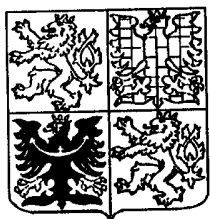


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 2398-93

(13) A3

5(51)

C 07 D 501/57

A 61 K 31/545

(22) 10.11.93

(32) 12.11.92, 12.11.92

(31) 92/976250, 92/976248

(33) US, US

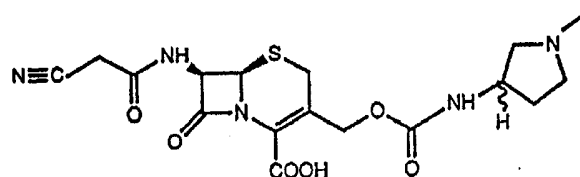
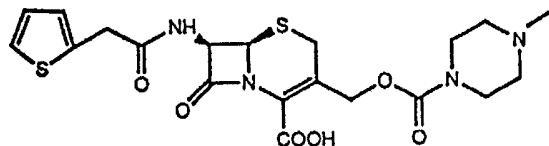
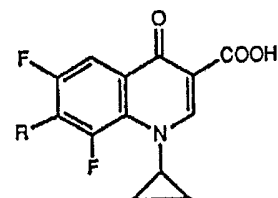
(40) 15.06.94

(71) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Dax Scott Louis, Staten Island, New York, US;
Keith Dannis Dalton, Montclair, New Jersey, US;
Rossman Pamela Loreen, Nutley, New Jersey, US;
Wei Chung-Chen, Cedar Knolls, New Jersey, US;

(54) Cefalosporinové deriváty

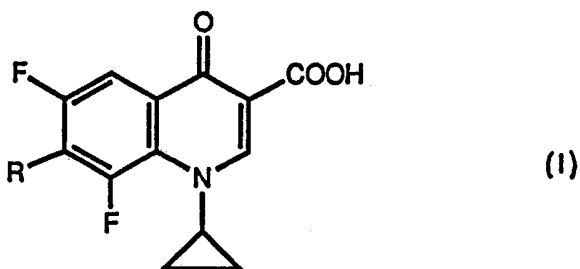
(57) Cefalosporinové deriváty obecného vzorce I, ve které R představuje jednu ze skupin vzorce a) a b) a odpovídající snadno hydrolyzovatelné, farmaceuticky přijatelné estery a farmaceuticky přijatelné soli a hydráty těchto sloučenin, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky, které obsahují tyto sloučeniny a způsob výroby výše zmíněných prostředků.



Cefalosporinové deriváty

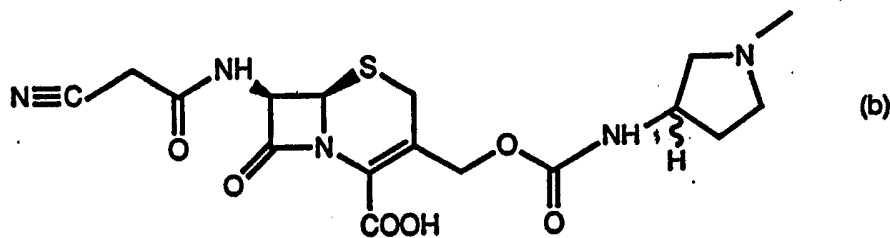
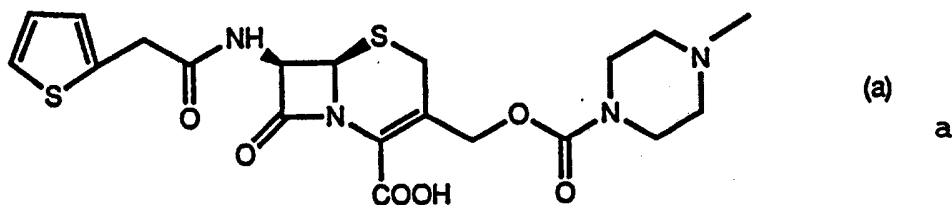
Podstata vynálezu

Tento vynález se týká cefalosporinových derivátů substituovaných charakteristicky substituovanou chinolonylovou skupinou, zejména 3-karboxy-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolonylovou skupinou. Vynález se zvláště týká cefalosporinových derivátů obecného vzorce I



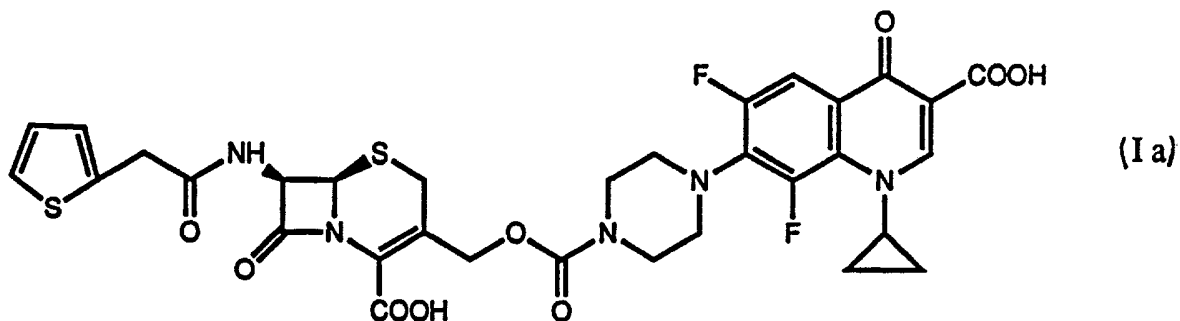
ve kterém

R představuje jednu ze skupin vzorce



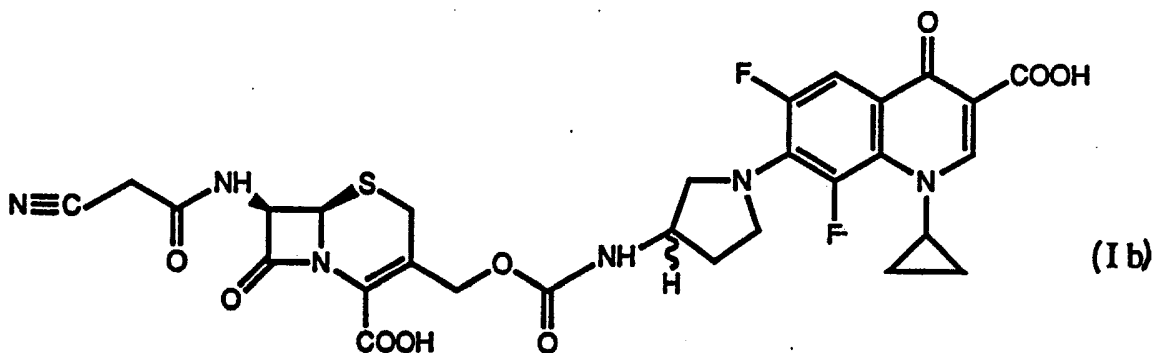
a odpovídajících snadno hydrolyzovatelných, farmaceuticky přijatelných esterů a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, jakož i hydrátů sloučenin obecného vzorce I a jejich esterů a solí.

Zvláštní provedení sloučenin podle tohoto vynálezu se týká sloučeniny vzorce Ia



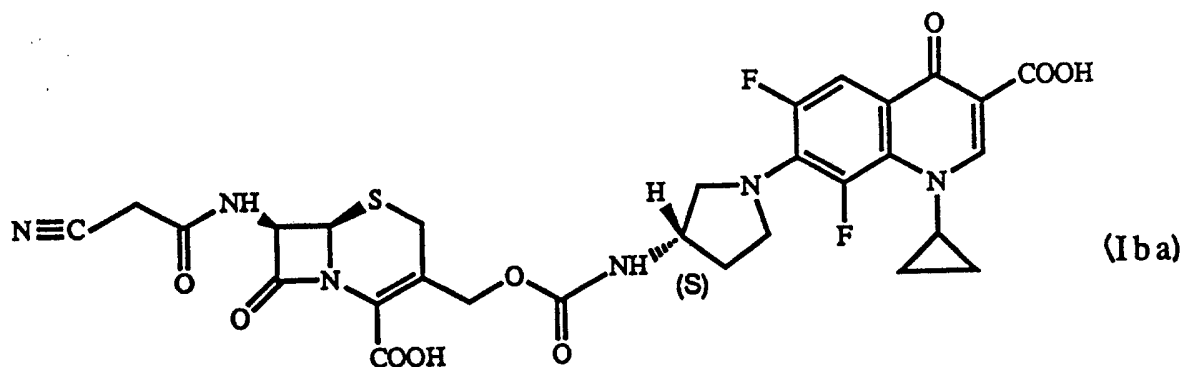
a odpovídajících snadno hydrolyzovatelných, farmaceuticky přijatelných esterů a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, jakož i hydrátů sloučeniny vzorce Ia a jejich esterů a solí.

Ještě další provedení sloučenin podle tohoto vynálezu se týká sloučeniny vzorce Ib

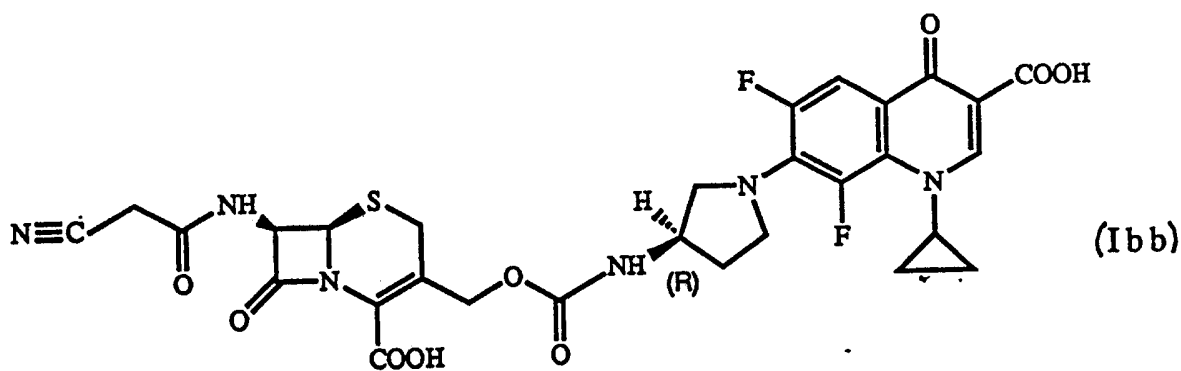


a odpovídajících snadno hydrolyzovatelných, farmaceuticky přijatelných esterů a farmaceuticky přijatelných solí této sloučeniny, jakož i hydrátů sloučeniny vzorce Ib a jejich esterů a solí.

Zajímavý je S epimer vzorce Iba



a R epimer vzorce Ibb



a odpovídající snadno hydrolyzovatelné, farmaceuticky přijatelné estery a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin, jakož i hydráty sloučenin vzorců Iba a Ibb a jejich estery a sůl. S epimer je zvláště výhodný.

Výše uvedené sloučeniny, jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, stejně jako hydráty těchto sloučenin, se mohou používat jako přípravky potlačující bakteriální infekce (včetně infekcí močového traktu a respiračních infekcí) u různých druhů savců, například psů, koček, koní a podobně, a u člověka. Tyto sloučeniny projevují účinek proti širokému rozsahu jak gram negativních, tak gram pozitivních bakterií.

Účinek sloučenin obecného vzorce I podle tohoto vynálezu in vitro, změřený jako minimální inhibiční koncentrace (MIC) v mikrogramech na mililitr, za použití agarové (Mueller

Hinton) ředící metody proti různým gram pozitivním a gram negativním organismům, je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1

Účinek sloučenin obecného vzorce I in vitro
MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Organismus	Vzorec Ia	Vzorec Ib	Vzorec Iba	Vzorec Ibb
Gram negativní organizmy				
<i>Escherichia coli</i> 257	0,0625	0,125	0,0313	0,125
<i>E. coli</i> TEM-1a	0,0625	0,125	0,0313	0,125
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,0625	0,0625	0,0313	0,0625
<i>E. coli</i> 4	0,125	0,125	0,0313	0,125
<i>E. coli</i> B	0,0313	0,0625	$\leq 0,0156$	0,0313
<i>E. coli</i> 94	0,0625	0,125	0,0313	0,125
<i>E. coli</i> Leo HA2	$\leq 0,0156$	0,0156	$\leq 0,0156$	$\leq 0,0156$
<i>E. coli</i> Leo HA2M4	$\leq 0,0156$	0,0313	$\leq 0,0156$	0,0313
<i>E. coli</i> 1269B	0,0313	0,0625	$\leq 0,0156$	0,0625
<i>E. coli</i> 1527E	$\leq 0,0156$	0,0625	$\leq 0,0156$	0,0625
<i>E. coli</i> 1573E	0,0625	0,0625	$\leq 0,0156$	0,0625
<i>E. coli</i> 1894E	0,0625	0,0625	$\leq 0,0156$	0,0625
<i>E. coli</i> 2008E	0,0313	0,0625	0,0313	0,0625
<i>E. coli</i> HMS1	$\leq 0,0156$	0,0313	$\leq 0,0156$	0,0313
<i>E. coli</i> 2721B	0,0313	0,0625	$\leq 0,0156$	0,0313
<i>E. coli</i> 2722B	$\leq 0,0156$	$\leq 0,0156$	$\leq 0,0156$	$\leq 0,0156$
<i>E. coli</i> DC-0	2	1	0,5	2
<i>E. coli</i> DC-2	0,25	0,25	0,0625	0,25
<i>Citrobacter freundii</i> BS-16 ^a	0,0313	0,0625	$\leq 0,0156$	0,0313
<i>Cit.freundii</i> EL-1408	0,25	0,25	0,125	0,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> A	0,25	0,25	0,0625	0,25
<i>K.pneumoniae</i> 369	0,5	0,25	0,125	0,5
<i>K.oxytoca</i> 1082EN	0,0625	0,0625	$\leq 0,0156$	0,0625

Tabulka 1 - pokračování

Organismus	Vzorec	Vzorec	Vzorec	Vzorec
	Ia	Ib	Iba	Ibb
<i>Enterobacter cloacae</i> P99 ^a	≤0,0156	0,0313	≤0,0156	≤0,0156
<i>Enter.cloacae</i> 4946	0,0625	0,125	0,0313	0,125
<i>Enter.cloacae</i> 4192-2	0,0625	0,0625	≤0,0156	0,0313
<i>Enter.cloacae</i> 5699	0,125	0,25	0,0625	0,25
<i>Serratia marcescens</i> SM ^a	0,5	0,25	0,125	0,25
<i>Ser.sp.</i> 101	0,5	0,25	0,0625	0,125
<i>Ser.marcescens</i> 1071	0,125	0,25	0,0313	0,125
<i>Ser.marcescens</i> MA	16	4	4	8
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 6380 ^a	0,125	0,25	0,0625	0,125
<i>Prot.mirabilis</i> 90	0,5	1	0,125	0,5
<i>Prot.vulgaris</i> 1028BC	0,0625	0,125	≤0,0156	0,0313
<i>Prot.vulgaris</i> 100	0,125	0,25	0,0625	0,0625
<i>Prot.mirabilis</i> 503-1136	0,5	0,25	0,0625	0,125
<i>Prot.mirabilis</i> 620A	0,0625	0,25	0,0625	0,125
<i>Prot.mirabilis</i> 2	0,25	0,25	0,0625	0,125
<i>Prot.mirabilis</i> 190	0,125	0,25	0,0313	0,0625
<i>Prov.rettgeri</i> ATCC 9250	0,25	0,25	0,0625	0,25
<i>A.calcoaceticus</i> PCI-3	0,25	0,25	0,0625	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 5712	2	2	2	4
<i>Ps.aeruginosa</i> 18SH ^a	1	0,5	0,25	1
<i>Ps.aeruginosa</i> ATCC 27853	1	1	1	2
<i>Ps.aeruginosa</i> 8780	n	1	0,5	2
<i>Ps.aeruginosa</i> 765	2	1	0,5	2
<i>Ps.aeruginosa</i> 1937E	1	0,5	0,25	1
<i>Ps.aeruginosa</i> 1973E	1	0,5	0,25	1
<i>Ps.aeruginosa</i> K799/WT	2	0,5	0,5	1
<i>Ps.aeruginosa</i> K799/61	2	0,125	0,0625	0,25
<i>Ps.aeruginosa</i> B	0,5	0,25	0,25	1
<i>Ps.aeruginosa</i> 56	1	0,5	0,25	1

Tabulka 1 - pokračování

Organismus	Vzorec	Vzorec	Vzorec	Vzorec
	Ia	Ib	Iba	Ibb
<i>Ps.aeruginosa</i> 56M	0,25	0,25	0,0625	0,25
<i>Ps.aeruginosa</i> 56-1B	0,25	0,5	0,125	0,5
<i>Ps.cepacia</i> 1973B	4	2	4	4
<i>Xan.maltophilia</i> 2897B	1	0,25	0,25	0,5
Gram pozitivní a jiné organizmy				
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0,25	0,25	0,0625	0,125
<i>Staph.aureus</i> 67 ^b	1	0,25	0,125	0,5
<i>Staph.aureus</i> 753 ^b	0,5	0,25	0,0625	0,125
<i>Staph.pyogenes</i> 4	≤0,0156	0,0625	0,0313	0,0625
<i>Staph.aureus</i> ATCC 29213	0,5	0,25	0,0625	0,125
<i>Staph.aureus</i> ATCC 25923	0,25	0,25	0,0625	0,25
<i>Staph.aureus</i> 82	0,125	0,125	0,0625	0,125
<i>Staph.aureus</i> 1059B	0,25	0,25	0,0313	0,125
<i>Staph.aureus</i> 3037B	1	0,25	0,0625	0,125
<i>Staph.aureus</i> Evans	0,5	0,125	0,0313	0,0625
<i>Staph.aureus</i> 3647B	0,5	0,25	0,0313	0,125
<i>Staph.aureus</i> 95	0,5	0,25	0,0313	0,125
<i>Staph.aureus</i> 404	0,5	0,25	0,0313	0,125
<i>Micrococcus luteus</i> PCI	≤0,0156	0,125	0,0625	0,0625
<i>Bacillus megaterium</i> 164	0,125	0,0625	0,0313	0,0625
<i>Bacillus subtilis</i> 558	0,0313	0,125	0,0313	0,0625
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 6303		0,125	0,0313	0,0625
<i>Str.pneumoniae</i> N82-012-MC	0,0313	0,5	0,125	0,25
<i>Str.pneumoniae</i> 6302		n	0,0625	0,0625
<i>Str.pyogenes</i> 503-782	≤0,0156	0,0625	0,0313	0,0625
<i>Ent.faecalis</i> ATCC 29212	4	2	0,5	2
<i>Ent.hirae</i> ATCC 8043	2	2	0,5	1
<i>Mycobacterium phlei</i> 78	0,125	0,25	0,0625	0,125

Tabulka 1 - pokračování

Organismus	Vzorec	Vzorec	Vzorec	Vzorec
	Ia	Ib	Iba	Ibb
Candida albicans 155	>128	>128	>128	>128

a = základní producent β -laktamázy

b = resistantní k methicilinu

n = nestanoveno

Pro potlačování bakteriálních infekcí u savců, jak u lidí, tak u savců odlišných od člověka, se sloučenina podle tohoto vynálezu může podávat savci, který potřebuje takové ošetření, v množství od přibližně 5 do zhruba 500 mg/kg za den, výhodně od přibližně 10 do zhruba 100 mg/kg za den, obzvláště výhodně od přibližně 10 do zhruba 55 mg/kg za den. Průměrný odborník v oboru je si vědom vhodného terapeuticky účinného množství, které je nutné pro potlačení bakteriálních infekcí u člověka a savců odlišných od lidí.

Způsoby podání, které se používaly v minulosti k dodávání penicilinů a cefalosporinů do místa infekce savcům, a to jak člověku tak savcům odlišným od lidí, se také předpokládají při použití sloučenin podle tohoto vynálezu. Pro ilustraci se uvádí, že takové metody podávání zahrnují parenterální, například intravenózní nebo intramuskulární, a enterální podání, například ve formě čípků.

Vhodné terapeuticky inertní nosné látky, které jsou použitelné pro různé způsoby podání, mohou být také obsaženy, stejně jako jiné farmaceutické pomocné látky, které jsou dobře známé v oboru.

Vhodnými nosnými látkami pro jednotkové dávky ve formě intramuskulárního nebo intravenózního injekčního roztoku jsou například voda, alkoholy, polyoly, glycerol a rostlinné oleje. Za vhodné nosné látky pro čípky se pokládají například přírodní nebo vytvrzené oleje, vosky, tuky a polokapalné nebo kapalné polyoly.

Obvyklá stabilizační, konzervační, smáčecí a emulgační činidla, přípravky zlepšující konsistenci, soli pro změnu osmotického tlaku, pufrů, solubilizéry a antioxidační činidla, které jsou dobře známé v oboru, přicházejí také v úvahu jako farmaceutické pomocné látky.

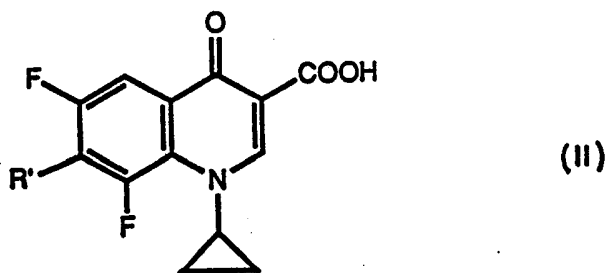
Snadno hydrolyzovatelnými estery sloučeniny obecného vzorce I je třeba rozumět sloučeniny obecného vzorce I, jejíž karboxy skupina (to znamená 2-karboxy skupina) nebo karboxy skupiny je nebo jsou přítomny ve formě snadno hydrolyzovatelných esterových skupin. Příklady takových esterových skupin, které mohou být obvyklého typu, jsou nižší alkanoyloxyalkylestery (například acetoxymethylester, pivaloyloxymethylester, 1-acetoxyethylester a 1-pivaloyloxyethylester), nižší alkoxykarbonyloxyalkylestery (například methoxykarbonyloxymethylester, 1-ethoxykarbonyloxyethylester a 1-isopropoxykarbonyloxyethylester), laktonylestery (například ftalidylester a thioftalidylester), nižší alkoxy methylestery (například methoxymethylester) a nižší alkanoylaminomethylestery (například acetamidomethylester). Jiné estery (například benzylester a kyanmethylester) se mohou také používat. Zde užívané výrazy alkylová skupina, alkoxy skupina, alkanoylová skupina a alkanoyloxy skupina mají své obvyklé významy, které jsou dobře známé průměrnému odborníkovi v oboru a jejich příklady jsou uvedeny výše. Výraz "nižší" se vztahuje k částem obsahujícím atom uhlíku, které mají od 1 do 6 atomů uhlíku.

Příklady solí sloučeniny obecného vzorce I jsou soli alkalických kovů, jako je sodná a draselná sůl, amonná sůl, soli alkalických zemin, jako je vápenatá sůl, soli s organickými bázemi, jako jsou soli s aminy (například soli s N-ethylpiperidinem, prokainem, dibenzylaminem, N,N'-dibenzylethylendiaminem, alkylaminy nebo dialkylaminy), stejně jako soli s aminokyselinami (jako například soli s argininem nebo lysinem).

Sloučenina obecného vzorce I, stejně jako její soli a snadno hydrolyzovatelné estery se mohou hydratovat. Hydratace se může uskutečnit v průběhu výrobního procesu nebo může nastat postupně, jako výsledek hygroskopických vlastností sloučeniny, která na počátku byla bezvodá.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou vyrobit tím, že se

a) acyluje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R' znamená skupinu odpovídající R, která obsahuje nesubstituovanou aminoskupinu v poloze 7 cefalosporinového jádra,

nebo její adiční sůl s kyselinou, nebo

b) pro výrobu snadno hydrolyzovatelného, farmaceuticky přijatelného esteru sloučeniny obecného vzorce I, podrobí karboxylová kyselina obecného vzorce I odpovídající esterifikaci, nebo

c) pro výrobu farmaceuticky přijatelných solí nebo hydrátů sloučeniny obecného vzorce I a hydrátů těchto solí, převede sloučenina obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo hydrát nebo na hydrát této soli.

Acylace podle výrobní varianty a) způsobu podle tohoto vynálezu se může provádět způsoby, které jsou o sobě známé a které ovládá každý odborník v oboru. Například sloučenina obecného vzorce II se může acylovat odpovídající volnou karboxylovou kyselinou nebo její solí s bází, přičemž v tomto případě se acylace provádí v přítomnosti vhodného kondenzačního činidla a sloučenina obecného vzorce II se předtím převede na snadno hydrolyzovatelný ester. Vhodnými kondenzačními činidly jsou například N,N'-disubstituované karbodiimidy, jako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, které se výhodně používají dohromady s N-hydroxybenzotriazolem nebo N-hydroxysukcinimidem, 2-halogenpyridiniovou solí, jako je 2-chlor-1-methylpyridiniumchlorid, oxychloridem fosforečným, thionylchloridem nebo oxalylchloridem.

Také je však možné použít acylující karboxylovou kyselinu ve formě reaktivního derivátu. Jako reaktivní deriváty přicházejí v úvahu zvláště chloridy kyselin, anhydridy kyselin, směsné anhydridy (například anhydridy s kyselinou trifluoroctovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou mesitylensulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou a kyselinou p-chlorsulfonovou) a aktivní thiolestery, například S-(2-benzothiazolyl)thioestery. Pokud se použije tento S-(2-benzothiazolyl)thioester, amin obecného vzorce II se s výhodou používá ve formě adiční soli s kyselinou, například

jako toluensulfonát, methansulfonát nebo hydrochlorid.

Acylace se s výhodou provádí v přítomnosti solubilizéru pro amin obecného vzorce II, jako N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu, triethylaminu, pyridinu nebo N-methylmorfolinu. Pokud je žádoucí, acylace se může provádět v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, s hydrogenuhličitanem sodným, uhličitanem draselným, triethylaminem, pyridinem nebo N-methylmorfolinem, které obzvláště přicházejí v úvahu jako činidla vázající kyselinu. Vhodnými rozpouštědly jsou například cyklické ethery, jako je tetrahydrofuran a dioxan, halogenované nižší uhlovodíky, jako je chloroform a methylenchlorid, dále dimethylformamid, dimethylacetamid, acetonitril, aceton a voda, stejně jako jejich směsi. Reakční teplota se může měnit v širokém rozmezí a zpravidla je od -50 do 50 °C, zvláště asi od -10 do 30 °C.

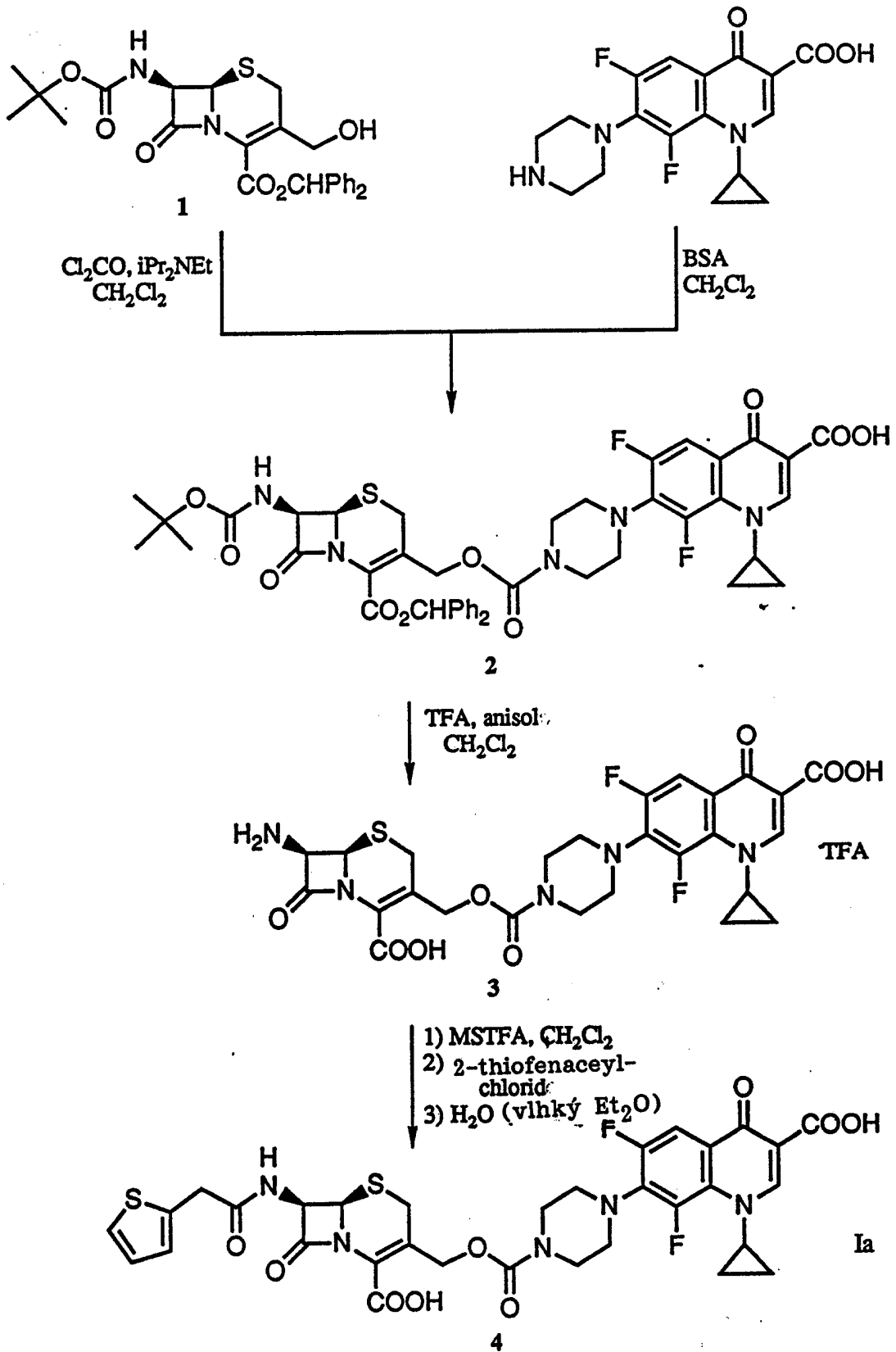
Pro výrobu snadno hydrolyzovatelných esterů karboxylových kyselin obecného vzorce I podle varianty b) se karboxylová kyselina výhodně nechá reagovat s odpovídajícím halogenidem, s výhodou s jodidem, který obsahuje esterovou skupinu. Reakce se může usklopit přítomností kyseliny nebo báze, například hydroxidem alkalického kovu, hydrogenuhličitanem alkalického kovu nebo uhličitanem alkalického kovu nebo organickým aminem, jako je triethylamin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU) nebo tetramethylguanidin. Tato reakce se s výhodou provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako dimethylacetamidu, hexamethylamidu kyseliny fosforečné, dimethylsulfoxidu nebo s výhodou dimethylformamidu. Teplota je s výhodou v rozmezí od přibližně 0 do 40 °C.

Výroba solí a hydrátů sloučenin obecného vzorce I a hydrátů těchto solí podle varianty c) se může provádět o sobě známým způsobem, například reakci karboxylové kyseliny obecného vzorce I nebo její soli s ekvivalentním množstvím

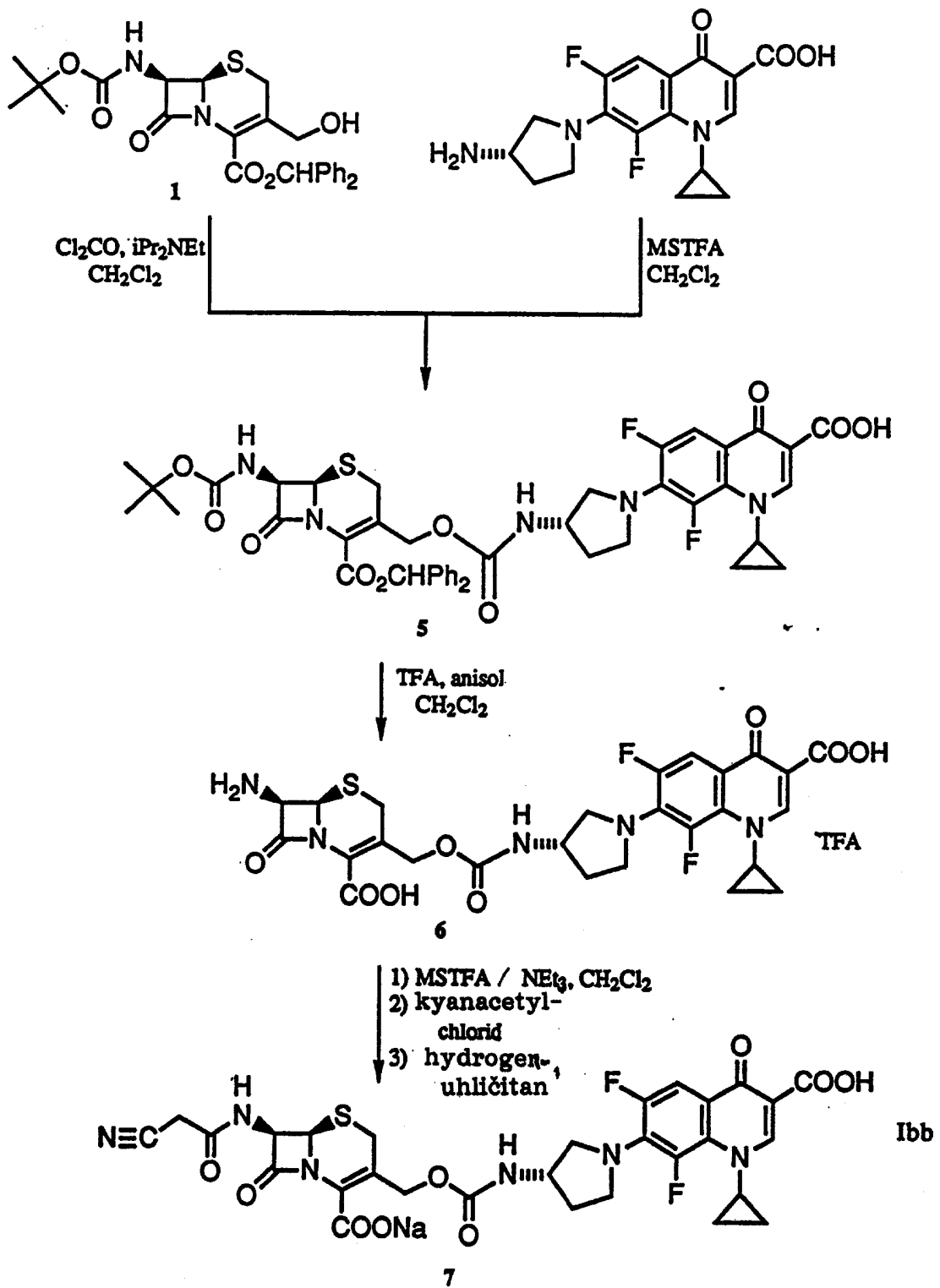
vhodné báze, obvykle v rozpouštědle, jako je voda, nebo v organickém rozpouštědle, jako je ethanol, methanol, aceton a podobně. Ve shodě s tím se tvorby solí dosáhne přidávkem organické nebo anorganické kyseliny. Teplota při vzniku soli není rozhodující. Obecně se používá teploty místnosti, ale teplota může být také slabě zvýšena nebo snížena, například v rozmezí od 0 do +50 °C.

Výroba hydrátu nastává z větší části automaticky v průběhu výrobního procesu nebo jako důsledek hygroscopických vlastností původně bezvodé sloučeniny. Pro plánovanou výrobu hydrátu se zcela nebo částečně bezvodá sloučenina (karboxylová kyselina obecného vzorce I nebo její ester nebo sůl) může vystavit působení vlhké atmosféry, například za teploty od přibližně +10 do +40 °C.

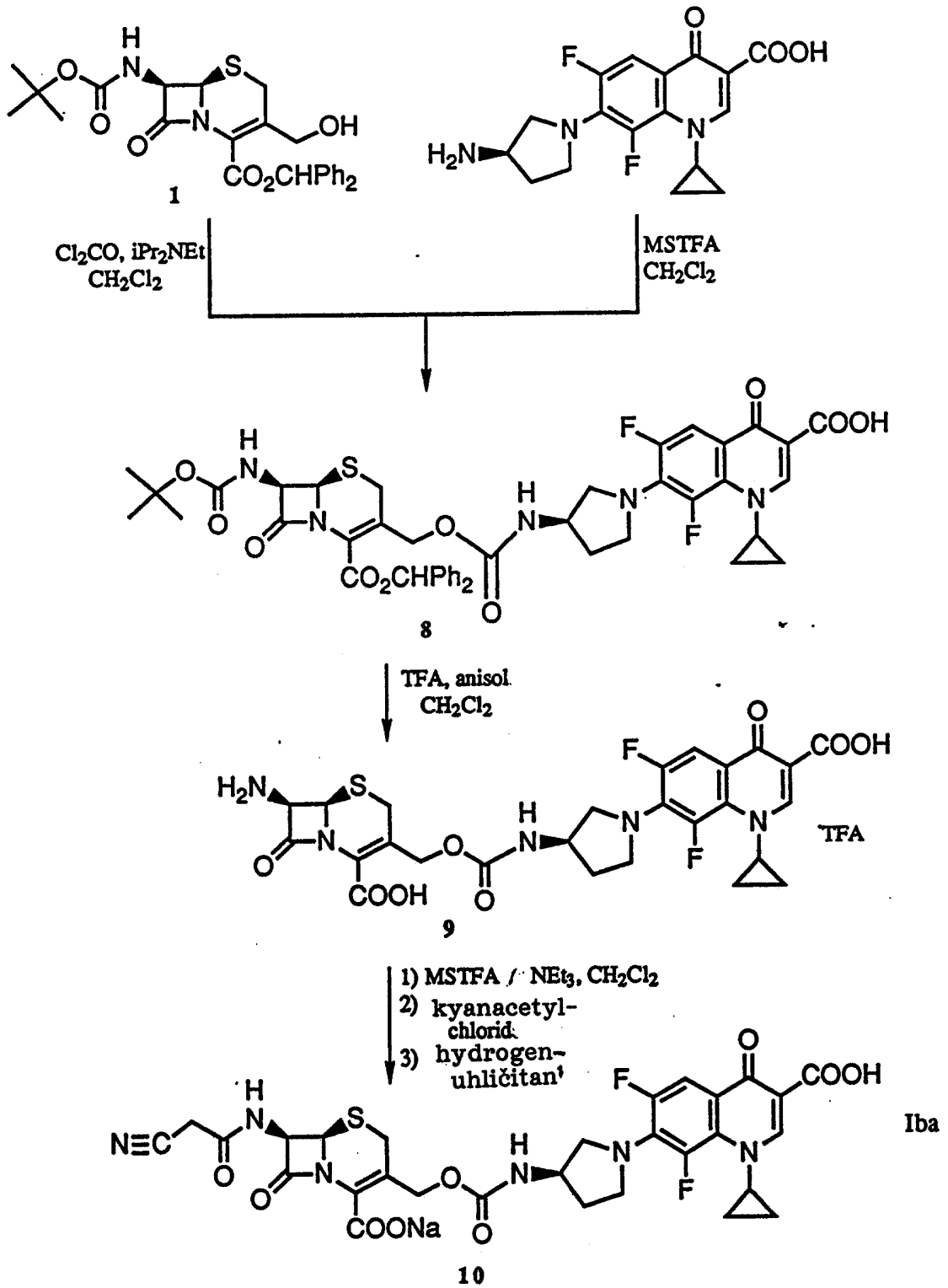
REAKČNÍ SCHÉMA I



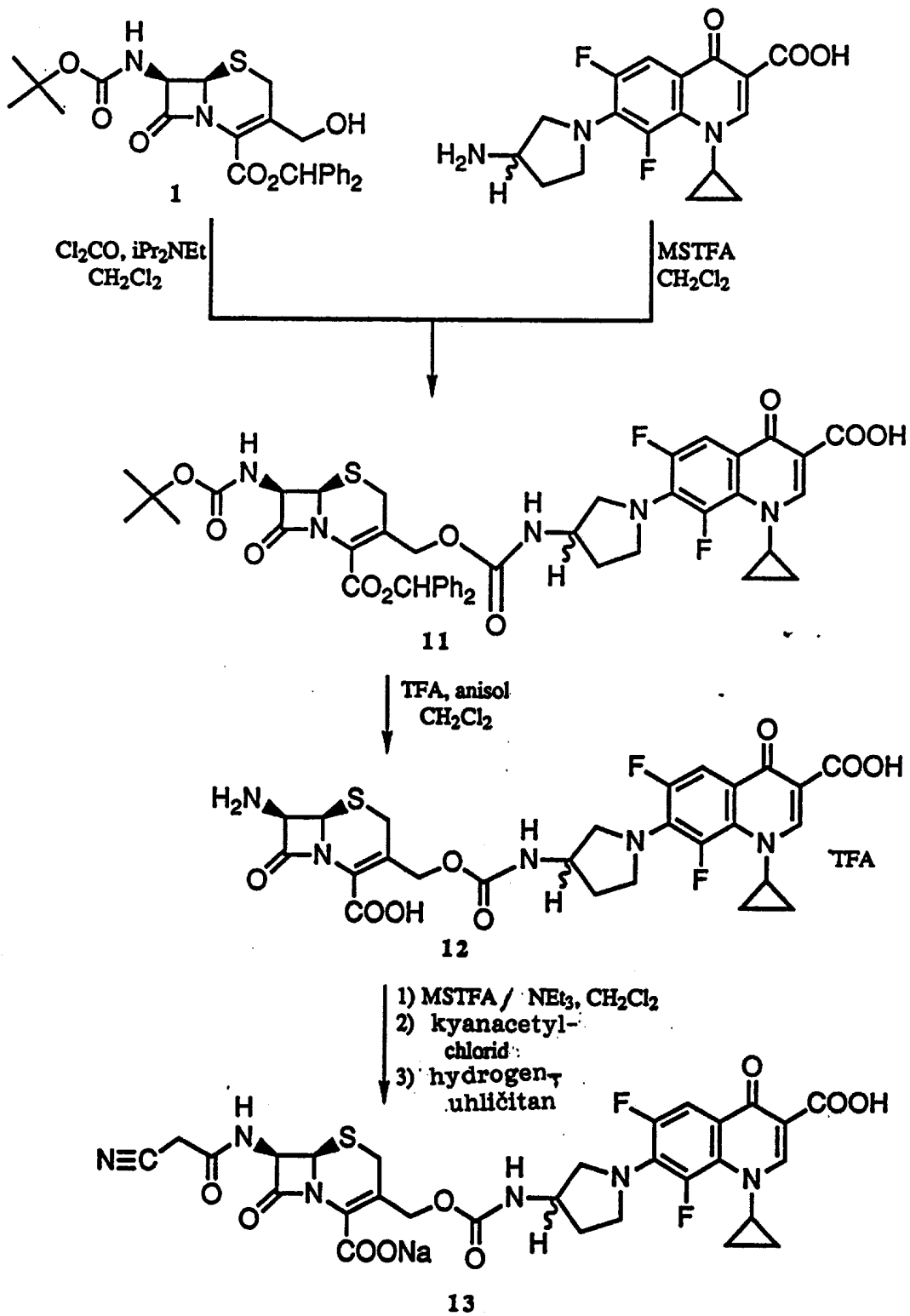
REAKČNÍ SCHÉMA II



REAKČNÍ SCHÉMA III



REAKČNÍ SCHÉMA IV



Výchozí látky v reakčních schématech jsou známé a mohou se vyrobit vžitými způsoby. Některé z těchto sloučenin jsou obchodně dostupné látky, například kyselina 7-aminocefalosporanová. Bližší údaje uvádí například E. M. Gordon a R. B. Sykes v "Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics", sv. 1, vyd. R. B. Morin a M. Gorman, Academic Press, New York /1982/, kap. 3, a v odkazech tam uvedeným a R. J. Ponsford a kol. v "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics, Proceedings of the Third International Symposium", vyd. A. G. Brown a S. M. Roberts, Royal Society of Chemistry, Burlington House, Londýn /1985/, kap. 3 a v odkazech tam uvedených.

Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou doloženy v následujících příkladech, které nejsou míněny jako omezení vynálezu. Všechny teploty se uvádějí, jak je obvyklé, ve stupních celsia, pokud není uvedeno jinak. Každé označení "suchý" v souvislosti s methylenchloridem v příkladech popsaných dále vyjadřuje, že zbytková voda byla odstraněna destilací nad hydridem vápníku a rozpouštědlo bylo dále skladováno nad sítím 4A.

Příklad 1

Způsob výroby kyseliny [6R,7R]-1-cyklopropyl-7-[4-[[[7-
-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino]-2-/(difenylmethoxy)-
karbonyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]-
methoxy]karbonyl]-1-piperazinyl]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-
-oxo-3-chinolinkarboxylové (2)

Za bezvodých podmínek a pod argonovou atmosférou se suspendují 3,00 g (8,24 mmol) kyseliny 1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxy-

lové (.4/5 H₂O) ve 170 ml suchého methylenchloridu (CH₂Cl₂) za teploty místnosti. K suspenzi se přidá 4,70 ml (18,9 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a reakční směs přejde na čirou, homogenní a skoro bezbarvou suspenzi. Míchání za teploty místnosti pokračuje po dobu 2 hodin. Pokud je o výrobu kyseliny 1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylové, odkazuje se na US patent č. 4 556 658.

Suchá tříhrdlá baňka s kulatým dnem, vybavená dvěma kapačkami, se propláchne argonem, aby se dosáhlo suché atmosféry zbavené kyslíku. V oddělené suché nádobě se rozpustí 7,40 g (14,6 mmol) difenylmethylesteru kyseliny (6R-trans)-3-hydroxymethyl-7-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-enkarboxylové (1) ve 150 ml suchého methylenchloridu, který obsahuje molekulární síto 4A. Tento roztok se filtruje k odstranění nerozpustného materiálu a síta a poté umístí v jedné kapačce. V oddělené suché nádobě se rozpustí 2,50 g (14,6 mmol) N,N-diisopropylethylaminu (iPr₂NEt) ve 150 ml suchého methylenchloridu, který obsahuje molekulární síto 4A a přenese do zbývající kapačky. U dna tříhrdlé baňky se za míchání uloží 7,60 ml 1,93-molárního toluenového roztoku (14,6 mmol) fosgenu (Cl₂CO), který je smíchán se 150 ml suchého methylenchloridu. V této době se k fosgenovému roztoku současně přidává cefemový roztok a roztok aminu, přibližně stejnou rychlostí. Celková doba přidávání je zhruba 10 minut (což odpovídá přibližně 15 ml/min). Poté co je přidávání dokončeno, reakční směs se míchá během dalších 75 minut za teploty místnosti.

Tento roztok surového chloroformylovaného cefemu se přenese do velké kapačky a přidá k roztoku silylovaného chinolonu, který byl vyroben jak je popsáno výše. Toto přidávání trvá přibližně 12 minut (co odpovídá asi 40

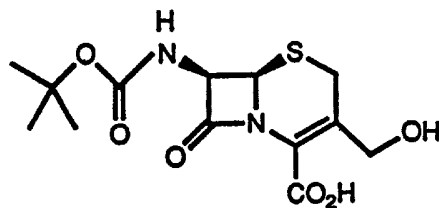
ml/min). Po míchání za teploty místnosti trvajícím po dobu přibližně 45 minut se zjistí tuhá látka a tak se přidá další podíl (1,0 ml, 4,0 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu. V míchání se pokračuje během dalších 2 hodin, poté se přidá třetí podíl (4,00 ml, 16,1 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a směs se míchá dalších 30 minut. Po této době se rozpouštědla odpaří na rotační odparce. K odparku se přidá 500 ml ethylacetátu a roztok se filtruje přes vrstvu rozsivkové zeminy (Celite), k odstranění nerozpustného materiálu. Vrstva se třikrát důkladně promyje vždy 100 ml ethylacetátu. Filtrát a promývací kapalina se spojí a umístí do děličky. Organické extrakty se dvakrát promyjí vždy 150 ml pufru o hodnotě pH 4,0. Spojené vodné promývací kapaliny se jednou extrahují 100 ml čerstvého ethylacetátu. Dohromady slité organické extrakty se jednou promyjí 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří na rotační odparce, čímž se dostane žlutá tuhá látka.

Tato látka se rozpustí v minimálním objemu chloroformu obsahujícím stopy acetonu a chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (o délce 25 cm a vnějším průměru 2,5 cm) za použití gradientové eluce. Eluováním chloroformem se odstraní vedlejší cefemové produkty a následuje eluování směsí chloroformu a methanolu v poměru 9:1, které je příčinou pásu produktu pohybujícího se dolů kolonou. Konečná eluce směsí chloroformu, methanolu a ECMA v poměru 6:1:6 (ethylacetát: 100/chloroform: 92/ methanol: 7/kyselina octová: 1) poskytne čistou sloučeninu o hmotnosti 6,4 g, po odstranění rozpouštědla. Výtěžek odpovídá 89 % teorie.

Difenylmethylester kyseliny (6R-trans)-3-hydroxymethyl-7-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-enkarboxylové (vzorec 1) se vyrobí způsobem popsaným v evropské patentové přihlášce č. 335 297, jejíž příslušná část je přeložena a uvedena dále:

Příklad 1a

Způsob výroby kyseliny (6R-trans)-3-hydroxymethyl-7-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové

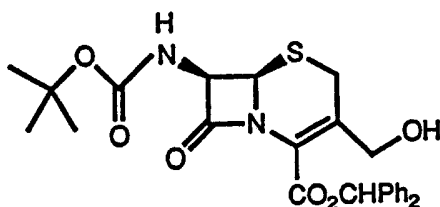


Roztok 19,2 g (0,48 mol) hydroxidu sodného ve 240 ml vody se míchá a chladí na teplotu $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ na lázni sestávající ze suchého ledu (oxidu uhličitého) a acetonu. Do roztoku se najednou přidá 54,4 g (0,20 mol) kyseliny 7-aminocefalosporanové. Reakční teplota se řídí na -5 až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zvyšováním a snižováním lázně jak je nezbytné, až se rozptýlí teplo uvolněné na počátku reakce. Poté se chladicí lázeň nahradí ledovou lázní a v míchání se pokračuje za teploty 0 až $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ po zbytek celkové reakční doby 30 minut. Hodnota pH se upraví na 9 až $9,5$ přidávkem přibližně 2 ml 6-normální kyseliny chlorovodíkové. K reakční směsi se potom přidá 700 ml dioxanu a poté najednou roztoku 87,5 g (0,40 mol) di-terc.-butyldi-karbonátu ve 200 ml dioxanu. Nato se přidá 33,6 g (0,40 mol) hydrogenuhličitanu sodného a směs se míchá po dobu 70 hodin. K reakční směsi se přidá 750 ml ethylacetátu, vrstvy se oddělí a organická vrstva se dvakrát extrahuje vždy 125 ml vody. Spojené vodné fáze a extrakty se dvakrát promyjí vždy 300 ml ethylacetátu. Poté se vodný roztok převrství 750 ml ethylacetátu a přidá se 80 ml 6-normální kyseliny chlorovodíkové, k dosažení hodnoty pH $2,5$. Vznikne sraženina, která se odstraní filtrací přes vrstvu Hyflow. Vodná fáze se oddělí a extrahuje 300 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí 300 ml vody, vysuší síranem sodným a odpaří za sniže-

ného tlaku na objem přibližně 100 ml. Jakmile se zmenší objem, začne se srážet tuhá látka. Sraženina se odfiltruje a promyje etherem. Látka se vysuší za sníženého tlaku a dostane se 24,1 g sloučeniny pojmenované v nadpise. Výtěžek odpovídá 36 % teorie. Tato sloučenina se použije přímo v následujícím příkladu.

Příklad 1B

Způsob výroby difenylmethylesteru kyseliny (6R-trans)-3-hydroxymethyl-7-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-enkarboxylové (1)



Suspenze 44,67 g (0,135 mol) látky (hydroxykyseliny) z příkladu 1A ve 270 ml tetrahydrofuranu se mechanicky míchá. Poté se přidá roztok 32,51 g (0,167 mol) difenyldiazomethanu v 390 ml hexanů a směs se intenzivně míchá po dobu 20 hodin. Sraženina se odfiltruje, promyje hexany a vysuší za sníženého tlaku, čímž se získá 45,74 g sloučeniny pojmenované v nadpise. Výtěžek odpovídá 68,2 % teorie.

^1H MNR (dimethylsulfoxid- d_6): $\delta = 1,41$ (s, 9H), 3,59 (s, 2H), 4,22 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 5,08 (d, $J = 5$ Hz), 5,51 (dd, $J = 5$ a 8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,26 - 7,51 (m, 10H), 8,03 (d, $J = 8$ Hz, 1H) ppm.

Příklad 3

Způsob výroby trifluoracetátové soli kyseliny [6R,7R]-7-amino-3-[[[4-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-

-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové (3)

6,40 g (7,34 mol) sloučeniny 2 z příkladu 1 se rozpustí v suchém methylenchloridu pod argonovou atmosférou a ochladí na teplotu přibližně 0 °C na ledové lázni. K reakční směsi se přidá 1,76 g (16,1 mmol) anisolu a poté 40 ml kyseliny trifluoroctové. Reakční směs se míchá za teploty okolo 0 °C po dobu 30 minut, poté se chladicí lázeň odstraní a reakční směs se nechá ohřát a míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Po této době se rozpouštědla odpaří na rotační odparce, čímž se dostane viskózní olej. K němu se přidá přibližně 100 ml čerstvého chloroformu, vzniklá směs se poté odpaří na rotační odparce a výsledný olej se trituruje s ethyletherem, aby se dostala hnědě zbarvená tuhá látka, která se zachytí filtrací a čtyřikrát důkladně promyje čtvrtým etherem. Tuhá látka 4 o hmotnosti 5,4 g se vysuší za sníženého tlaku dosaženého vývěvou. Výtěžek odpovídá přibližně 100 % teorie.

Příklad 3

Způsob výroby kyseliny [6R,7R]-3-[[[4-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-piperazinyl/karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-/(2-thienylacetyl)amino/-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové (4)

5,4 g (7,34 mmol) sloučeniny 3 z příkladu 2 se suspenduje ve 270 ml suchého methylenchloridu za teploty místnosti pod argonovou atmosférou. K reakční směsi se přidá 7,8 ml (42 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu (MSTFA). Výsledkem přidání je vznik čirého homogenního roztoku zlaté barvy. Po 40 minutách se přikape 1,35 ml (11,0 mmol) 2-thiofenacetylchloridu. Výsledný zakalený, světle hnědý roztok se míchá po dobu 2 hodin. Reakční směs se odpaří

na rotační odparce na objem přibližně 30 ml a poté trituruje s ethyletherem. Dostane se hnědě zbarvená tuhá látka, která se odfiltruje a pětkrát důkladně promyje čerstvým etherem. Sloučenina 4 o hmotnosti 5,0 g se dále suší za sníženého tlaku dosaženého vývěvou. Výtěžek odpovídá 93 % teorie. Tato sloučenina se dostane v mikrokrytalické formě takto: 250 mg sloučeniny 4 se suspenduje a/nebo rozpustí v 5 ml acetonu jakosti pro reagentie. Poté se přidají 2 ml 1,0-normální kyseliny chlorovodíkové a směs se ochladí na lázni sestávající z ledu a acetonu na teplotu přibližně 3 °C. Výsledná světle žlutá tuhá látka se odfiltruje a promyje studenou vodou, o teplotě přibližně 3 °C, a poté studeným acetonem. Monosodná sůl karboxylové kyseliny, sloučeniny 4, se dostane ve vysoké čistotě po sloupcové chromafografii na reverzní fázi při neutrální nebo slabě zásadité hodnotě pH (hydrogenuhličitan sodný nebo pufr o hodnotě pH 8,2 a vodný acetonitril).

Příklad 4

Způsob výroby kyseliny [6R,[3(S*),6 α ,7 β]]-1-cyklopropyl-7-[3-
-[[[[[7-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino]-2-/(difenylme-
thoxy)karbonyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-
-yl]methyl]oxy]karbonyl]amino]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-
-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové (5)

V suché nádobě se za teploty místnosti suspenduje 3,39 g (8,79 mmol) monohydrochloridu kyseliny (S)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové ve 250 ml suchého methylenchloridu. Poté se přidá 8,5 ml (45,8 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamidu a výsledný čirý homogenní roztok se míchá po dobu 30 minut.

Pod dusíkovou atmosférou se po dobu 30 minut míchá nad

molekulárním sítem 4A roztok 7,53 g (15,2 mmol) difenylmethyl-esteru kyseliny (6R-trans)-3-hydroxymethyl-7-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-2-enkarboxylové ve 250 ml suchého methylenchloridu a poté se přenese do kapačky pomocí přepouštěcí trubice. Tento roztok se potom přidává současně s roztokem 2,6 ml (15,2 mmol) N,N-diisopropylethylaminu ve 250 ml suchého methylenchloridu k 7,9 ml studeného (o teplotě 0 až 5 °C) 1,93-molárního toluenového roztoku (15,2 mmol) fosgenu, který je v 250 ml suchého methylenchloridu. Současné přidávání je ukončeno po 12 minutách a po této době se pokračuje v míchání dalších 10 minut za teploty 0 až 5 °C. Poté se odstraní chladicí lázeň a reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 45 minut. Po této době se reakční směs odpaří za vysokého vakua během 20 minut. Jakmile se rozpouštědlo odpaří, reakční směs se nechá ochladit. Tento studený roztok cefemchloroformiátu jako meziprojektu se poté přidá (za použití přepouštěcí trubice) k roztoku silylovaného chinolinu, který se vyrobil jak je popsáno výše a ochladil na teplotu přibližně od 0 do 5 °C. Přidávání cefemchloroformiátového roztoku trvá 11 minut. Reakční směs se potom míchá dalších 10 minut za teploty přibližně od 0 do 5 °C. Po této době se lázeň odstraní a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 3 hodin. Reakční směs se upraví na hodnotu pH 4 přidáním 45 ml roztoku pufru za intenzivního míchání během 15 minut. Nerozpustná látka se odfiltruje a filtrát se promyje třikrát vždy 125 ml pufru o hodnotě pH 4 s roztokem chloridu sodného a poté jednou 125 ml roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří na malý objem na rotační odparce. Ke sraženině se přidá diethylether a směs se intenzivně chladí na teplotu -20 °C přes noc. Tuhá látka se odfiltruje a poskytne 4,38 g sloučeniny 5 pojmenované v nadpise. Výtěžek odpovídá 57,1 % teorie.

Příklad 5

Způsob výroby trifluoracetátové soli kyseliny [6R,[3(S*),6 α ,7 β]]-7-amino-3-[[[1-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-3-pyrrolidinyl/amino]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové (6)

8,40 g (9,63 mmol) sloučeniny 5 z příkladu 4 a 2,5 ml (23,0 mmol) anisolu ve 160 ml methylenchloridu se ochladí na teplotu 0 °C pod argonovou atmosférou. K roztoku se během 24 minut přikape 160 ml studené (o teplotě 0 až 5 °C) kyseliny trifluoracetátové. Reakční směs se míchá za teploty od 0 do 5 °C po dobu 3 hodin 45 minut a poté se lázeň odstaví a v míchání se pokračuje za teploty místnosti po dobu 15 minut. Reakční směs se odpaří na rotační odparce na tmavo červený olejovitý odparek charakteru gumy. K odparku se přidá methylenchlorid a směs se znovu odpaří. K olejovitému odparku charakteru gumy se přidá ethylether a směs se míchá a stěny baňky se stírají špachtlí, dokud tmavo červený olejovitý odparek charakteru gumy zcela neztuhne na žlutou tuhou látku. Tuhá látka se odfiltruje, promyje etherem a vysuší za vysokého vakua. Tak se dostane 7,05 g sloučeniny 6 pojmenované v nadpise. Výtěžek odpovídá 100 % teorie.

Příklad 6

Způsob výroby monosodné soli kyseliny [6R,[3(S*),6 α ,7 β]]-3-[[[1-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-3-pyrrolidinyl/amino]karbonyl]oxy]methyl]-7-/(kyanacetyl)amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové (7)

Kyanacetylchlorid se vyrobí přidáním 1,0 ml (11,5 mmol) oxalylchloridu k suspenzi 0,98 g (11,5 mmol) kyseliny kyanacetátové a 15 μ l dimethylformamidu v 25 ml methylenchloridu

za teploty 0 °C pod argonovou atmosférou. Směs se míchá po dobu 5 minut a poté se chladičí lázeň odstraní a v míchání se pokračuje za teploty místnosti po dobu 2 hodin. Čirý roztok se zředí 10 ml methylenchloridu a odpaří za vysokého vakua na objem, který je menší než jaký byl původně. K výslednému roztoku se přidá 40 ml methylenchloridu, čímž se dosáhne objemu kyanacetylchloridu přibližně 60 ml.

V oddělené nádobě se 4,5 g (6,25 mmol) sloučeniny 6 z příkladu 5 suspenduje v 65 ml suchého methylenchloridu a suspenze se ochladí na teplotu 0 °C. K suspenzi se přikapává 3,9 ml (28,0 mmol) triethylaminu, dokud veškerá tuhá látka nezreaguje a nesolubilizuje se. (Při jiném provedení se místo triethylaminu může použít N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamid. Pokud se použije N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu, není zapotřebí provést okyselení kyselinou chlorovodíkovou, jak bylo popsáno výše.)

Roztok kyanacetylchloridu se poté během 11 minut přidá k cefemu. Směs se míchá za teploty 0 až 5 °C po dobu 80 minut. Reakční směs se odpaří a výsledný olejovitý odparek charakteru gumy se solubilizuje přidávkem směsi pufru o hodnotě pH 7,8 a nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, přičemž hodnota pH směsi se udržuje v rozmezí od 7,8 do 8,1. Zakalený roztok se okyselí 2-normální kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 4. Tuhá látka se odfiltruje a několikrát promyje vodou, aby se zajistilo úplné odstranění hydrochloridu triethylaminu. Tato tuhá látka se potom rozpustí ve směsi pufru a hydrogenuhličitanu a přidává se acetonitril, dokud tento roztok objemově nedosáhne 5 % acetonitrilu. Zakalený roztok se čistí sloupcovou chromatografií na reverzní fázi silikagelu (oxid křemičitý, silika C₁₈). (Sloupec má vnější průměr 5,4 cm a délku 15 cm.)

Sloučenina se gradientově eluuje z kolony za použití směsi acetonitrilu a pufru o hodnotě 7,8 (8 až 20 % acetonitrilu). Frakce obsahující čistou sloučeninu se spojí a lyofilizují.

(Při jiném provedení se lyofilizační stupeň může vyloučit a frakce obsahující sloučeninu se po odpaření acetonitrilu vysolí.) Lyofilizovaná látka se rozpustí a "odsolí" na krátkém sloupci silikagelu C₁₈ (rozměry sloupce: vnější průměr 8,4 cm, délka 5 cm). Kolona se promyje 3 litry (12 až 14 objemů sloupce) vody a poté se sloučenina eluuje směsí vody a acetonitrilu v poměru 3:1. Čisté frakce obsahující sloučeninu se lyofilizují. Tak se dostane 1,75 g sloučeniny 7 pojmenované v nadpise. Výtěžek odpovídá 41 % teorie. Další sloučenina o hmotnosti 0,80 g (18 %) se dostane dalším vyčištěním méně čistých frakcí. Celkový výtěžek odpovídá 59 % teorie.

Příklad 7

Způsob výroby kyseliny [6R,[3(R*),6 α ,7 β]]-1-cyklopropyl-7-[3-
-[[[[[7-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino]-2-/(difenylme-
thoxy)karbonyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-
-yl]methyl]oxy]karbonyl]amino]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-
-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové (8)

Sloučenina 8 pojmenovaná v nadpise se vyrobí z kyseliny (R)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové za použití způsobu popsaného výše v příkladu 4.

Příklad 8

Způsob výroby trifluoracetátové soli kyseliny [6R,[3(R*),6 α ,
7 β]]-7-amino-3-[[[[/1-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6,8-difluor-
-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-3-pyrrolidinyl/amino]karbo-
nyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-
-karboxylové (9)

Sloučenina 9 pojmenovaná v nadpise se vyrobí ze slouče-

niny 8 za použití způsobu popsaného výše v příkladu 5.

Příklad 9

Způsob výroby monosodné soli kyseliny [6R,[3(R*),6 α ,7 β]]-3-
-[[[[/1-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-
-oxo-7-chinolinyl)-3-pyrrolidinyl/amino]karbonyl]oxy]me-
thyl]-7-/(kyanacetyl)amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-
okt-2-en-2-karboxylové (10)

Sloučenina 10 pojmenovaná v nadpise se vyrobí ze slou-
čeniny 9 za použití způsobu popsaného výše v příkladu 6.

Příklad 10

Způsob výroby kyseliny [6R,7R]-1-cyklopropyl-7-[3-[[[[[7-
-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino]-2-/(difenylmethoxy)-
karbonyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]me-
thyl]oxy]karbonyl]amino]-1-[R,S]-pyrrolidinyl]-6,8-difluor-
-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové (11)

Sloučenina 11 pojmenovaná v nadpise se vyrobí
z racemické kyseliny 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyklopro-
pyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové
za použití způsobu popsaného výše v příkladu 4.

Příklad 11

Způsob výroby trifluoracetátové soli kyseliny [6R,7R]-7-ami-
no-3-[[[[/1-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-
-4-oxo-7-chinolinyl)-3-[R,S]-pyrrolidinyl/amino]karbonyl]-
oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karbo-
xylové (12)

Sloučenina 12 pojmenovaná v nadpise se vyrobí ze slou-

čeniny 11 za použití způsobu popsaného výše v příkladu 5.

Příklad 12

Způsob výroby monosodné soli kyseliny [6R,7R]-3-[[[[/1-(3-karboxy-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny)-3-[R,S]-pyrrolidinyl/amino]karbonyl]oxy]methyl]-7-/(kyanacetyl)amino/-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové (13)

Sloučenina 13 pojmenovaná v nadpise se vyrobí ze sloučeniny 12 za použití způsobu popsaného výše v příkladu 6.

Chinolony použité v příkladech 4, 7 a 10 se vyrobí takto:

Kyselina (S)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová se vyrobí reakcí kyseliny 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové s (S)-3-(acetylamino)-1-pyrrolidinem při zahřívání v pyridinu a zpracováním s kyselinou chlorovodíkovou. Kyselina 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová se vyrobí jak je zveřejněno v US patentu č. 4 655 079.

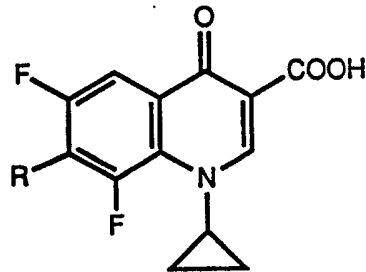
Kyselina (R)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová se vyrobí reakcí kyseliny 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové s (R)-3-(acetylamino)-1-pyrrolidinem při zahřívání a zpracováním s kyselinou chlorovodíkovou.

Racemická kyselina 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydroxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová se vyrobí reakcí kyseliny 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-

-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové s 3-/(terc.-butoxykarbo-
nyl)amino/pyrrolidinem a triethylaminem dohromady v aceto-
nitrilu za vzniku kyseliny 7-[/3-(terc.-butoxykarbonyl)amino/-
-1-pyrrolidinyl]-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-
-oxo-3-chinolinkarboxylové, která se potom suspenduje v 6-mo-
lární kyselině chlorovodíkové a kyselině octové a zahřívá na
teplotu 60 °C po dobu 4 hodin a poté míchá za teploty
místnosti (například 21 °C) přes noc. Roztok se filtruje
a odpaří. Odparek se trituruje se směsí ethanolu a etheru
v poměru 1:1 a tuhá látka se promyje etherem, čímž se dojde
k výše uvedenému chinolonu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

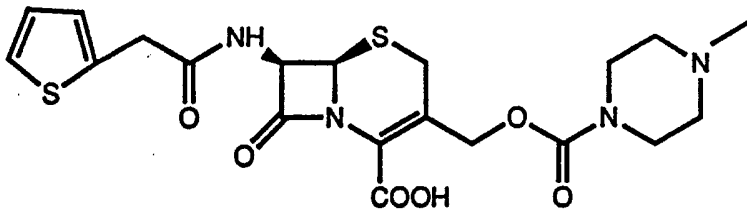
1. Cefalosporinové deriváty obecného vzorce I



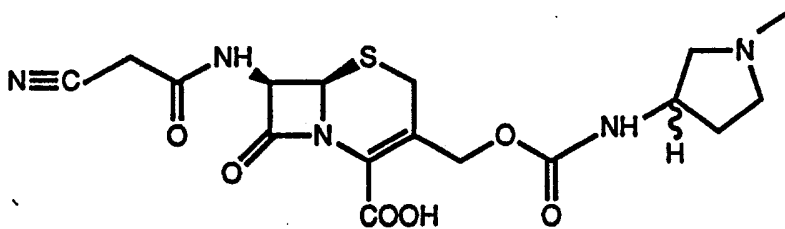
(I)

ve kterém

R představuje jednu ze skupin vzorce



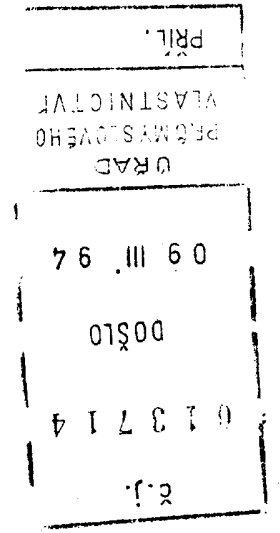
(a)

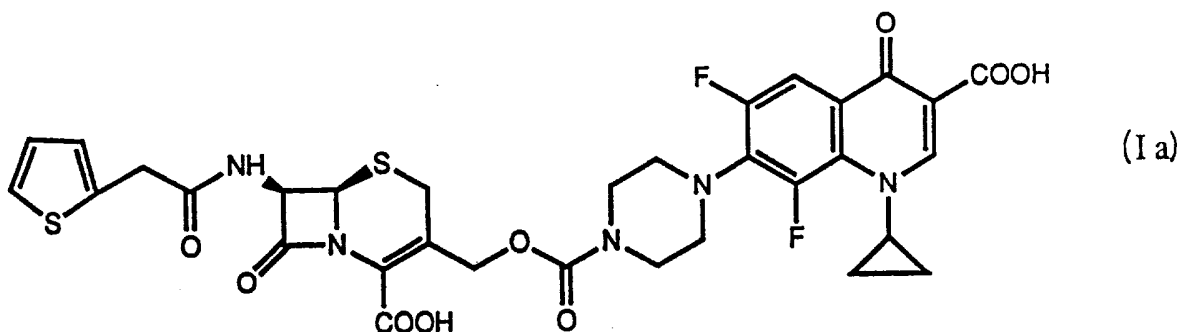


(b)

a odpovídající snadno hydrolyzovatelné, farmaceuticky přijatelné estery a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin, jakož i hydráty sloučenin obecného vzorce I a jejich estery a soli.

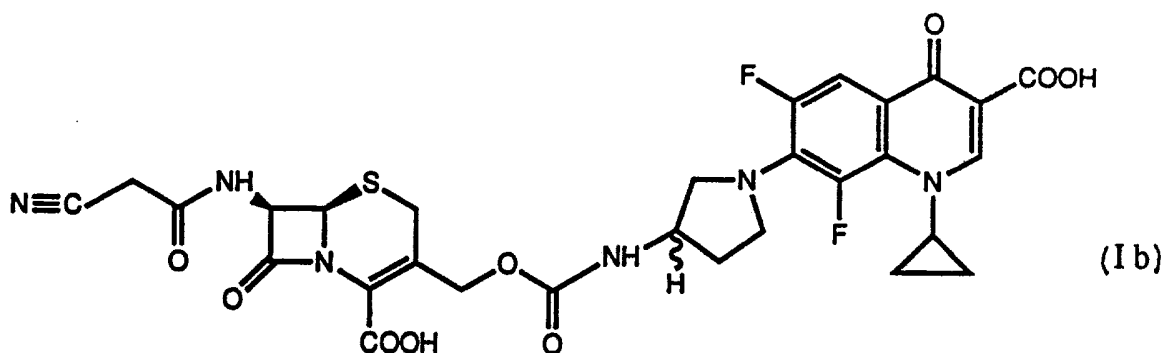
2. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Ia





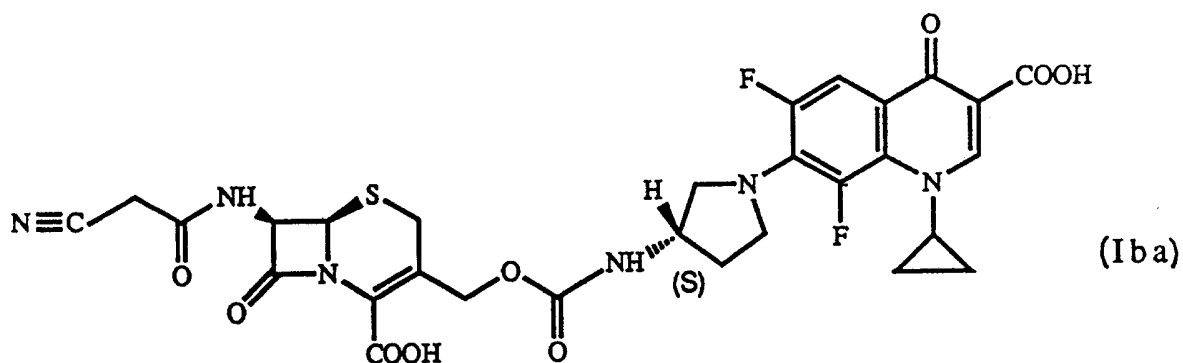
a odpovídající snadno hydrolyzovatelné, farmaceuticky přijatelné estery a farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, jakož i hydráty sloučeniny vzorce Ia a jejich estery a soli.

3. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Ib



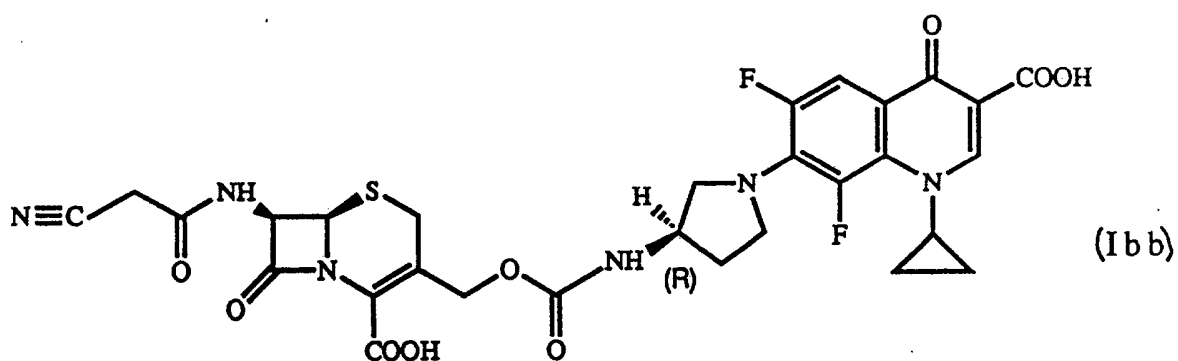
a odpovídající snadno hydrolyzovatelné, farmaceuticky přijatelné estery a farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, jakož i hydráty sloučeniny vzorce Ib a jejich estery a soli.

4. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Iba



a odpovídající snadno hydrolyzovatelné, farmaceuticky přijatelné estery a farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, jakož i hydráty sloučeniny vzorce Iba a jejich estery a soli.

5. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Ibb



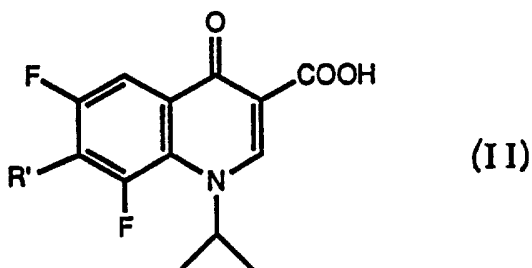
a odpovídající snadno hydrolyzovatelné, farmaceuticky přijatelné estery a farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, jakož i hydráty sloučeniny vzorce Ibb a jejich estery a soli.

6. Sloučeniny podle některého z nároků 1 až 5 k použití jako farmaceuticky účinné látky.

7. Sloučeniny podle některého z nároků 1 až 5 k použití jako antibioticky účinné látky.

8. Způsob výroby sloučenin podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) acyluje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R' znamená skupinu odpovídající R, která obsahuje nesubstituovanou aminoskupinu v poloze 7 cefalosporinového jádra,

nebo její adiční sůl s kyselinou, nebo

b) pro výrobu snadno hydrolyzovatelného, farmaceuticky přijatelného esteru sloučeniny obecného vzorce I, podrobí karboxylová kyselina obecného vzorce I odpovídající esterifikaci, nebo

c) pro výrobu farmaceuticky přijatelných solí nebo hydrátů sloučeniny obecného vzorce I a hydrátů těchto solí, převede sloučenina obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo hydrát nebo na hydrát této soli.

9. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 5 a terapeuticky inertní nosnou látku.

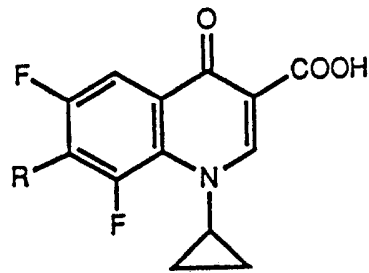
10. Antibioticky účinné léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků

1 až 5 a terapeuticky inertní nosnou látku.

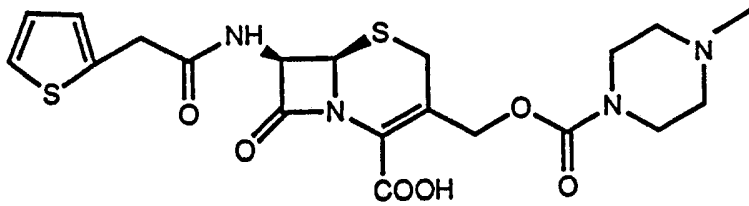
11. Použití sloučenin podle některého z nároků 1 až 5 k výrobě antibioticky účinných léčiv.

14

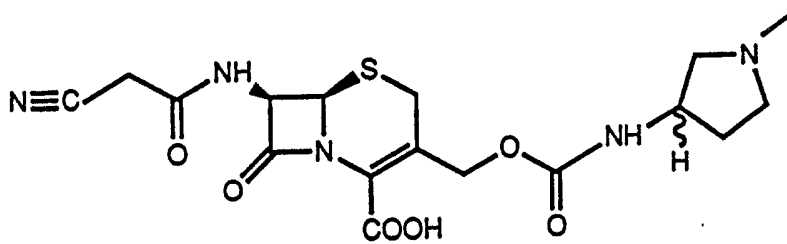
Vzorci k anotaci (I) (a) (b)



(I)



(a)



(b)

U.F.A.P.	063538
PROJEKTIVNI	DOŠLO
VIASTRIČIV	10. XI. 92
PRIL.	

KL

1h