příklady takových kyselin je možné uvést kyselinu octovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu maleinovou, kyselinu vinnou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu p-toluensulfonovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu sírovou, kyselinu chlorovodíkovou a kyselinu bromovodíkovou.

Sloučeniny obecného vzorce I mají velmi dobrou antibiotickou účinnost vůči gram pozitivním bakteriím, jakými jsou stafylokoky a streptokoky, a obzvláště vůči stafylokokům rezistentním vůči penicilinu. Jejich antibiotický účinek na gramnegativní bakterie,

obzvláště na koliformní bakterie, Klebsiellu, Salmonellu a Proteus je rovněž velmi dobrý.

Tyto vlastnosti umožňují použití sloučenin obecného vzorce I jako léčiv při léčení chorob, způsobovaných choroboplodnými zárodky, které nejsou rezistentní vůči těmto sloučeninám.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových oximových derivátů kyseliny 3-azidothiazolyl-7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové ve formě isomeru syn obecného vzorce I

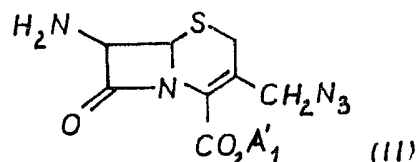


ve kterém

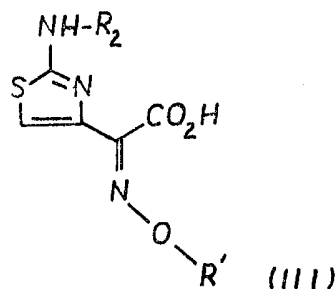
R znamená atom vodíku, nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoethylovou skupinu, a

A znamená atom vodíku, ekvivalent alkalického kovu, kovu alkalické zeminy, amonia nebo aminové organické báze nebo snadno odštěpitelnou esterovou skupinu ze skupiny zahrnující benzhydrilovou skupinu, pivaloyloxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu a acetoxylethylovou skupinu,

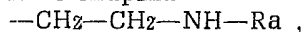
jakož i farmaceuticky přijatelných solí sloučenin obecného vzorce I s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se na látku obecného vzorce II



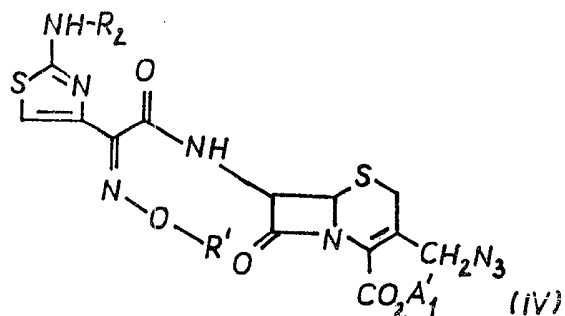
ve kterém A1' znamená atom vodíku nebo snadno odštěpitelnou esterovou skupinu ze skupiny, zahrnující benzhydrilovou skupinu, pivaloyloxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu a acetoxylethylovou skupinu, působí sloučeninou obecného vzorce III



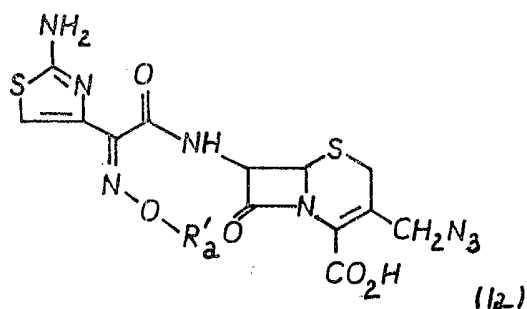
nebo funkčním derivátem této kyseliny, přičemž ve vzorci III znamená R_2 ochrannou skupinu aminové skupiny a R' znamená ochrannou skupinu hydroxylové skupiny, nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu



kde Ra znamená ochrannou skupinu aminové skupiny, k získání sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém A_1' , R' a R_2 mají výše uvedený význam, načež se tato sloučenina obecného vzorce IV potom vystaví působení jednoho nebo více činidel, zvolených ze skupiny, zahrnující hydrolyzační činidla, hydrogenolyzační činidla a thiomochovinu k získání sloučeniny obecného vzorce Ia



ve kterém R_a' znamená atom vodíku, nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoethylovou skupinu, která odpovídá sloučenině obecného vzorce I, ve kterém A znamená atom vodíku a R má výše uvedený význam pro substituent R_a' , a tato sloučenina obecného vzorce Ia se popřípadě převede na sůl nebo ester a popřípadě se sůl sloučeniny obecného vzorce I, získaná uvedeným způsobem, přemění v případě, že v obecném vzorci Ia znamená atom sodíku a R znamená methylovou skupinu, na kyselinu 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylovou ve formě isomeru syn v krystalické formě tím, že se sodná sůl této kyseliny rozpustí ve směsi alkoholu a vody a k roztoku se přidá ekvivalent anorganické nebo organické kyseliny.

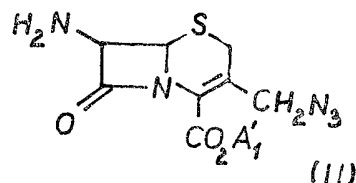
Při výše uvedeném způsobu se s výhodou použije jako výchozí látky sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R_2 znamená tritylovou skupinu a R' znamená 1-methyl-1-methoxyethylovou skupinu, a sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém A_1' znamená atom vodíku.

Při výše uvedeném způsobu se rovněž s výhodou použije jako výchozí látky sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R_2 znamená tritylovou skupinu a R' znamená methylovou skupinu a sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém A_1' znamená atom vodíku.

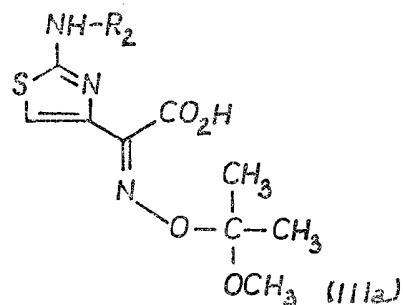
Konečně se při uvedeném způsobu s výhodou použije jako výchozí látky sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R_2 znamená tritylovou skupinu a R' znamená tritylaminoethylovou skupinu, a sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém A_1' znamená benzhydrylovou skupinu.

Způsobem podle vynálezu se rovněž s výhodou vyrábí sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku nebo nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R' znamená ochrannou skupinu hydroxylové skupiny nebo alkylovou nasycenou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

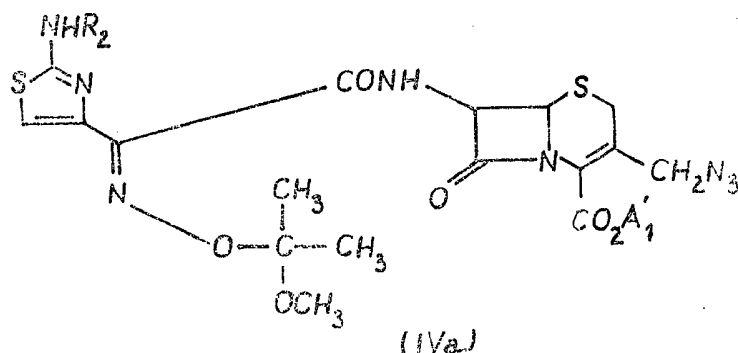
Způsobem podle vynálezu se rovněž s výhodou vyrábí sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, přičemž se na sloučeninu obecného vzorce II



ve kterém A_1' znamená atom vodíku nebo snadno odštěpitelnou esterovou skupinu ze skupiny zahrnující benzhydrylovou skupinu, pivaloyloxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu a acetoxymethylovou skupinu, působí kyselinou obecného vzorce IIIa

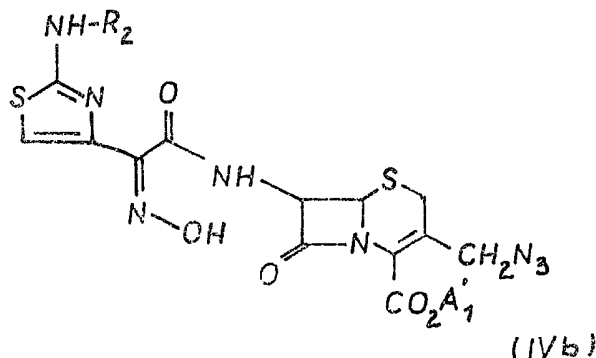


nebo funkčním derivátem této kyseliny, přičemž v tomto vzorci IIIa R_2 znamená ochrannou skupinu aminové skupiny, k získání sloučeniny obecného vzorce IVa



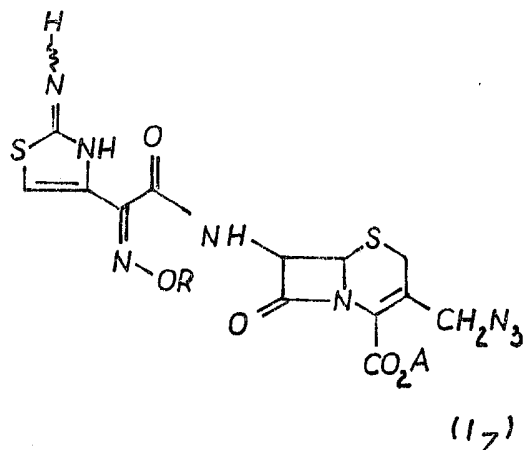
kteřá se v případě, že A_1' znamená atom vodíku, přemění popřípadě v sůl nebo ester a sloučenina obecného vzorce IVa nebo její

sůl se buď vystaví působení vodního roztoku anorganické kyseliny k získání sloučeniny obecného vzorce IVb



na kterou se působí karboxylovou kyselinou, hydrogenolyzačním činidlem, thiomocovinou nebo dvěma z těchto činidel podle významů substituentů R_2 a A_1' k získání sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém $R_{a'}$ znamená atom vodíku, nebo se vystaví působení kyseliny a případně v závislosti na významech substituentů R_2 a A_1' hydrogenolyzačního činidla, thiomocoviny nebo dvou z těchto činidel k získání sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém $R_{a'}$ znamená atom vodíku a tato sloučenina obecného vzorce Ia, ve kterém $R_{a'}$ znamená atom vodíku se případně přemění na sůl nebo ester.

Je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I mohou mít buď konfiguraci obecného vzorce I nebo konfiguraci obecného vzorce I₂



Ochrannými skupinami aminové skupiny, které mohou vystupovat ve významu obecného substituentu R_2 , mohou být například alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, jakými jsou například s výhodou terc.butylová skupina a terc.amylová skupina. R_2 může také znamenat acylovou alifatickou skupinu, acylovou aromatickou skupinu, heterocyklickou skupinu nebo karbamoylovou skupinu.

Dále je možné uvést nižší acylové skupiny, jakými jsou například formylová skupina, acetylová skupina, propionyllová skupina, butyrylová skupina, isobutyrylová skupina, valerylová skupina, isovalerylová skupina, oxalylová skupina, sukcinyllová skupina, pivaloylová skupina. R_2 může také znamenat nižší alkoxy- nebo cykloalkoxykarbonylovou skupinu, jakou je například methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, propoxykarbonylová skupina, 1-cyklopropylethoxykarbonylová skupina, isopropoxykarbonylová skupina, butyloxykarbonylová skupina, terc.butyloxykarbonylová skupina, pentyloxykarbonylová skupina, hexyloxykarbonylová skupina, benzoylová skupina, toluoylová skupina, naftoylová skupina, italoxylová skupina, mesylová skupina, fenylacetylová skupina, fenylpropionyllová skupina a dále aralkoxykarbonylová skupina, jako je například benzyloxykarbonylová skupina.

Acylové skupiny mohou být substituované například atomem chloru, bromu, jodu nebo

fluoru. Je tedy možné jako R₂ uvést také chloracetylovou skupinu, dichloracetylovou skupinu, trichloracetylovou skupinu, bromacetylovou skupinu nebo trifluoracetylovou skupinu.

R₂ může dále znamenat nižší aralkylovou skupinu, jakou je například benzylová skupina, 4-methoxybenzylová skupina, fenylethyllová skupina, tritylová skupina, 3,4-dimethoxybenzylová skupina nebo benzhydrylová skupina.

R₂ může také znamenat halogenalkylovou skupinu, jakou je například trichlorethyllová skupina.

R₂ může dále znamenat chlorbenzoylovou skupinu, p-nitrobenzoylovou skupinu, p-terc-butylbenzoylovou skupinu, fenoxycetylovou skupinu, kaprylovou skupinu, n-dekanoylovou skupinu a akryloylovou skupinu.

Konečně může R₂ také znamenat methylkarbamoylovou skupinu, fenyلكarbamoylovou skupinu, naftylkarbamoylovou skupinu, stejně tak jako odpovídající thiokarbamoylové skupiny.

Výše uvedený seznam není vyčerpávající. Je zřejmé, že může být použito také dalších ochranných skupin aminové skupiny, zejména skupin známých v chemii peptidů.

Významy obecného substituentu R_a mohou být totožné s významy, uvedenými výše pro obecný substituent R₂.

Ochrannou skupinou hydroxylové skupiny, která může vystupovat ve významu obecného substituentu R' může být acylová skupina, jakou je například formylová skupina, acetylová skupina, chloracetylová skupina, bromacetylová skupina, dichloracetylová skupina, trichloracetylová skupina, methoxyacetylová skupina, fenoxycetylová skupina, benzoylová skupina, benzoylformylová skupina a p-nitrobenzoylová skupina. Dále je možné uvést ethoxykarbonylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, propoxykarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, terc.butoxykarbonylovou skupinu, 1-cyklopropylethoxykarbonylovou skupinu, tetrahydropyranylovou skupinu, tetrahydrothiopyranylovou skupinu, methoxytetrahydropyranylovou skupinu, tritylovou skupinu, benzylovou skupinu, 4-methoxybenzylovou skupinu, benzhydrylovou skupinu, trichlorethyllovou skupinu, 1-methyl-1-methoxyethyllovou skupinu a ftaloylovou skupinu.

Dále je možné uvést další acylové skupiny, jakými jsou například propionyllová skupina, butyrylová skupina, isobutyrylová skupina, valerylová skupina, isovalerylová skupina, oxalyllová skupina, sukcinyllová skupina a pivaloylová skupina.

Konečně je možné uvést také fenylacetylovou skupinu, fenylpropionyllovou skupinu, metyllovou skupinu, chlorbenzoylovou skupinu, p-nitrobenzoylovou skupinu, p-terc-butylbenzoylovou skupinu, kaprylovou skupinu, akryloylovou skupinu, methylkarbamoylovou skupinu, fenyلكarbamoylovou skupinu a naftylkarbamoylovou skupinu.

Ylovou skupinu, fenyلكarbamoylovou skupinu a naftylkarbamoylovou skupinu.

Způsob výroby podle vynálezu se s výhodou provádí tak, že se na látku obecného vzorce II působí funkčním derivátem sloučeniny obecného vzorce III. Tímto funkčním derivátem může být například halogenid, anhydrid nebo smíšený anhydrid, amid nebo aktivní ester kyseliny.

Jako příklady smíšeného anhydridu je možné uvést smíšený anhydrid vytvořený s chlormravenčanem isobutylatým a smíšený anhydrid vytvořený s pivaloylchloridem. Jako příklad aktivního esteru je možné uvést ester vytvořený s 2,4-dinitrofenolem a ester vytvořený s hydroxybenzotriazolem.

Jako příklad halogenidu je možné uvést chlorid nebo bromid.

Dále je možné uvést azid kyseliny nebo amid kyseliny.

Anhydrid může být vytvořen in situ působením N,N-disubstituovaného karbodiimidu, jakým je například N,N'-dicyklohexylkarbodiimid.

Acylace se provádí s výhodou v organickém rozpouštědle, jakým je například methylenchlorid. Je však možné použít i ostatní rozpouštědla, jakými jsou například tetrahydrofuran, chloroform nebo dimethylformamid.

V případě, že se používá halogenidu kyseliny a kdy se tedy v průběhu reakce uvolňuje molekula halogenvodíkové kyseliny, provádí se reakce s výhodou v přítomnosti báze, jakou je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, uhličitán a hydrogenuhličitán sodný, uhličitán a hydrogenuhličitán draselný, octan sodný, triethylamin, pyridin, morfolin nebo N-methylmorfolin.

Teplota, při níž se reakce provádí, je obecně nižší než teplota okolí nebo rovná teplotě okolí.

Přeměnou sloučeniny obecného vzorce IV na sloučeninu obecného vzorce Ia se dosáhne eliminace ochranné skupiny a R₂ a popřípadě eliminace ochranné skupiny.

Eliminace skupiny R₂ se může provést hydrolýzou za použití kyseliny, báze nebo hydrazinu.

Pro eliminaci případně substituovaných alkoxylových skupin nebo cykloalkoxylových skupin, jakými jsou například terc.pentyl-oxykarbonylová skupina nebo terc.butyl-oxykarbonylová skupina a pro eliminaci případně substituovaných aralkoxykarbonylových skupin, jakými jsou například benzyloxykarbonylová skupina, tritylová skupina, benzhydrylová skupina, terc.butyllová skupina nebo 4-methoxybenzylová skupina, se s výhodou používá kyselé hydrolýzy.

Přitom se s výhodou používá kyseliny zvolené ze skupiny zahrnující kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu paratoluensulfonovou, kyselinu mravenčí a kyselinu trifluoroctovou. Je však

možné použít i dalších anorganických nebo organických kyselin.

Bázické hydrolyzy se s výhodou používá pro eliminaci acylových skupin, jakou je například trifluoracetylová skupina.

Používanou bází je s výhodou anorganická báze, jako například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný. Dále je možné použít hydroxidu hořečnatého nebo hydroxidu barnatého a uhličitánů nebo hydrogenuhličitánů alkalických kovů, jakými jsou například uhličitán nebo hydrogenuhličitán sodný nebo uhličitán nebo hydrogenuhličitán draselný a nebo jiné báze.

Je též možné použít octanu sodného nebo octanu draselného.

Hydrolyzy hydrazinem se používá s výhodou pro eliminaci například ftaloylové skupiny.

Jestliže R_2 znamená trichlorethylovou skupinu, potom může být tato skupina eliminována použitím systému zinek/kyselina octová. Benzhydrylová skupina a benzyloxykarbonylová skupina mohou být s výhodou eliminovány vodíkem v přítomnosti hydrogenního katalyzátoru.

Chloracetylová skupina se eliminuje působením thiomocoviny v neutrálním nebo kyselém prostředí reakcí, kterou popsal Masaki v J. A. C. S., **90**, 4508 (1968).

Případná eliminace ochranné skupiny aminové skupiny se provádí za podmínek obdobných podmínkám, popsaným pro eliminaci skupiny R_2 .

Kyselé hydrolyzy je také možné použít pro eliminaci ochranných skupin R_2 a R_1 , tvořených případně substituovanými alkylovými nebo aralkylovými skupinami. S výhodou se k tomu používá kyseliny zvolené ze skupiny zahrnující kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu mravenčí, kyselinu trifluoroctovou a kyselinu para-toluensulfonovou.

Ostatní významy ochranných skupin R_2 , R_1 a R_3 jsou eliminovatelné pomocí běžně známých postupů. S výhodou se pracuje za mírných podmínek, tj. při teplotě okolí nebo za mírného zahřívání.

Je samozřejmé, že pokud jsou ochranné skupiny R_2 a R_1 tvořeny skupinami, které jsou eliminovatelné rozdílným způsobem, je potom možné působit na sloučeniny obecného vzorce IV několika z výše uvedených eliminčních činidel.

Převedení sloučenin obecného vzorce Ia na odpovídající soli se může provést některým ze známých způsobů. Převedení na sůl se může například provést působením anorganické báze, jakou je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný nebo uhličitán nebo hydrogenuhličitán sodný a nebo uhličitán nebo hydrogenuhličitán draselný, na kyselinu obecného vzorce Ia nebo na solvát, například ethanolický solvát, anebo na hydrát této kyseliny. Je také možné použít solí anorganických kyselin, jako například terciárního fosforečnanu sodného. Je také možné použít solí organických kyselin.

Jako soli organických kyselin je možné například uvést sodné soli karboxylových kyselin, jejichž alifatický, lineární nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasyčený uhlíkatý řetězec má 1 až 18 atomů uhlíku, s výhodou 2 až 10 atomů uhlíku. Alifatické řetězy těchto kyselin mohou být přerušeny jedním nebo více heteroatomy, jakými je kyslík nebo síra, nebo substituovány arylóvými skupinami, jakými jsou například fenylová skupina, thienylová skupina, furylová skupina, jednou nebo více hydroxylovými skupinami nebo jedním nebo více atomy halogenu, jakými jsou například atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu, s výhodou atom chloru, jednou nebo více nižšími karboxylovými nebo alkoxykarbonylovými skupinami, s výhodou methoxykarbonylovou skupinou, ethoxykarbonylovou skupinou nebo propyloxykarbonylovou skupinou, jednou nebo více aryloxylovými skupinami, s výhodou fenoxyllovou skupinou.

Navíc je možné jako organické kyseliny použít aromatické kyseliny, která je dostatečně rozpustná, jako je například substituovaná kyselina benzoová, přičemž substituenty jsou s výhodou nižší alkylové skupiny.

Jako příklady takovýchto organických kyselin je možné uvést kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu akrylovou, kyselinu máseľnou, kyselinu adipovou, kyselinu isomáseľnou, kyselinu n-kapronovou, kyselinu isokapronovou, kyselinu chlorpropionovou, kyselinu krotónovou, kyselinu fenylactovou, kyselinu 2-thienylactovou, kyselinu 3-thienylactovou, kyselinu 4-ethylfenylactovou, kyselinu glutarovou, monoethylester kyseliny adipové, kyselinu hexanovou, kyselinu heptanovou, kyselinu dekanovou, kyselinu olejovou, kyselinu stearovou, kyselinu palmitovou, kyselinu 3-hydroxypropionovou, kyselinu 3-methoxypropionovou, kyselinu 3-methylthiomáseľnou, kyselinu 4-chlormáseľnou, kyselinu 4-fenylmáseľnou, kyselinu 3-fenoxymáseľnou, kyselinu 4-ethylbenzoovou a kyselinu 1-propylbenzoovou.

Nicméně s výhodou se jako sodné soli používá octanu sodného nebo sodné soli kyseliny 2-ethylhexanové nebo kyseliny diethylactové.

Převedení na odpovídající sůl je také možné provést působením organické báze, jakou je například triethylamin, diethylamin, trimethylamin, propylamin, N,N-dimethylethanolamin, tris(hydroxymethyl)aminomethan, methylamin, ethanolamin, pyridin, pikolin, dicyklohexylamin, morfolin a benzylamin.

Je možné také použít argininu, lysinu, prokainu, histidinu nebo N-methylglukaminu.

Převedení na sůl se provádí s výhodou v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, jakým je například voda, ethylether, methanol, ethanol nebo aceton.

Uvedené soli se získají v amorfní nebo

krystalické formě v závislosti na použitých reakčních podmínkách.

Krystalické soli se s výhodou získají reakcí volné kyseliny s jednou ze solí výše uvedených alifatických karboxylových kyselin, s výhodou s octanem sodným.

Převedení sloučenin obecného vzorce I na odpovídající soli působením organických nebo anorganických kyselin se provádí v obvyklých podmínkách.

Kyseliny mohou být také získány v krystalické formě. Krystalické kyseliny je možné získat například ze sodných solí, a to rozpuštěním těchto solí v alkoholu, jakým je například ethanol nebo methanol, v přítomnosti vody a vysrážením přidáním kyseliny, jakou je například organická kyselina, jako je například kyselina mravenčí nebo kyselina octová, anebo anorganická kyselina, jako je například kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová.

Případná esterifikace sloučenin obecného vzorce Ia se provádí za klasických podmínek. Obecně se postupuje tak, že se nechá reagovat kyselina obecného vzorce Ia se sloučeninou obecného vzorce

Z—Re

ve kterém Z znamená hydroxylovou skupinu nebo atom halogenu, jako je například atom chloru, atom bromu a atom jodu, a Re znamená esterovou skupinu, která má být zavedena. Výčet takovýchto skupin byl již uveden v předcházející části popisu.

Reakce sloučenin obecných vzorců II a IIIa se provádí v podmínkách popsaných pro reakci sloučenin obecných vzorců II a IIIa v předcházejícím textu.

Případná esterifikace nebo převedení na sůl sloučeniny obecného vzorce IVa se provádí za obvyklých podmínek. Je možné například uvést působení diazodifenylnmethanu.

Vodným roztokem anorganické kyseliny, kterým se působí na sloučeninu obecného vzorce IVa k získání sloučeniny obecného vzorce IVb, je s výhodou vodný roztok kyseliny chlorovodíkové. Použije se například 1N nebo 2N kyseliny chlorovodíkové, přičemž se reakce provádí za teploty okolí po dobu 30 minut až několika hodin. Potom se reakční směs neutralizuje přidáním báze, jako je například hydrogenuhličitán sodný.

Pokud se pro převedení sloučeniny obecného vzorce IVb na sloučeninu obecného vzorce I používá kyseliny, potom se s výhodou používá vodného roztoku organické kyseliny, jakou je kyselina mravenčí.

Pro přímé převedení sloučenin obecného vzorce IVa na sloučeniny obecného vzorce I se používá kyseliny, kterou je s výhodou vodný roztok organické kyseliny, používaný při teplotě vyšší, než je teplota okolí. S výhodou se používá vodného roztoku kyseliny mravenčí při teplotě asi 50 °C.

Případné převedení sloučenin obecného vzorce Ia na odpovídající sůl se provádí za

podmínek, popsaných pro převedení sloučenin obecného vzorce I na soli.

Azidem, kterým se působí na sloučeninu obecného vzorce V k získání sloučeniny obecného vzorce VI, je s výhodou azid sodný. Stejně tak je možné použít azidů ostatních alkalických kovů, jako například azidu draselného. Je také možné použít azidu organické báze, jakou je například azid tetramethylguanidinu nebo amonia, získaný in situ působením chloridu amonného na azid sodný.

Reakce probíhá s výhodou ve vodě nebo v dimethylformamidu, ale je možné také použít ethanolu.

Odstranění ochranných skupin ve sloučenině obecného vzorce VI, stejně tak jako případné převedení na sůl nebo esterifikace sloučenin obecného vzorce Ia se provádějí za výše popsaných podmínek.

Sloučeniny obecného vzorce I mají velmi dobrou antibiotickou účinnost vůči grampozitivním bakteriím, jakými jsou stafylokoky a streptokoky, a obzvláště vůči stafylokokům resistantním vůči penicilínu. Jejich antibiotický účinek na gram-negativní bakterie, obzvláště na koliformní bakterie, Klebsiellu, Salmonellu a Proteus, je rovněž velmi dobrý.

Tyto vlastnosti umožňují použití sloučenin obecného vzorce I jako léčiv při léčení chorob, způsobovaných choroboplodnými zárodky, citlivými na tyto sloučeniny a obzvláště při léčení stafylokokií, jakými jsou stafylokové septikémie, maligní stafylokokie pokožky, pyodermitida, infikované a hnisající rány, anthrax, flegmona, erysipel, akutní stafylokokie a pochřipkové stafylokokie, bronchopneumonie a průduškové záněty.

Tyto sloučeniny mohou být také použity při léčení kolibacilos a podobných onemocnění, infekcí, které způsobují Proteus, Klebsiella a Salmonella a při dalších onemocněních způsobovaných gramnegativními bakteriemi.

Jakožto příklady antibioticky účinných sloučenin obecného vzorce I je možné uvést zvláště sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a aminoethylovou skupinu, stejně tak jako soli sloučenin obecného vzorce I s organickými a anorganickými kyselinami.

Jakožto příklady obzvláště antibioticky účinných sloučenin je zvláště možné uvést sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku nebo nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a soli těchto sloučenin s anorganickými a organickými kyselinami a obzvláště kyselinu 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylovou ve formě isomeru syn, její soli s alkalickými kovy, kovy alkalických zemin, a aminovými báze organickými a její estery se snadno odštěpitelnými skupinami;

-kyselinu 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylovou ve formě isomeru syn, její soli s alkalickými kovy, kovy alkalických zemin, amoniem nebo aminovými organickými báze a její estery se snadno odštěpitelnými skupinami a

-kyselinu 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(/aminoethoxy/imino)acetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylovou ve formě isomeru syn, její soli s alkalickými kovy, kovy alkalických zemin, amoniem nebo organickou aminocvou bázi a její estery se snadno odštěpitelnými skupinami a její soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Jakožto antibioticky účinné sloučeniny obecného vzorce I je dále možno uvést

-pivaloyloxymethylester kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové,

-acetoxymethylester kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové a

-1-acetoxyethylester kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové.

Farmaceuticky přijatelné sloučeniny obecného vzorce I mohou být také použity pro přípravu farmaceutických směsí, obsahujících jako aktivní látku alespoň jednu z výše uvedených sloučenin obecného vzorce I.

Tyto směsi mohou být podávány perorálně, rektálně, parenterálně, intramuskulárně nebo lokální aplikací na kůži nebo sliznici.

Tyto farmaceutické směsi mohou být pevné nebo tekuté a mohou být podávány v běžně užívaných galenických formách, jakými jsou například tablety, a to prosté nebo ve formě dražé, želatinové tobolky, granule, čípky, injekční preparáty, pomády, krémy, jakož i gely; tyto aplikační formy se získají obvyklými metodami. Aktivní složka nebo složky mohou být doplněny nosiči běžně používanými pro výrobu takovýchto farmaceutických směsí, jakými jsou například talek, arabská guma, laktóza, škrob, stearan hořečnatý, kakaové máslo, vodná a bezvodá vehikula, tuky rostlinného nebo živočišného původu, parafinové deriváty, glykoly a různá smáčecí, dispergační, emulgační a konzervační činidla.

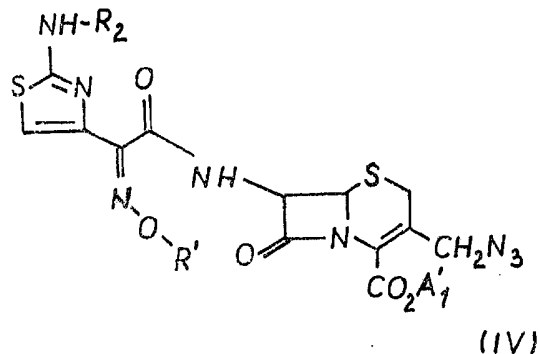
Tyto směsi mohou být zejména ve formě prášku, určeného k rozpuštění ve vhodném vehikulu, jakým je například sterilní apyrogenní voda.

Podávaná dávka je závislá na léčené chorobě, stavu pacienta, způsobu aplikace a

charakteru použité účinné látky. Tato dávka může být například 0,250 až 4 g denně při perorální aplikaci u člověka pro sloučeninu popsanou v příkladě 2 nebo 0,5 až 1 g třikrát denně při intramuskulární aplikaci.

Látky obecného vzorce I mohou být také použity k desinfekci chirurgických nástrojů.

Způsobem podle vynálezu se získají nové průmyslové produkty, tj. sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém A₁['], R₂ a R['] mají výše uvedený význam.

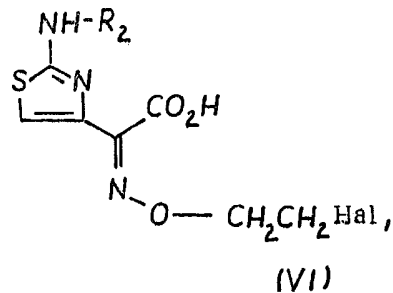
Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém A₁['] znamená snadno odštěpitelnou esterovou skupinu ze skupiny, zahrnující benzhydrilovou skupinu, pivaloylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu a acetoxyethylovou skupinu, mohou být získány obvyklými metodami z kyseliny 3-azidomethyl-7-aminocefalosporanové.

Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R['] znamená ochrannou skupinu hydroxylové skupiny nebo nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, mohou být získány způsobem, který je popsán v čs. patentu č. 207 575.

Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R['] znamená skupinu —CH₂—CH₂—NH—Ra, mohou být získány reakcí sloučeniny obecného vzorce V

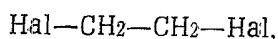


se sloučeninou obecného vzorce VI



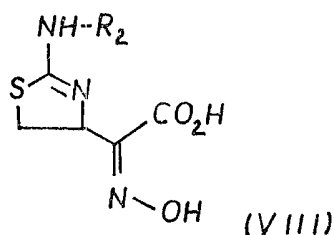
ve kterém Hal znamená atom halogenu.

Sloučenina obecného vzorce VI se získá působením sloučeniny obecného vzorce VII



(VII),

ve kterém Hal znamená atom halogenu, na sloučeninu obecného vzorce VIII



ve kterém má R₂ výše uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce IIIa se získají působením 2-methoxypropanu na sloučeniny obecného vzorce VIII.

V následujících příkladech provedení je uvedeno několik konkrétních příkladů provedení způsobu podle vynálezu.

Příklad 1:

Kyselina 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylová, isomer **syn**.

ETAPA A:

Kyselina 3-azidomethyl-7-[[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-methoxyethoxy)iminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylová, isomer **syn**.

Při teplotě okolí se po třicet minut míchá 6,9 g kyseliny 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl, isomer **syn** v 42 ml methylenchloridu se 7 ml 2-methoxypropanu. Potom se směs koncentruje a zbytek se vyjme 42 ml methylenchloridu. Přidá se 1,76 g dicyklohexylkarbodimidu, míchá se 50 minut při teplotě okolí, odstředí se vzniklá dicyklohexylmočovina (1,386 g). Získaný roztok anhydridu se během 10 minut rozmíchá v roztoku 2,04 g kyseliny 7-amino-3-azidomethyl-3-cefem-4-karboxylové v 16 ml methylenchloridu a 2 ml triethylaminu. Míchá se jednu hodinu při teplotě okolí.

Ve zkumavce se produkt promyje 20 ml normální kyseliny chlorovodíkové, dekantuje se, zbaví methylenchloridu a vyjme 20 ml octanu ethylnatého. Po deseti minutách míchání se odstředí 3,002 g kyseliny.

Filtrát se koncentruje na 10 ml. Přidá se 1 ml diethylaminu a precipituje 100 ml etheru.

Odstředí se 3,65 g surového kondenzátu, který se vyjme 15 ml octanu ethylnatého, odstředí se trochu vzniklé soli diethylaminu výchozí kyseliny a vysráží se etherem. Získá se 2,498 g čistého kondenzátu.

ETAPA B:

Kyselina 3-azidomethyl-7-[[2-(2-tritylamino-

-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylová, isomer **syn**.

Kondenzát získaný v etapě A se míchá 50 minut při teplotě okolí s 10 ml acetonu a 3,5 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Vypudí se aceton, extrahuje se octanem ethylnatým, extrakt se promývá vodou, suší, koncentruje a rozetře v etheru. Takto se získá 1,95 g očekávané látky.

ETAPA C:

Kyselina 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylová, isomer **syn**

Látka získaná v příkladě 1, etapa B se míchá 10 minut při teplotě 45–50 °C s 6 ml vodné kyseliny mravenčí (směs kyselina : voda 2 : 1). Zředí se 7 ml vody, odstředí se vzniklý trifenylnkarbinol, koncentruje se a vyjme jednou do vody, zbytek se rozetře v 10 ml vody a odstředí se 0,95 g hledané látky v surové podobě.

Příklad 2

Sodná sůl kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové, isomer **syn**

Látka získaná v příkladě 1 se vyjme 3 ml molárního roztoku octanu sodného v methanolu. Lehká nerozpustná látka se odstředí a přidá se 1 ml ethanolu. Nerozpustná složka se odstředí a oddělí a ke zbytku se přidá 5 ml ethanolu a odstředí se. Získá se 0,4 g sodné soli, v čisté podobě.

NMR spektrum: (CD₃)₂SO — ppm:
6,81 proton v 5 thiazolu.

Příklad 3

Kyselina 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylová, isomer **syn**

4,55 g kyseliny 3-acetoxymethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové, isomer **syn** se rozpustí v 60 ml vody a 1,75 g sekundárního fosforečnanu draselného. Přidá se 1 g azidu sodného a udržuje po dvě hodiny při teplotě 70 °C. Pak se přidá ještě 0,5 g sekundárního fosforečnanu draselného po jedné hodině uvedeného zahřívání.

Po ochlazení na 20 °C se směs okyslí 3 ml kyseliny mravenčí, odstředí, promývá vodou a suší. Získá se 1,5 g velice nečistého surového produktu. Přidáním chloridu sodného do matečných vod se získá 0,6 g látky.

Získaná látka se třikrát extrahuje 10 ml acetonu (10% vodného) a pokaždé se od-

střeďuje. Nerozpustná složka se skládá z nečistot. Získá se 1,6 g částečně vyčištěné látky, a to koncentrací a vystíráním vodou.

Příklad 4

Sodná sůl kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn

Látka získaná v příkladě 3 se míchá v 5 ml molárního roztoku octanu sodného v methanolu. Odstředí se hnědá nerozpustná látka. Přidá se 1 ml ethanolu a odstředí se znovu nerozpustná část. Oba zbytky se spojí. Přidá se 5 ml ethanolu, odstředí se pevná látka, zbytek se koncentruje, vyjme se malým množstvím ethanolu a získá se druhá dávka, která se přidá k první. Rozpustí se ve 2 ml methanolu, přidá se 5 ml ethanolu, odstředí se nerozpustná látka a koncentruje do sucha. Čistá látka se získá rozetřením zbytku s malým množstvím absolutního ethanolu. Získá se 0,4 g očekávané látky.

NMR spektrum: $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ — ppm:

3,83 = $\text{N}=\text{O}-\text{CH}_3$,
6,73 = proton v 5 thiazolu.

Příklad 5

Kyselina 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((2-aminoethoxyimino)-acetyl)amino]-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn ve formě svého bis-trifluor-octanu

ETAPA A:

Benzhydrylester kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-((2-tritylaminoethoxyimino)acetyl)amino]-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn

Do 16 ml methylenchloridu prostého methanolu a 3 ml roztoku triethylaminu v methylenchloridu (1,4 ml triethylaminu rozpuštěného v methylenchloridu, přidaného do objemu 10 ml) se v argonové atmosféře přidá 2,15 g kyseliny 2-(2-tritylaminoethoxyimino)-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-octové, isomer syn.

Teplota se sníží na -20°C a po kapkách se přidá 3 ml roztoku pivaloylchloridu v methylenchloridu (1,25 ml pivaloylchloridu a methylenchlorid do objemu 10 ml).

Potom se směs udržuje po dobu 50 minut při teplotě -10°C , pak se nechá teplota vystoupit na $+10^\circ\text{C}$ a najednou se přidá 1,26 gramu benzhydrylesteru kyseliny 3-azidomethyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylové. Při teplotě místnosti se ponechá po dobu tří hodin a potom dvanáct hodin v lednici. Potom se provede odpaření do sucha za sníženého tlaku.

Získaná pryskyřice se rozetře třikrát ve

40 ml směsi benzen—octan ethylnatý 8:2. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a získá se 3,53 g pryskyřice, která se chromatografuje na kysličníku křemičitém za použití směsi benzen—octan ethylnatý 8:2.

Získá se 1,81 g očekávané látky.

UV spektrum (ethanol, $\frac{\text{N}}{10}$ kyselina chlorovodíková):
max 265 nm $E'_1 = 156$.

IR spektrum (CHCl_3):
 β -laktam = 1793 cm^{-1}
 N_3 = 2105 cm^{-1}
 $\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ = 962 cm^{-1} .

NMR spektrum CDCl_3 , ppm:
6,72: proton v 5 thiazolu.

ETAPA B:

kyselina 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((2-aminoethoxyimino)-acetyl)amino]-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn, získaná ve formě svého bis-trifluor-octanu

0,76 g látky získané v etapě A tohoto příkladu se vloží do 8 ml čisté kyseliny trifluor-octové. Míchá se po dobu 3 minut při teplotě místnosti a potom se ochladí v ledové lázni a precipituje 80 ml směsi isopropylether—ethylether v poměru 1:1. Získaný precipitát se odstředí, promývá směsí isopropylether—ethylether v poměru 1:1 a potom v isopropyletheru. Suší se za vakua a získá se 300 mg očekávané látky.

Teplota tání 190°C .

UV spektrum (ethanol, $\frac{\text{N}}{10}$ kyselina chlorovodíková)
max 260 nm $E'_1 = 270$.

IR spektrum (Nujol)
 β -laktam = 1774 cm^{-1}
 N_3 = 2104 cm^{-1} .

NMR spektrum $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, ppm
6,83 proton v 5 thiazolu.

Kyselina 2-(2-tritylaminoethoxyimino)-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-octová, isomer syn, použitá jako výchozí látka příkladu 5, se získá následujícím postupem:

a) Ethylester kyseliny 2-(2-bromethoxyimino)-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-octové, isomer syn

V inertní atmosféře se přidá směs 4,94 g hydrochloridu ethylesteru kyseliny 2-hydroxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-octové, isomer syn do 10 ml dimethylformamidu a

v průběhu 3 minut se při pokojové teplotě přidá 4,14 g uhlíčitanu draselného. Míchá se po dobu 20 minut při teplotě 20 °C a přidá se 8,65 ml 1,2-dibromethanu.

Směs se míchá 30 hodin a vlije se do prostředí obsahujícího 100 ml destilované vody a 20 ml methylenchloridu, dekantuje se, extrahuje v methylenchloridu, promývá destilovanou vodou, extrahuje, organické roztoky se suší, odstředí, proplachují a destilují. Získá se surový produkt, který se chromatografuje na kysličníku křemičitém za použití benzenu s 5 % etheru. Získá se první frakce, která se rekrystalizuje v methanolu po rozpuštění při 50 až 60 °C a odstředění při 0 až +5 °C a získá se 1,16 g bílé látky, která je krémovitého charakteru.

Teplota tání 117 °C.

Potom se získá homogenní frakce 1,258 g.

NMR spektrum (CDCl₃), ppm

triplet = 3,55, J = 7 Hz, CH₂Br

triplet = 4,51, J = 6 Hz, N—O—CH₂

singlet = 6,55, proton thiazolu.

b) 2-(2-jodethoxyimino)-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)octan ethylnatý, isomer syn

6 g 2-(2-bromethoxyimino)-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)octanu ethylnatého, získaného v a), se přidá do 60 ml methylethylketonu a 2,141 g jodidu sodného. Po jednu hodinu a deset minut se udržuje při teplotě zpětného toku. Odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme 120 ml methylenchloridu a promývá se pětkrát 40 ml vody. Po každém promytí se reextrahuje vodná fáze 2 ml methylenchloridu, organické fáze se spojí, suší a odpaří. K získané pryskyřici se přidá ether. Suší se za sníženého tlaku a získá se 6,22 g látky.

Teplota tání 110 °C.

NMR spektrum (CDCl₃):

CH₂I = triplet centrovaný na 3,31 ppm, J = 7 Hz.

Proton v 5 thiazolu: 6,53 ppm.

c) 2-(2-tritylaminoethoxyimino)-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)octan ethylnatý, isomer syn

V inertní atmosféře se přidá 12,2 g 2-(2-jodethoxyimino)-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)octanu ethylnatého, isomer syn, získaného v b), do 80 ml bezvodého dimethylformamidu a 12,4 g triethylaminu. Po dobu 5 hodin se udržuje při teplotě 100 °C a přidá se 6,2 tritylaminu. Ponechá se 7 hodin při teplotě 100 °C. Teplota se nechá poklesnout na pokojovou teplotu, směs se vlije do 1600 ml destilované vody, extrahuje šestkrát 250 ml benzenem, promývá vodou, potom nasyceným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a potom nasyceným roztokem chloridu sodného. Suší se a získá se 23,5 g pryskyřice, která se chromatografuje na kysličníku

křemičitým s vymýváním směsí benzen—ether (95 : 5). Potom se hlavní frakce chromatografuje na kysličníku křemičitým pomocí čistého methylenchloridu.

Získá se 3,6 g čisté látky.

NMR spektrum (CDCl₃):

proton thiazolu = 6,46 ppm

CH₂—NH triplet centrovaný na 2,45 ppm J = 5 Hz.

d) Kyselina 2-(2-tritylaminoethoxyimino)-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)octová, isomer syn

V dusíkové atmosféře se přidá 2 g ethylesteru získaného v c) do 10 ml dioxanu a 66 ml absolutního ethanolu. Přidá se 3 ml normálního hydroxidu sodného. Po uplynutí 65 hodin se odstředí vzniklá sraženina a promývá se třikrát 3,5 ml směsí dioxan—ethanol (1 : 6,6). Získá se první dávka 1,445 g sodné soli.

Matečné vody se znovu zmýdelní za stejných podmínek a dají 0,440 g sodné soli. 1,445 g první dávky se vlije do 30 ml vody a 30 ml chloroformu a za prudkého míchání se přidá normální kyselina chlorovodíková až do získání pH 2 (zhruba 1,9 ml). Organická fáze se dekantuje, promývá se až do dosažení neutrality čtyřikrát 10 ml vody. Každá frakce promývacích vod se extrahuje 3 ml suší a odpařuje. Bílý prášek takto vzniklý se rozetře dvakrát 2 ml dichlorethanu a potom dvakrát 2 ml isopropyletheru. Suší se za sníženého tlaku při konstantní hmotnosti a získá se 1,202 g látky.

Teplota tání 176 °C (rozklad).

Druhá frakce 0,440 g se zpracovává stejným způsobem a poskytne 0,325 g očekávané látky.

Teplota tání 176 °C (rozklad).

Celkově se získá 1,527 g látky.

Teplota tání 176 °C.

NMR spektrum (CDCl₃):

6,65 ppm, proton v 5 thiazolu

2,95 ppm, CH₂—N.

Benzhydrylester kyseliny 3-azidomethyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylové byl získán následujícím způsobem:

Při teplotě místnosti se míchá po 4 dny směs 3,5 g difenyldiazomethanu, 5 g bezvodého síranu sodného, 16 ml suchého methylenchloridu a 3 g kyseliny 3-azidomethyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylové a 4,5 ml methanolu. Odstředí se, nerozpustná látka se promývá čtyřikrát celkem 50 ml směsí ether—methylenchlorid—methanol 20 : 7 : 2. Tento filtrát se suší. Získá se 4,93 g žluté pevné látky, která se čistí následujícím způsobem:

Hotě se postupně s 30, 20, 20 ml extraktu B (teplota tání 65 až 75 °C) a potom dvakrát pomocí 20 ml cyklohexanu.

Odpaří se a získá se 2,16 g látky. Těchto 2,16 g se míchá jednu hodinu dvakrát v celkem 140 ml octanu ethylnatého a potom se odstředí a promývá dvakrát v octanu ethylnatém.

Po odpaření filtrátu se získá 1,22 g látky. Teplota tání 161 °C.

Příklad 6

Pivaloyloxymethylester kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové

ETAPA A:

Pivalan jodmethylnatý

Směs 190 mg pivalanu chlormethylnatého, 225 mg jodidu sodného a 4 ml acetonu se udržuje při teplotě zpětného toku po dobu 40 minut. Ochladí se a získá se suspenze, obsahující očekávanou látku.

ETAPA B:

Pivaloyloxymethylester kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-[(1-methyl-1-methoxyethoxy)imino]acetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn

Při teplotě 20 °C se po dobu 10 minut míchá směs 739 g kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-[(1-methyl-1-methoxyethoxy)imino]acetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn, 76 mg uhlíčitanu draselného a 3 ml dimethylformamidu. Ochladí se na 0 až +5 °C a pozvolna se přidá suspenze získaná v etapě A. Při teplotě 0 až +5 °C se míchá po dobu 30 minut a po dobu jedné hodiny při 20 °C. Přidá se směs 40 ml vody a 1,5 ml kyseliny chlorovodíkové 1 N, precipitát se odstředí, potom se promývá vodou a získá se 850 mg očekávané látky.

ETAPA C:

Pivaloyloxymethylester kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové

Po dobu 12 minut se míchá při teplotě 55 až 60 °C směs 753 mg látky získané v etapě B, 0,75 ml 98% kyseliny mravenčí a 9,25 ml 50% kyseliny mravenčí. Koncentruje se při teplotě nepřevyšující 30 °C, vyjme se 5 ml vody, odstředí, promývá vodou a potom isopropyletherem, suší a získá se 481 mg očekávané látky.

Chromatografuje se na kysličníku křemičitým s pomocí směsi methylenchlorid-aceton (1:1) a získá se 211 mg očekávané látky.

IR spektrum (CHCl₃):

Absorpce při 1791 cm⁻¹

(C=O β-laktamu).

Absorpce při 1753 cm⁻¹

(ester —O—C—O—C—).



Absorpce při 1675 cm⁻¹

(amid).

Absorpce při 1654 až 1636 cm⁻¹

(C=C a C=N konjugované).

Absorpce při 1609 až 1483 cm⁻¹

(deformace aromatický cyklus —NH₂).

NMR spektrum (CDCl₃):

1,22 ppm (terc.butyl)

3,52 ppm (CH₂—S)

3,9 až 4,15 ppm a 4,26 až 4,5 ppm

(CH₂N₃)

5 až 5,08 ppm (proton v 6. pozici)

6,92 ppm (proton v 5 thiazolyly — isomer syn).

Příklad 7

Acetoxymethylester kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové

ETAPA A:

Octan jodmethylnatý

Při teplotě zpětného toku se po dobu 40 minut udržuje směs 141 mg octanu chlormethylnatého, 225 mg jodidu sodného a 4 ml acetonu. Ochladí se a získá se suspenze obsahující očekávanou látku.

ETAPA B:

Acetoxymethylester kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-[(1-methyl-1-methoxyethoxy)imino]acetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové

Postupuje se obdobně jako v etapě B příkladu 6, vycházejíce z 739 mg kyseliny a suspenze získané v etapě A. Získá se 698 mg očekávaného esteru.

ETAPA C:

Acetoxymethylester kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové

Postupuje se obdobně jako v příkladě 6, etapa C, vycházejíce z 695 mg esteru získaného v etapě B uvedené výše. Po čištění chromatografií se získá 100 mg očekávaného esteru.

IR spektrum (CHCl₃):

Absorpce v oblasti OH/NH.

Absorpce při 2105 cm^{-1} (azid).
 Absorpce při 1769 cm^{-1} (osazení při 1746 cm^{-1}), (C=O β -laktamu, ester—octan).
 Absorpce při 1671 cm^{-1} (amid).
 Absorpce při 1571 až 1521 cm^{-1} (amid II a heterocykl).

NMR spektrum (CDCl_3):

2,13 ppm ($-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$)



3,55 ppm ($-\text{CH}_2-\text{S}$)

3,92 až 4,15 ppm a 4,33 až 4,56 ppm
 ($-\text{CH}_2-\text{N}_3$)

5,03 až 5,12 ppm (proton v pozici 6)

5,91 ppm ($-\text{COOH}_2-\text{OAc}$ a proton v pozici 7)

7,03 ppm (proton v 5 thiazolu — isomer syn).

Příklad 8

1-acetoxyethylester kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové

ETAPA A:

1-acetoxyethylester kyseliny 7-[[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-methoxyethoxyimino)acetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové, 76 mg uhličitany draselného a 3 ml dimethylformamidu. Roztok se ochladí na 0 až +5 °C a pozvolna se přidá 0,6 g octanu 1-bromethylnatého. Míchá se po dobu 20 minut při teplotě 0 až +5 °C a potom po dobu jedné hodiny při 20 °C. Zředí se směsí 40 ml ledové vody a 1,5 ml kyseliny chlorovodíkové 1 N, odstředí se, promývá ve vodě, suší a získá se 761 mg očekávané látky.

ETAPA B:

1-acetoxyethylester kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové

Postupuje se způsobem podobným jako v příkladě 6, etapa C, vycházejíce z 760 mg esteru získaného ve výše uvedené etapě A. Po čištění chromatografií se získá 98 mg očekávaného esteru.

IR spektrum (CHCl_3):

Absorpce v oblasti OH/NH.

Absorpce při 2104 cm^{-1} (azid).

Absorpce při 1793 až 1778 cm^{-1} (C=O laktamu).

Absorpce při 1766 až 1740 cm^{-1} (ester + OAc).

Absorpce při 1675 cm^{-1} (amid).

Absorpce při 1609 cm^{-1} (NH_2 deformace).

UV spektrum

1. v ethanolu

max. 222 nm $E_1^1 = 319$ $\epsilon = 16\,300$

max. 259 nm $E_1^1 = 229$ $\epsilon = 11\,700$

2. v ethanolu a HCl N/10

max. 261 nm $E_1^1 = 322$ $\epsilon = 16\,400$

infl: 216 nm $E_1^1 = 247$.

NMR spektrum (CDCl_3):

1,5 až 1,58 ppm (CH_3-CH)

2,08 ppm ($-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$)



3,92 až 4,15 a 4,33 až 4,56 ppm

($-\text{CH}_2-\text{N}_3$)

5,01 až 5,1 ppm (proton v pozici 6)

5,87 až 5,95 ppm (proton v pozici 7)

6,96 ppm (proton v pozici 5 thiazolu, isomer syn).

Příklad 9

Kyselina 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn, krystalická

1 g sodné soli získané v příkladě 2 se rozpustí v 5 ml směsi ethanol—voda (1:1) při teplotě 50 °C. Přidá se 0,1 g aktivního uhlí, míchá se, odstředí se a promývá v 4 ml směsi ethanol—voda (1:1). Přidá se 0,3 ml padesátiprocentní kyseliny mravenčí do filtrátu při teplotě 50 °C, a očekávaná kyselina krystalizuje. Směs se ochladí, odstředí, produkt se promývá ve směsi ethanol—voda (1:1), suší a získá se 574 mg očekávané kyseliny.

Analýza (kyselina solvatovaná 0,5 ethanolu):

vypočteno:

37,6 % C, 3,4 % H, 25,0 % N, 14,3 % S,

nalezeno:

37,7 % C, 3,7 % H, 23,9 % N, 14,3 % S.

Příklad 10

Injekční preparát následujícího složení:

— sodná sůl kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn	500 mg
— sterilní vodný excipient do objemu	5 ml

Příklad 11

Injekční preparát následujícího složení:

— sodná sůl kyseliny 3-azidomethyl-

- 7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn. 500 mg
— sterilní vodný excipient do objemu 5 ml

Příklad 12

- Želé následujícího složení:
— sodná sůl kyseliny 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn 250 mg
— excipient pro jednu gelovou tabletu do 400 mg

Příklad 13

- Injekční preparát následujícího složení:
— kyselina 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-aminoethoxyimino)acetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn ve formě bis-trifluoroctanu 500 mg
— vodný sterilní excipient do objemu 5 ml

Příklad 14

- Želé následujícího složení:
— kyselina 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-aminoethoxyimino)acetyl]amino]-3-

- cefem-4-karboxylová, isomer syn ve formě svého bis-trifluoroctanu 250 mg
— excipient pro jednu gelovou tabletu do 400 mg

Příklad 15

- Želé následujícího složení:
— kyselina 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn 250 mg
— excipient pro jednu gelovou tabletu do 400 mg

Farmakologické výsledky,
získané s látkami podle vynálezu

A. Aktivita in vitro

Metoda ředění v tekutém prostředí

Připraví se série zkumavek, ve kterých se umístí stejné množství sterilního živného roztoku. Do každé zkumavky se vloží rostoucí množství zkoumané látky a potom se každá zkumavka infikuje bakteriálním kmenem.

Po inkubaci za dvacet čtyři nebo čtyřicet osm hodin v inkubátoru se vyhodnotí inhibice růstu bakterií prosvěcováním, což umožní určit minimální inhibiční koncentraci (C. M. I. — concentration minimale inhibitrice) vyjádřenou v $\mu\text{g/ml}$.

Byly získány následující výsledky:

Látka podle příkladu 2

Kmen	C. M. I. v $\mu\text{g/ml}$	
	24 hodin	48 hodin
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 citlivý na penicilin	0,2	0,2
Staphylococcus aureus UC 1 128 rezistentní vůči penicilinu	0,2	0,2
Staphylococcus aureus exp. č. 54 146	0,2	0,2
Streptococcus pyogenes A 561	$\leq 0,02$	$\leq 0,02$
Streptococcus faecalis 5 432	3	3
Streptococcus faecalis 99 F 74	10	10
Bacillus subtilis ATCC 6 633	0,5	1
Escherichia Coli ATCC 9 637 citlivý na tetracyklin	0,2	0,5
Escherichia Coli ATCC 11 303 rezistentní vůči tetracyklinu	0,05	0,05
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ B ₆	0,05	0,1
Escherichia Coli R 55 123 D rezistentní vůči gentamycinu a tobramycinu	0,1	0,1
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	0,05	0,05
Klebsiella pneumoniae 2 536 rezistentní vůči gentamycinu	0,5	0,5
Proteus mirabilis (indol—) A 235	0,1	0,1
Salmonella typhimurium 420	0,1	0,1
Enterobacter cloacae 681	10	10
Providencia Du 48	3	5
Serratia 2 532 odolná vůči gentamycinu	5	5

Látka podle příkladu 4

Kmen	C. M. I. v $\mu\text{g/ml}$	
	24 hodin	48 hodin
Staphylococcus aureus ATCC 6 538		
citlivý na penicilin	1	1
Staphylococcus aureus UC 1 128		
rezistentní vůči penicilinu	1	1
Staphylococcus aureus exp. č. 54 146	1	1
Streptococcus pyogenes A 561	$\leq 0,02$	$\leq 0,02$
Streptococcus faecalis 5 432	2	3
Streptococcus faecalis 99 F 74	2	3
Bacillus subtilis ATCC 6 633	1	2
Escherichia Coli ATCC 9 637		
citlivá na tetracyklin	0,2	0,2
Escherichia Coli ATCC 11 303		
odolná vůči tetracyklinu	0,5	0,5
Escherichia Coli exp. TO ₂₆ B ₆	0,2	0,2
Escherichia Coli R 55 123 D rezistentní		
vůči gentamycinu a tobramycinu	0,2	0,2
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	$\leq 0,02$	$\leq 0,02$
Klebsiella pneumoniae 2 536 odolná		
vůči Gentamycinu	0,5	0,5
Proteus mirabilis (indol—) A 235	$\leq 0,02$	$\leq 0,02$
Salmonella typhimurium 420	0,1	0,1
Enterobacter cloacae 681	20	40
Providencia Du 48	3	5
Serratia 2 532 odolná vůči gentamycinu	0,5	0,5

Látka podle příkladu 5

Kmen	C. M. I. v $\mu\text{g/ml}$	
	24 hodin	48 hodin
Staphylococcus aureus ATCC 6 538		
citlivý na penicilin	2	3
Staphylococcus aureus UC 1 128		
rezistentní vůči penicilinu	5	10
Staphylococcus aureus exp. č. 54 146	3	3
Streptococcus pyogenes A 561	0,02	0,02
Bacillus subtilis ATCC 6 633	0,5	0,5
Escherichia Coli ATCC 9 637		
citlivá vůči tetracyklinu	0,5	0,5
Escherichia Coli ATCC 11 303		
rezistentní vůči tetracyklinu	0,05	0,05
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ B ₆	0,1	0,1
Escherichia Coli R 55 123 D rezistentní vůči		
gentamycinu a tobramycinu	0,2	0,2
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	0,1	0,1
Klebsiella pneumoniae 2 536		
rezistentní vůči gentamycinu	0,5	0,5
Proteus mirabilis (indol—) A 235	0,1	0,2
Proteus vulgaris (indol+) A 232	2	3
Salmonella typhimurium 420	0,2	0,2
Enterobacter cloacae 681	5	5
Providencia Du 48	1	1
Serratia 2 532 odolná vůči gentamycinu	0,5	0,5

B. Experiment s infekcí Staphylococcus aureus 54 146

Byl zkoumán účinek látky podle příkladu 4 na infekci způsobenou u myši Staphylococcus aureus. Skupiny po 10 myších samicích byly infikovány intraperitoneální injekcí 0,5 ml kmene Staphylococcus aureus 54 146 pěstované 24 hodin v prostředí „An-

tibiotic Medium n°3“ při pH 7, zředěnou na jednu šestinu destilovanou vodou.

Podkožní injekcí pak bylo podáváno po jedné hodině, pěti hodinách a dvaceti čtyřech hodinách určené množství zkoumané látky.

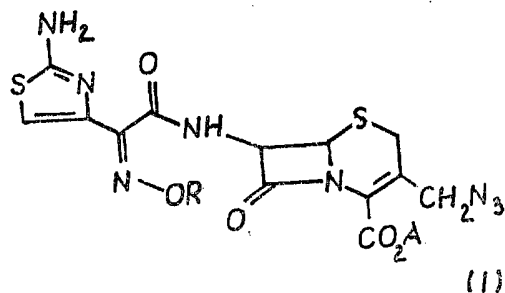
Byla určována mortalita po 8 dní.

Výsledky pokusu shrnuje následující tabulka.

	7 h	21 h 30	Mortalita po 23 h 15	28 h	30 h	48 h 30	6. den	přežilo
Kontrolní vzorek	3	7						0/10
Látka z příkladu 4, 0,05 mg	7	1	2					0/10
Látka z příkladu 4, 0,1 mg		1		1	1	1	1	5/10
Látka z příkladu 4, 0,25 mg								10/10
Látka z příkladu 4, 0,5 mg								10/10

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových oximových derivátů kyseliny 3-azidomethyl-7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové ve formě isomeru syn

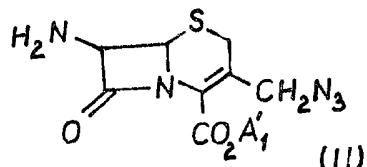


ve kterém

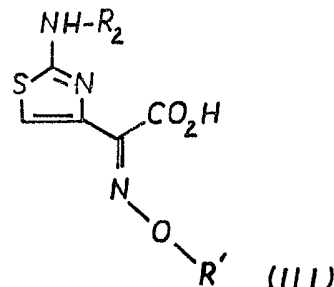
R znamená atom vodíku, nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoethylovou skupinu, a

A znamená atom vodíku, ekvivalent alkaliálního kovu, kovu alkalické země, amonia nebo aminové organické báze nebo snadno odštěpitelnou esterovou skupinu ze skupiny zahrnující benzhydrilovou skupinu, pivaloyloxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu a acetoxyethylovou skupinu,

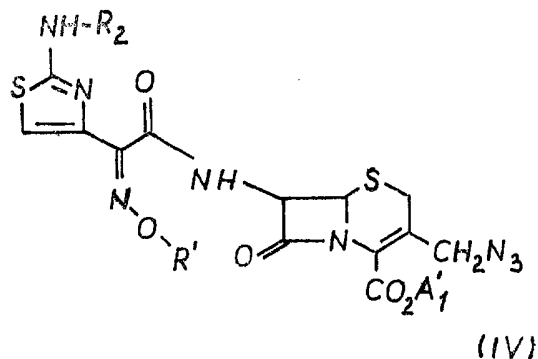
jakož i soli sloučenin obecného vzorce I s anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



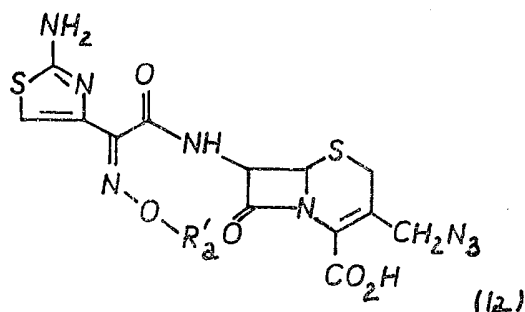
ve kterém A1' znamená atom vodíku nebo snadno odštěpitelnou esterovou skupinu ze skupiny zahrnující benzhydrilovou skupinu, pivaloyloxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu a acetoxyethylovou skupinu, působí sloučeninou obecného vzorce III



nebo funkčním derivátem této kyseliny, přičemž ve vzorci III znamená R2 ochrannou skupinu aminové skupiny a R' znamená ochrannou skupinu hydroxylové skupiny, nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytek —CH2CH2—NH—Ra, kde Ra znamená ochrannou skupinu aminové skupiny, k získání sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém A1', R' a R2 mají výše uvedený význam, načež se tato sloučenina obecného vzorce IV potom vystaví působení jednoho nebo více činidel, zvolených ze skupiny, zahrnující hydrolyzační činidla, hydrogenolyzační činidla a thiomocovinu, k získání sloučeniny obecného vzorce Ia

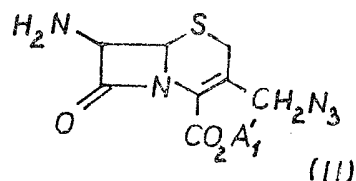


ve kterém R_a' znamená atom vodíku, nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoethylovou skupinu, která odpovídá sloučenině obecného vzorce I, ve kterém A znamená atom vodíku a R má výše uvedený význam pro substituent R_a' , a tato sloučenina obecného vzorce Ia se popřípadě přemění v sůl nebo ester a popřípadě se sůl sloučeniny obecného vzorce I, získaná uvedeným způsobem, přemění v případě, že ve vzorci I znamená A atom vodíku a R znamená methylovou skupinu, na kyselinu 3-azidomethyl-7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl]amino]-3-cefem-4-karboxylovou ve formě syn a v krystalické formě tím, že se sodná sůl této kyseliny rozpustí ve směsi alkoholu a vody a k roztoku se přidá ekvivalent anorganické nebo organické kyseliny.

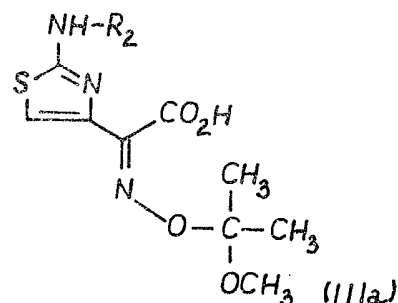
2. Způsob podle bodu 1 výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku nebo nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vyznačený tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R' znamená ochrannou skupinu hydroxylové skupiny ne-

bo alkylovou nasycenou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

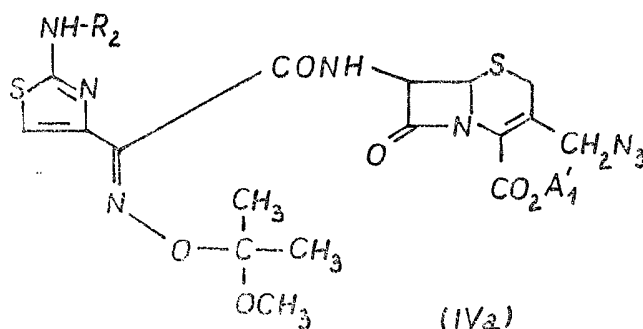
3. Způsob výroby podle bodu 1 sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



ve kterém A_1' znamená atom vodíku nebo snadno odštěpitelnou esterovou skupinu ze skupiny, zahrnující benzhydrylovou skupinu, pivaloyloxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu a acetoxylethylovou skupinu, působí kyselinou obecného vzorce IIIa

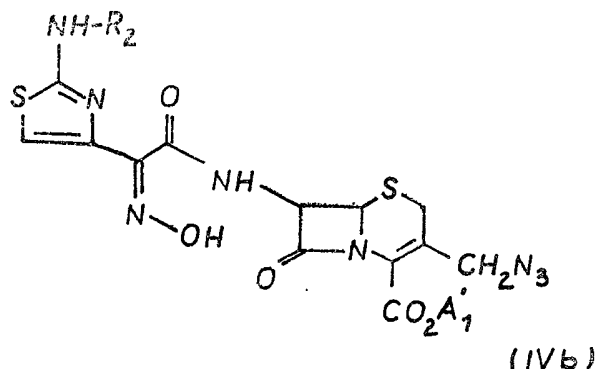


nebo funkčním derivátem této kyseliny, přičemž v tomto vzorci IIIa R_2 znamená ochrannou skupinu aminové skupiny, k získání sloučeniny obecného vzorce IVa



která se v případě, že A_1' znamená atom vodíku, přemění popřípadě v sůl nebo ester a sloučenina obecného vzorce IVa nebo její

sůl se buď vystaví působení vodného roztoku anorganické kyseliny k získání sloučeniny obecného vzorce IVb



na kterou se působí karboxylovou kyselinou, hydrogenolyzačním činidlem, thiomočovinou nebo dvěma z těchto činidel podle významů substituentů R_2 a A_1' , k získání sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém R_a' znamená atom vodíku, nebo se vystaví působení kyseliny a případně v závislosti na významech substituentů R_2 a A_1' hydrogenolyzačního činidla, thiomočoviny nebo dvou z těchto činidel k získání sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém R_a' znamená atom vodíku a tato sloučenina obecného vzorce Ia, ve které R_a' znamená atom vodíku, se případně převede na sůl nebo ester.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako výchozích látek použije sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R_2 znamená

tritylovou skupinu a R' znamená 1-methyl-1-methoxyethylou skupinu, a sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém A_1' znamená atom vodíku.

5. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako výchozích látek použije sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R_2 znamená tritylovou skupinu a R' znamená methylovou skupinu, a sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém A_1' znamená atom vodíku.

6. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako výchozích látek použije sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R_2 znamená tritylovou skupinu a R' znamená tritylaminoethylou skupinu, a sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém A_1' znamená benzhydrylovou skupinu.