



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

/22/ Přihlášeno 03 09 75
/21/ /PV 3751-77/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 03 09 74 /502991/
Spojené státy americké

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

(40) Zveřejněno 31 03 80

(45) Vydáno 15 03 83

(72) Autor vynálezu

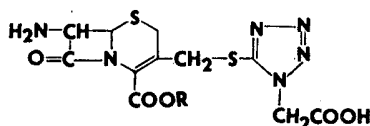
GOTTSTEIN WILLIAM JOSEPH, FAYETTEVILLE, KAPLAN MURRAY ARTHUR, SYRACUSE
a GRANATEK ALPHONSE PETER, BALDWINVILLE /Sp. st. a./

(73) Majitel patentu

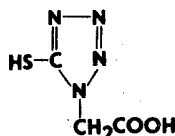
BRISTOL-MYERS COMPANY, NEW YORK /Sp. st. a./

(54) Způsob výroby derivátů kyseliny 7-aminocefalosporanové

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby derivátů kyseliny 7-aminocefalosporanové obecného vzorce I,

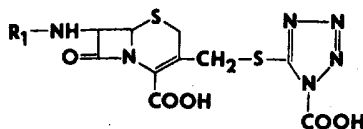


kde R znamená vodík nebo zbytek snadno hydrolysovatelného seskupení, jako je skupina pivaloyloxymethylová, acetoxymethylová, methoxymethylová, acetonyllová nebo fenacylová, jakož i odpovídajících solí, vyznačený tím, že se působí na kyselinu 7-aminocefalosporanovou nebo na její Schiffovu bázi nebo snadno hydrolysovatelný ester, nebo na odpovídající sůl sloučeninou vzorce



příčemž vzniklá sloučenina obecného vzorce I, tedy i odpovídající Schiffova báze, snadno hydrolysovatelný ester nebo odpovídající sůl, s tím, že pokud při reakci vzniká sůl, snadno hydrolysovatelný ester nebo Schiffova báze sloučeniny obecného vzorce I, převádí se taková látka za použití jinak známých postupů na sloučeninu vzorce I.

Výhodnými meziprodukty jsou přitom deriváty kyseliny 7-aminocefalosporanové obecného vzorce Ia,
202058



kde R^1 znamená vodík nebo acylovou skupinu, jakož i odpovídající estery, anebo netoxické a farmaceuticky vhodné soli.

Mezi uvedené estery sloučeniny vzorce Ia patří ty, které obsahují skupinu obecného vzorce



kde znamená W vodík, Z nižší alkanoylovou, benzoylovou, naftoylovou, furoylovou, thenoylovou, nitrobenzoylovou, methylbenzoylovou, halogenbenzoylovou, fenybenzoylovou skupinu, dále N-ftalimidoskupinu, N-sukcinimidoskupinu, N-sacharinovou skupinu, nižší N-alkylkarbamoylovou, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, fenoxyllovou, alkoxykarbonylovou, karbobenzoylovou, karbamoylovou, benzyloxylovou, chlorbenzyloxylovou, karboxenoylovou, karboterc.butoxylovou nebo nižší alkylsulfonylovou skupinu, a pokud W znamená alkoxykarbonylovou skupinu, znamená Z alkoxykarbonylovou skupinu, a pokud W znamená fenylový zbytek, znamená Z benzoylovou nebo kyanovou skupinu, nebo W a Z dohromady znamenají 2-oxocykloalkylovou skupinu, obsahující 4 až 8 uhlíkových atomů.

Mezi výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu patří pivaloyloxymethylestery, acetoxy-methylestery, methoxymethylestery, acetonylestery, fenacylestery, p-nitrobenzylestery, beta, beta, beta-trichlorethylestery, 3-ftalidylestery nebo 5-indanylestery, spadající do rozsahu sloučenin vzorce Ia.

Jak to bude ještě dále podrobněji popsáno, týká se vynález rovněž solí uvedené kyseliny. Stereochemie bicycklického jádra odpovídá stereochemii cefalosporinu C.

Acylová skupina R^1 zahrnuje seskupení dále uvedených struktur, aniž je jejich výčet vyčerpávající:

(i) Seskupení obecného vzorce $R^u C_n H_{2n} CO-$, kde R^u znamená arylový zbytek, a to karbo-cyklický nebo heterocycklický, skupinu cykloalkylovou, substituovanou skupinu arylovou nebo substituovanou skupinu cykloalkylovou, nebo nearomatickou nebo mesoiontovou heterocycklickou skupinu, n znamená 1 až 4. Jako příklady skupin tohoto typu je možno jmenovat skupinu feny-lacetylovou, popřípadě substituovanou, například tedy skupinu fluorfenylacetylovou, nitrofenyl-acetylovou, aminofenylacetylovou, beta-(o-aminomethylfenyl)propionyllovou, o-aminomethylfenyl-thioacetylovou, o-, m- a p-guanidinofenylacetylovou, o-, m- a p-aminomethylfenylacetylovou, acetoxyfenylacetylovou, methoxyfenylacetylovou, methylfenylacetylovou nebo hydroxyfenylacet-yllovou, dále skupinu N,N-bis-(2-chlorethyl)aminofenylpropionovou, 2-thienylacetylovou a 3-thienylacetylovou, 4-isoxazolylacetylovou, popřípadě substituovanou, 1-cyklohexenylacetylo-vou, 2-aminomethyl-1-cyklohexenylacetylovou, 1,4-cyklohexadienylacetylovou, 2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienylacetylovou, pyridylacetylovou, tetrazolylacetylovou nebo další heterocycklicky substituované acetylové skupiny tohoto typu, jak jsou popsány v amerických patentových spi-sech 3 819 623 a 3 516 997, nebo syndnonacetylovou skupinu, jak je popsána v amerických pa-tenantových spisech 3 681 328, 3 530 123 a 3 563 983.

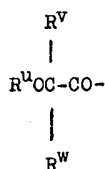
Substituovanou 4-isoxazolylovou skupinou může být 3-aryl-5-methylisoxazol-4-yllová sku-pina, přičemž arylovým zbytkem může být skupina například fenylová nebo halogenfenylová, například chlorfenylová nebo bromfenylová. Acylovou skupinou tohoto typu je skupina 3-o-chlorfenyl-5-methylisoxazol-4-yl-acetylová, a další podobnou skupinou je ta, kde isoxazolo-vé jádro je nahrazeno isothiazolovým jádrem, jak je to popsáno v americkém patentovém spi-se 3 551 440.

Mezi další acylové skupiny tohoto typu patří skupina kyanacetylová a podobné látky, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 719 673, dále skupina 3,5,7-triaza-1-azonia-1-adamantylacetylová, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 720 669, skupina m-aminopyridiniumacetylová, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 757 013, o-, m- a p-(2'-aminoethoxy)fenylacetylová, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 759 905, skupina 4,5-dimethoxykarbonyl-1,2,3-triazol-1-ylacetylová nebo 4-kyan-1,2,3-triazol-1-ylacetylová, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 821 206, imidazol-1-acetylová, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 632 810, p-aminomethylfenylacetylová, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 382 241, o-aminomethyl-p-hydroxyfenylacetylová, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 823 141, beta-(o-aminomethylfenyl)propionyllová, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 813 391, alfa-amino-2,4,6-cykloheptatrienylacetylová, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 539 562, a nižší alkoxykarbonylacetylová skupina, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 557 104.

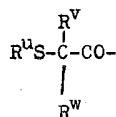
(ii) Dále to může být seskupení obecného vzorce $C_nH_{2n+1}CO-$, kde n znamená 1 až 7, alkylová skupina může být přímá nebo větvená, a je-li to třeba, může být přerušena vsunutím atomu kyslíku nebo síry, nebo může být substituována, například kyanovou skupinou. Jako příklady takových skupin je možno jmenovat skupinu kyanacetylovou, hexanoylovou, heptanoylovou, oktanoylovou, butylthioacetylovou a trifluormethylthioacetylovou;

(iii) Dále to může být seskupení obecného vzorce $C_nH_{2n-1}CO-$, kde n znamená 2 až 7, alkenylová skupina může být větvená nebo přímá, a je-li to žádoucí, může být přerušena vsunutím atomu kyslíku nebo síry. Jako příklad lze uvést skupinu allylthioacetylovou.

(iv) Dále to může být seskupení obecného vzorce



kde R^U má významy uvedené v odstavci (i) a navíc to může být skupina benzylová, a R^V i R^W , jejichž významy mohou být totožné nebo různé, znamenají vodík, fenyllovou, benzylovou, fenethyllovou nebo nižší alkylovou skupinu. Jako příklady takových skupin lze jmenovat skupinu fenoxycetylovou, 2-fenoxy-2-fenylacetylovou, 2-fenoxypropionyllovou, 2-fenoxybutyrylovou, benzyloxykarbonylovou, 2-methyl-2-fenoxypropionyllovou, p-kresoxyacetylovou a p-methoxythiofenoxycetylovou.



(v) Nebo může jít o seskupení obecného vzorce kde R^U má významy uvedené v odstavci (i) a navíc může znamenat R^U skupinu benzylovou, a R^V i R^W mají významy uvedené v odstavci (iv). Jako příklady takových skupin je možno uvést skupinu S-fenylthioacetylovou, S-chlorfenylthioacetylovou, S-fluorfenylthioacetylovou, pyridylthioacetylovou, S-benzylthioacetylovou, o-aminomethylfenylthioacetylovou, p-aminomethylfenylthioacetylovou, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 663 540, kyanmethylthioacetylovou, jak je to popsáno ve francouzském patentovém spise 2 194 417, skupinu 4-pyridylthioacetylovou, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 503 967, a heterocyklicky substituovanou merkptoacetylovou skupinu, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 627 760.

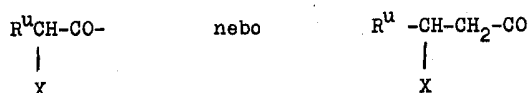
(vi) Dále může jít o seskupení obecného vzorce $R^Z(CH_2)_mCO-$, kde R^U má významy uvedené v odstavci (i), a navíc může běžet o skupinu benzylovou, Z znamená kyslík nebo síru a m znamená 2 až 5. Jako příklad takové skupiny je možno jmenovat skupinu 3-benzylthiopropionyllovou.

(vii) Přichází v úvahu seskupení obecného vzorce R^uCO- , kde R^u má významy uvedené v odstavci (i). Jako příklady takových skupin je možno uvést skupinu benzoylovou, popřípadě substituovanou, například tedy skupinu aminobenzoylovou, skupinu 4-isoxazolylkarbonylovou, popřípadě substituovanou, skupinu cyklopentankarbonylovou, sydnonkarbonylovou, naftoylovou, popřípadě substituovanou, například skupinu 2-ethoxynaftoylovou, chinoxalinykarbonylovou, popřípadě substituovanou, například skupinu 3-karboxy-2-chinoxalinykarbonylovou.

Dalšími možnými substituenty benzoylové skupiny jsou skupiny alkylové, alkoxylové, fenyllové, popřípadě substituované skupinou karboxylovou, alkylamidovou, cykloalkylamidovou, allylamidovou, nižší fenylalkylamidovou, morfolinokarbonylovou, pyrrolidinokarbonylovou, piperidinokarbonylovou, tetrahydropyridinovou, furfurylamidovou nebo N-alkyl-N-anilinovou, nebo jejich deriváty, a tyto substituenty mohou být v poloze 2 nebo v polohách 2- a 6-.

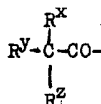
Příklady takových substituovaných benzoylových skupin jsou skupiny 2,6-dimethoxybenzoylová, 2-bifenylkarbonylová, 2-methylaminobenzoylová a 2-karboxybenzoylová. Jestliže R^u znamená substituovanou isoxazolyllovou skupinu, může jít o takový substituent, jejichž výčet byl uveden v odstavci (i). Jako příklady takových substituovaných 4-isoxazolových skupin je možno uvést skupinu 3-fenyl-5-methylisoxazol-4-ylkarbonylovou, 3-o-chlorfenyl-5-methylisoxazol-4-ylkarbonylovou a 3-(2,6-dichlorfenyl)-5-methylisoxazol-4-ylkarbonylovou.

(viii) Dále přichází v úvahu seskupení obecného vzorce



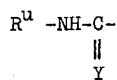
kde R^u má významy uvedené v odstavci (i) a X znamená skupinu hydrazinovou, guanidinovou, ureidovou, thioureidovou a substituovanou thioureidovou, jak jsou popsány v americkém patentovém spise 3 741 962, allofanamidovou, jak je popsáno v americkém patentovém spise 3 483 188, 3-guanyl-1-ureidovou, jak je popsáno v americkém patentovém spise 3 579 501, kyanamidovou, jak je popsána v americkém patentovém spise 3 796 709, aminoskupinu, popřípadě substituovanou, například acylamidoskupinu nebo skupinu, jež vzniká reakcí aminoskupiny a/nebo aminoskupin postranního řetězce v poloze -7- s aldehydem nebo ketonem, například formaldehydem, acetaldehydem, butyraldehydem, acetylacetonem, methyl-acetoacetamidem, benzaldehydem, salicylaldehydem, acetonem, methylethylketonem nebo ethylesterem kyseliny acetoctové, dále hydroxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu, jak je to popsáno v amerických patentových spisech 3 282 926 a 3 819 601, esterifikovanou karboxylovou skupinu, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 635 961, dále skupinu triazolyllovou, tetrazolyllovou, kyanovou, halogen, acyloxylovou skupinu, například skupinu formyloxylovou nebo nižší alkanoyloxylovou, nebo etherifikovanou hydroxylovou skupinu. Jako příklady takových acylových skupin lze uvést skupinu alfa-aminofenylacetylovou, alfa-karboxyfenylacetylovou, 2,2-dimethyl-5-oxo-4-fenyl-1-imidazolidinylovou, alfa-amino-p-hydroxyfenylacetylovou, alfa-amino-p-acetylfenylacetylovou, alfa-hydroxyfenylacetylovou a alfa-formyloxyfenylacetylovou nebo další acylové skupiny tohoto typu, jak je to popsáno například v americkém patentovém spise 3 812 116 a 3 821 017, a alfa-amino-2- nebo -3-thienylacetylovou, viz americký patentový spis 3 342 677, a alfa-amino-3- nebo -4- nebo -5-isothiazolylacetylovou, viz americký patentový spis 3 579 506, jakož i další alfa-amino- a alfa-hydroxyheterocyklicky substituované acetylové skupiny, jak je to popsáno například v americkém patentovém spise 3 821 207.

(ix) Dále může znamenat seskupení obecného vzorce



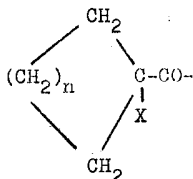
kde R^X , R^Y a R^Z , které mohou mít stejné nebo různé významy, mohou znamenat nižší alkylovou skupinu, fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou. Jako příklad takové acylové skupiny lze jmenovat skupinu trifenylylkarbonylovou.

(x) Dále může znamenat seskupení obecného vzorce



kde R^U má významy, jež byly uvedeny v odstavci (i), a navíc může jít o vodík, nižší alkylovou skupinu nebo halogen, dále substituovanou nižší alkylovou skupinu, a Y znamená kyslík nebo síru. Jako příklad takové skupiny je možno uvést skupinu $Cl(CH_2)_2NHCO$.

(xi) Dále skupinu obecného vzorce



kde X má významy, které byly uvedeny v odstavci (viii) zde výše, a n znamená číslo od 1 do 4. Jako příklad takové acylové skupiny je možno uvést skupinu 1-aminocyklohexankarbo-nylovou.

(xii) Dále přicházejí v úvahu aminoacylové skupiny, jako je například skupina obecného vzorce

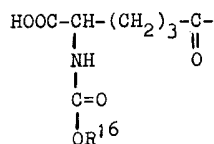
$R^WCH(NH_2)-(CH_2)_n-CO-$, kde n znamená 1 až 10, nebo

$H_2N-C_nH_{2n}Ar(CH_2)_mCO$, kde m znamená 0 nebo číslo od 1 až do 10, a n znamená 0, 1 nebo 2, R^W znamená atom vodíku nebo alkylovou, aralkylovou nebo karboxylovou skupinu nebo skupinu, jak byla definována ve spojitosti s R^U výše, a Ar znamená arylenovou skupinu, například p-fenylenovou nebo 1,4-naftylenovou skupinu.

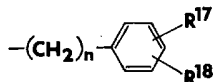
Příklady takových skupin jsou uvedeny v britském patentovém spise 1 054 806. Jako skupinu tohoto typu je možno jmenovat p-aminofenylacetylovou skupinu a jako další acylové skupiny lze uvést například skupinu delta-aminoadipoylovou, odvozenou od aminokyselin vyskytujících se v přírodě, a její deriváty, například skupinu N-benzoyl-delta-aminoadipoylovou.

(xiii) Dále přicházejí v úvahu substituované glyoxylové skupiny obecného vzorce $R^V.CO.CO-$, kde R^V znamená alifatickou, aralifatickou nebo aromatickou skupinu, například skupinu thienylovou, dále fenylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou, disubstituovanou nebo trisubstituovanou, přičemž substituentem může být jeden nebo více halogenů, tedy fluor, chlor, brom nebo jod, methoxylové nebo methylové skupiny, nebo aminoskupiny, nebo může jít o nakondensovaný benzenový kruh, jak je to popsáno například v amerických patentových spisech 3 546 219 a 3 573 294;

(xiv) Dále přichází v úvahu seskupení obecného vzorce

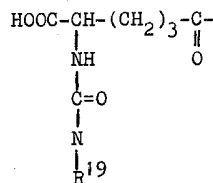


kde R^{16} znamená nižší alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu obecného vzorce

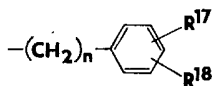


kde n znamená 1 až 6 a R^{17} i R^{18} jsou substituenty totožné nebo různé, a může jít o vodík, chlor, brom, fluor, nitroskupinu, nižší alkylovou nebo nižší alkoxylovou skupinu.

(xv) Dále přichází v úvahu seskupení obecného vzorce

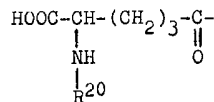


kde R^{19} znamená nižší alkylovou skupinu nebo seskupení obecného vzorce

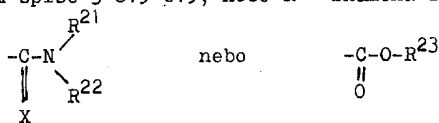


kde n znamená 0 až 6 a R^{17} i R^{18} , které mohou mít významy totožné nebo různé, znamenají vodík, chlor, brom, fluor, nitroskupinu, nižší alkylovou nebo nižší alkoxylovou skupinu.

(xvi) Dále seskupení obecného vzorce

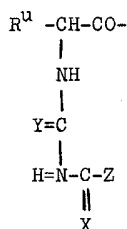


kde R^{20} znamená alfa-halogenovanou nebo alfa,alfa-dihalogenovanou alkanoylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, nebo R^{20} znamená skupinu N-isobornyloxykarbonylovou, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 819 619, nebo R^{20} znamená skupinu obecného vzorce

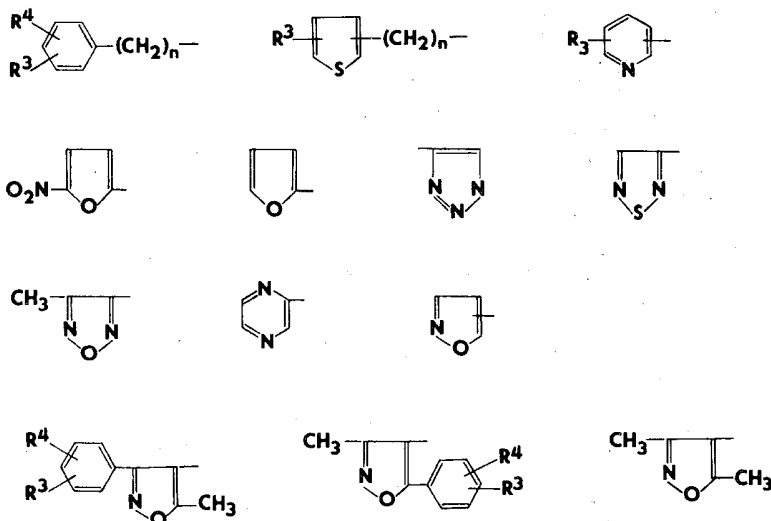


kde R^{21} nebo R^{22} znamenají vodík, nižší alkylovou skupinu, fenylový nebo halogenfenylový zbytek, tolylový, nižší alkoxyfenylový zbytek nebo naftylovou skupinu, X znamená kyslík nebo síru, a R^{23} znamená nižší alkylovou skupinu, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 819 621, nebo R^{20} znamená vodík, což odpovídá cefalosporinu C.

(xvii) Rovněž může jít o seskupení obecného vzorce



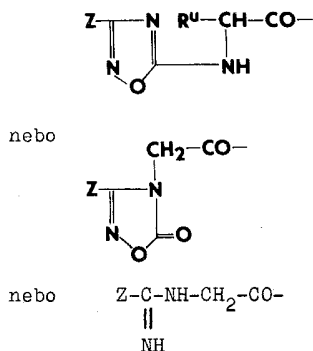
kde R^u má významy, jak byly uvedené výše v odstavci (i), X znamená kyslík nebo aminoskupinu, Y znamená kyslík nebo síru a Z znamená nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 4, 5, 6 nebo 7 atomy uhlíku, nižší monohalogenovanou alkylovou skupinu, dichlormethylovou, trichlormethylovou skupinu nebo nižší alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, dále



kde n znamená 0 až 3 a každý ze symbolů R^3 a R^4 znamená vodík, nitroskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, nižší alkanoylaminoskupinu, nižší alkanoyloxyskupinu, nižší alkylovou skupinu, což zahrnuje přímé i větvené řetězce, nasycené s 1 až 6 atomy uhlíku, nižší alkoxylovou skupinu, sulfamyllovou skupinu, chlor, jod, brom, fluor nebo trifluormethylovou skupinu. Podle výhodného provedení znamená R^u fenylovou, p-hydroxyfenylovou skupinu nebo 2- nebo 3-thienylovou skupinu a Z znamená 2-furylovou nebo fenylovou skupinu.

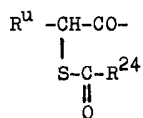
Příklady jsou uvedeny v amerických patentových spisech 3 687 949 a 3 646 024.

(xviii) Přichází dále v úvahu seskupení obecného vzorce



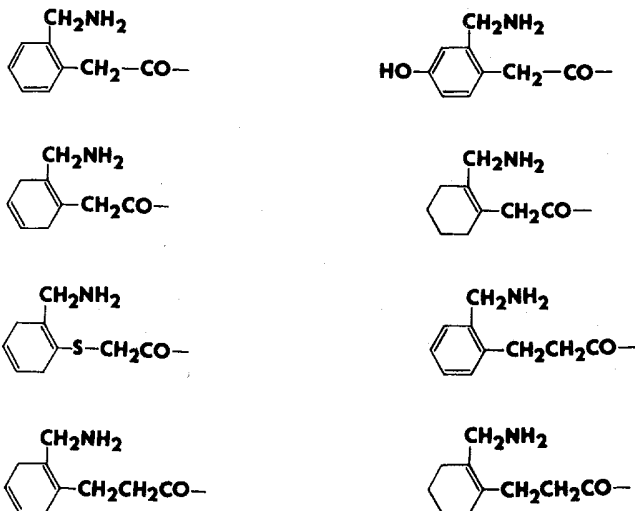
kde R^u má významy, jak byly uvedeny v odstavci (i) a Z má významy, jak byly uvedeny v odstavci (xvii); příklady jsou popsány v amerických patentových spisech 3 626 024 a 3 692 779.

(xix)

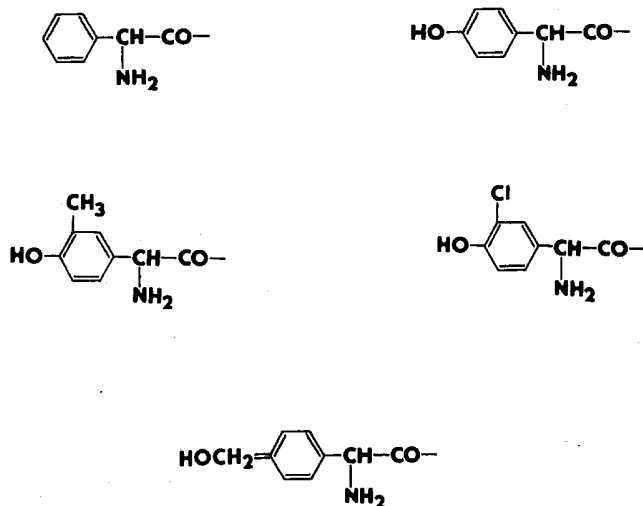


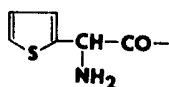
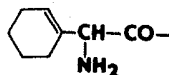
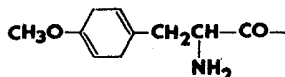
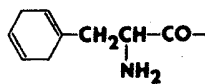
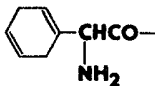
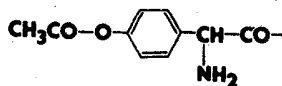
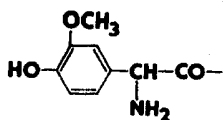
kde R^u má významy, jak byly uvedeny v odstavci (i), a R^{24} znamená nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo některé heterocyklické zbytky. Příklady jsou popsány v americkém patentovém spise 3 778 436.

Při výhodném provedení postupu podle tohoto vynálezu jde o sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 znamená zbytek struktury

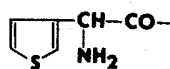


Dalším výhodným provedením podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I s konfigurací -D- postranního řetězce v poloze -7-, kde R^1 má strukturu

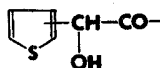
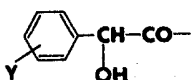




nebo

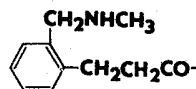
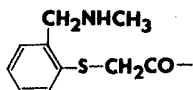
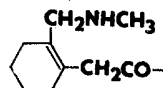
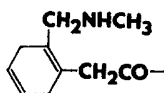
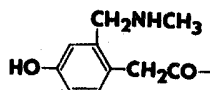
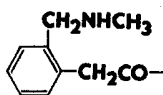


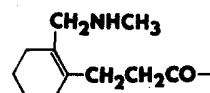
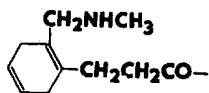
Dalším výhodným provedením postupu podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I s konfigurací -D- postřenního řetězce v poloze -7-, kde R¹ má strukturu



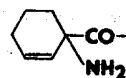
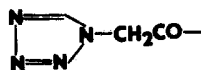
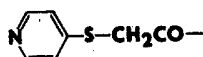
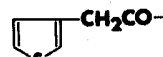
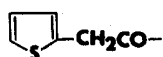
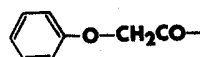
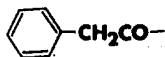
kde Y znamená vodík, chlor, brom, fluor, skupinu trifluormethylovou, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxylovou skupinu nebo nižší alkylovou nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Další výhodné provedení postupu podle tohoto vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce I, kde R¹ znamená zbytek struktury

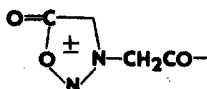




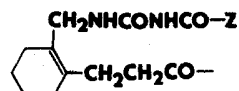
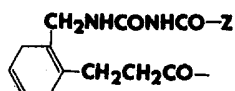
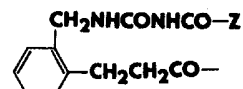
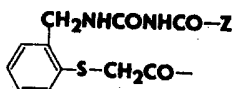
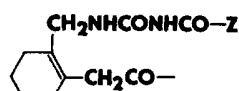
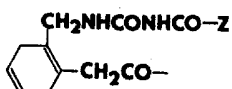
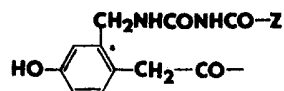
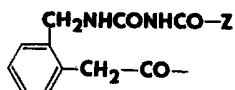
Další výhodné provedení postupu podle tohoto vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R¹ odpovídá zbytku struktury



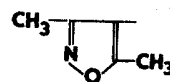
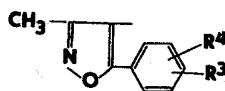
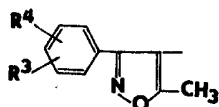
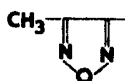
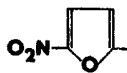
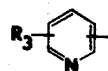
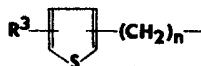
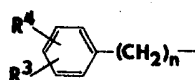
nebo



Další výhodné provedení podle tohoto vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R¹ znamená zbytek struktury

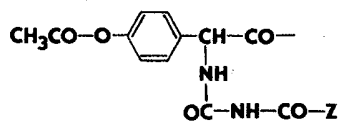
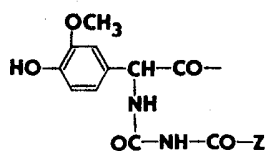
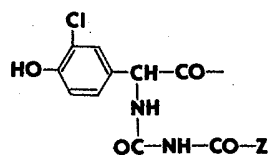
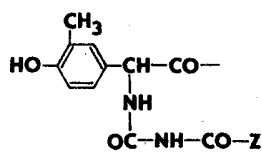
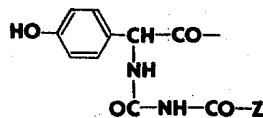
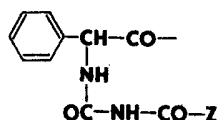


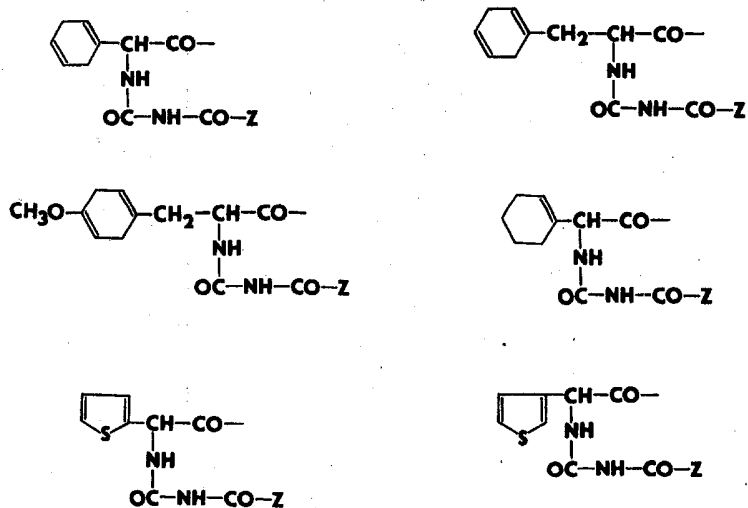
kde Z znamená nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 4, 5, 6 nebo 7 atomy uhlíku, monohalogenovanou nižší alkylovou skupinu, skupinu dichlormethylovou, trichlormethylovou nebo nižší alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, dále skupinu obecného vzorce



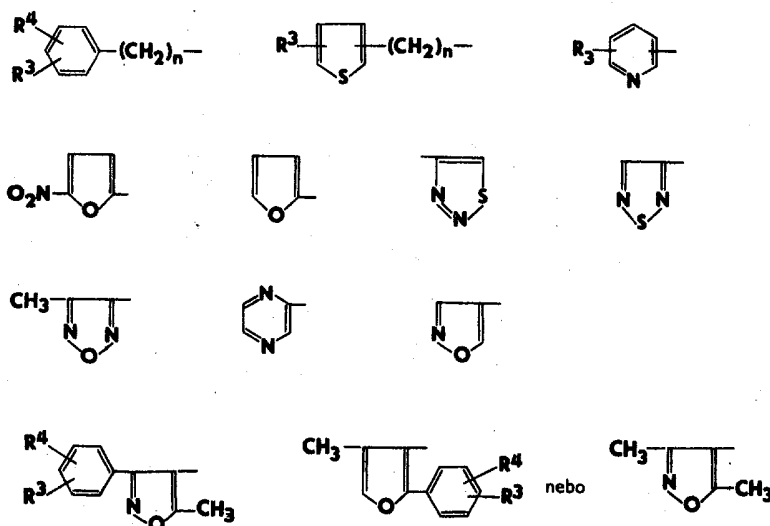
kde n znamená 0 až 3 a každý ze symbolů R^3 a R^4 může znamenat vodík, nitroskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, nižší alkanoylaminoskupinu, nižší alkanoyloxyskupinu, nižší alkylovou, nižší alkoxylovou skupinu, sulfamyllovou skupinu, chlor, jod, brom, fluor nebo trifluormethyllovou skupinu. Podle nejvýhodnějšího provedení znamená Z skupinu fenylovou, 2-thienylovou, 3-thienylovou, 2-furylovou nebo 3-nitro-2-furylovou.

Další výhodné provedení postupu podle tohoto vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I s D-konfigurací postranního řetězce v poloze -7-, přičemž R^1 má strukturu:



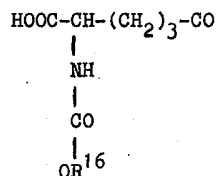


kde Z nemaná nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 4, 5, 6 nebo 7 atomy uhlíku, monohalogenovanou nižší alkylovou skupinu, skupinu dichlormethylovou, trichlormethylovou nebo nižší alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, dále

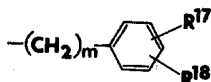


kde n znamená 0 až 3 a každý ze symbolů R^3 a R^4 znamená vodík, nitroskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, nižší alkanoylaminoskupinu, nižší alkanoyloxyskupinu, nižší alkylovou nebo nižší alkenylovou skupinu, sulfamylovou skupinu, chlor, jod, brom, fluor nebo trifluormethylou skupinu. Podle nejvýhodnějšího provedení znamená Z skupinu fenylou, 2-thienylovou, 3-thienylovou, 2-furylovou nebo 5-nitro-2-furylovou.

Další výhodné provedení postupu podle tohoto vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 znamená zbytek obecného vzorce

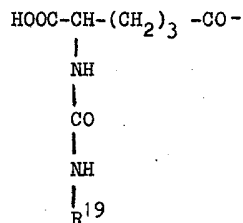


kde R^{16} znamená nižší alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu obecného vzorce

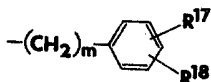


kde m znamená 0 až 6 a R^{17} i R^{18} mají významy totožné nebo různé, a to v obou případech mohou znamenat vodík, chlor, brom, fluor, nitroskupinu, nižší alkylovou nebo nižší alkoxylovou skupinu.

Další výhodné provedení se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 je zbytek obecného vzorce.

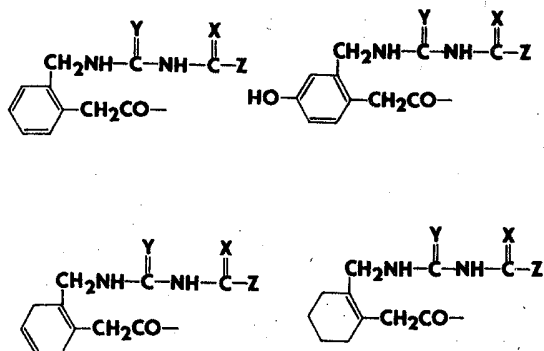


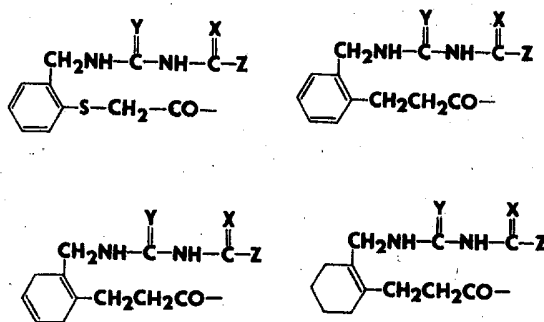
kde R^{19} znamená nižší alkylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



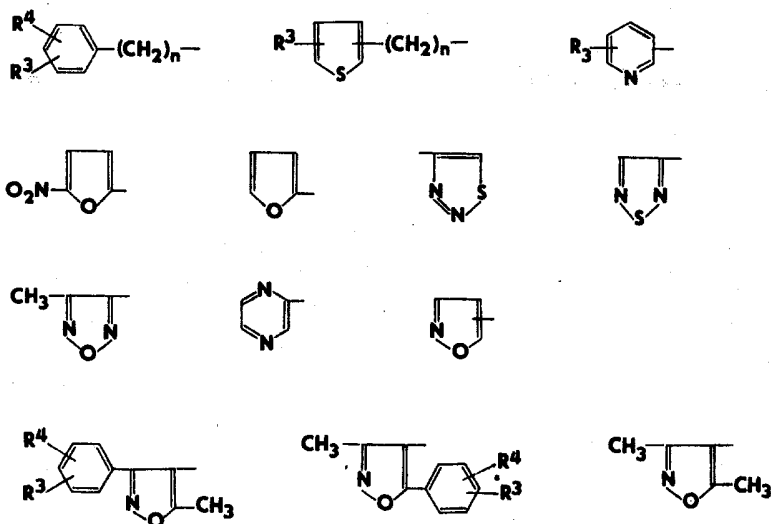
kde m znamená 0 až 6, a R^{17} i R^{18} mají významy totožné nebo různé a znamenají vodík, chlor, brom, fluor, nitroskupinu, nižší alkylovou nebo nižší alkoxylovou skupinu.

Další výhodné provedení postupu podle tohoto vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R^2 znamená vodík, pivaloyloxymethylovou, acetoxylovou, methoxymethylovou, acetoxylovou, fenacylovou, p-nitrobenzoylovou nebo beta,beta,beta-trichlorethylovou skupinu a kde R^1 znamená zbytek struktury



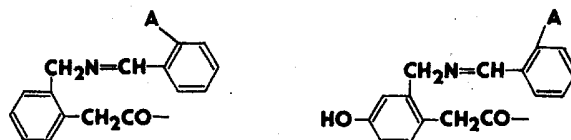


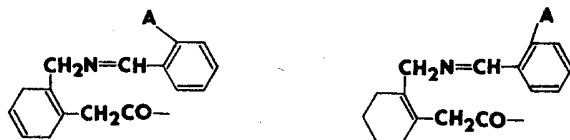
kde znamená X kyslík nebo iminoskupinu, Y kyslík nebo síru a Z aminoskupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 4, 5, 6 nebo 7 atomy uhlíku, monohalogenovanou alkylovou skupinu, skupinu dichlormethylovou, trichlormethylovou, nižší alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, dále zbytek obecného vzorce



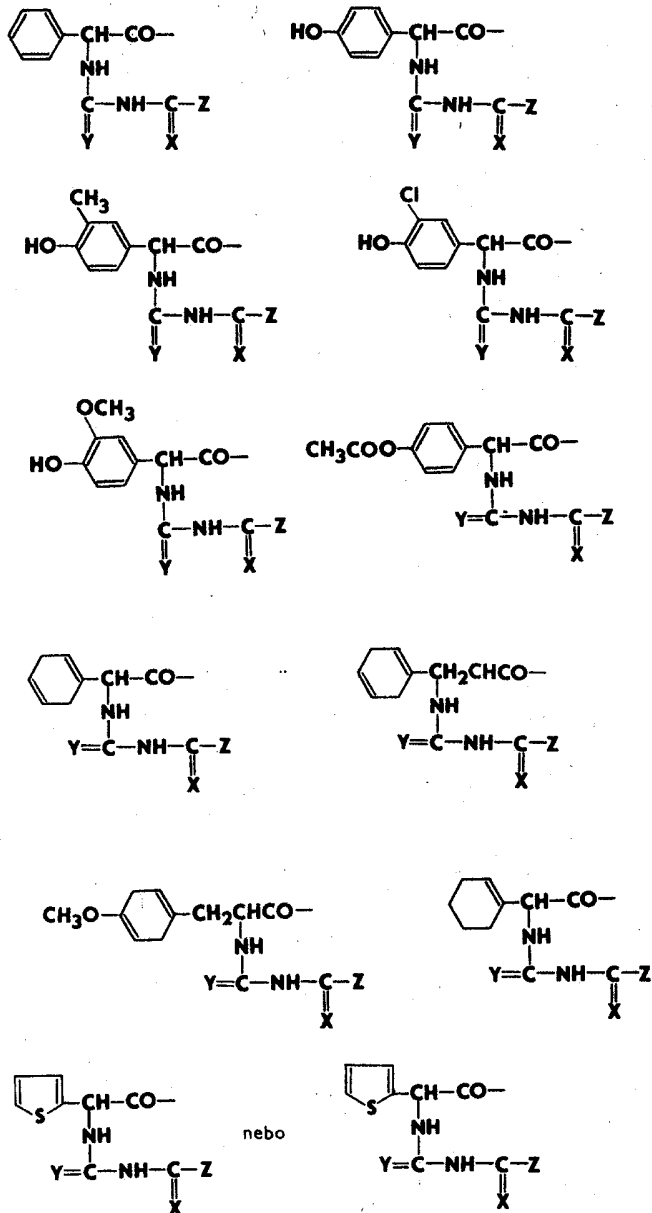
kde n znamená 0 až 3 a každý z obecných symbolů R^3 a R^4 může znamenat vodík, nitroskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, nižší alkanoylaminoskupinu, nižší alkanoyloxyskupinu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu, skupinu sulfamylovou, chlor, jod, brom, fluor nebo trifluormethylovou skupinu.

Další výhodné provedení postupu podle tohoto vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^3 vodík nebo methoxylovou skupinu, n číslo 1 až 9, R^2 vodík, skupinu pivaloyloxymethylovou, acetoxymethylovou, methoxymethylovou, acetonoylovou, fenacylovou, p-nitrobenzylovou nebo beta,beta,beta-trichlorethylovou a kde postranní řetězec v poloze -7- má konfiguraci -D-, kdežto R^1 má strukturu

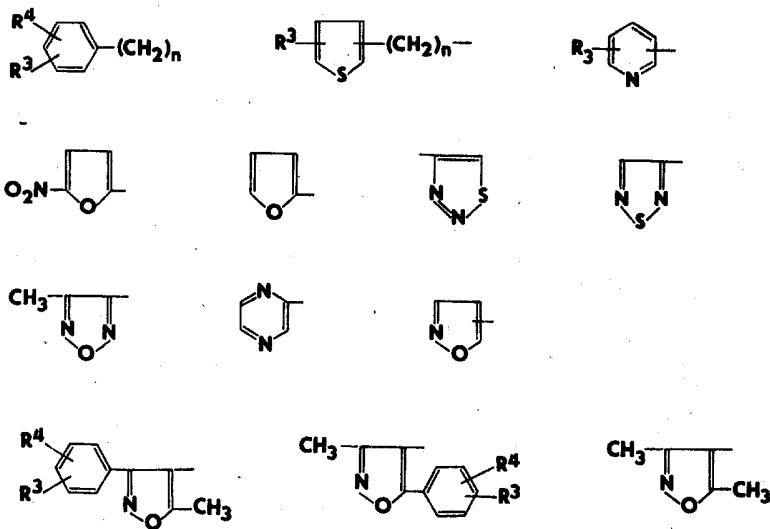




Další výhodné provedení postupu podle tohoto vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R^2 znamená vodík, pivaloyloxymethylovou, acetoxymethylovou, methoxymethylovou, acetylovou, fenacylovou, p-nitrobenzylovou nebo beta,beta,beta-trichlorethylovou skupinu, přičemž postranní řetězec v poloze -7- má konfiguraci D-, kde R^1 znamená zbytek struktury

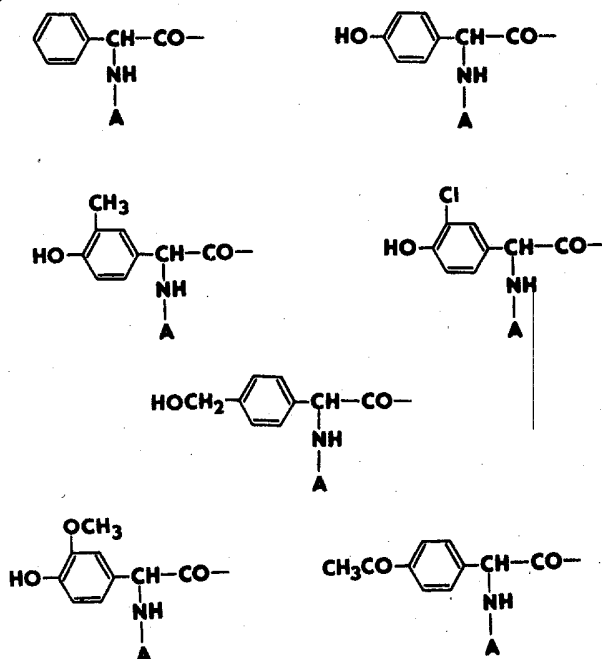


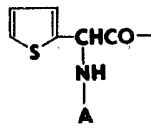
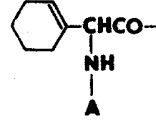
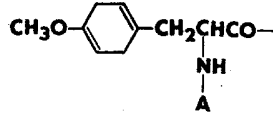
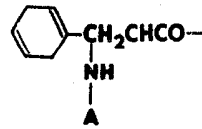
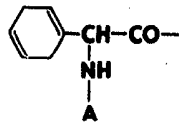
kde znamená X kyslík nebo iminoskupinu, Y kyslík nebo síru a Z aminoskupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 4, 5, 6 nebo 7 atomy uhlíku, nižší monohalogenovanou alkylovou skupinu, skupinu dichlormethylovou, trichlormethylovou nebo nižší alkenylovou s 2 až 6 atomy uhlíku, dále



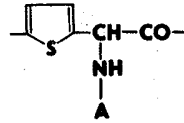
kde n znamená 0 až 3 a každý ze symbolů R^3 a R^4 znamená vodík, nitroskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, nižší alkanoylaminoskupinu, nižší alkanoyloxyskupinu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu, sulfamyllovou skupinu, chlor, jod, brom, fluor nebo skupinu tri-fluormethylovou.

Dalším výhodným provedením postupu podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 má konfiguraci D- na alfa-uhlíkovém atomu, a má obecný vzorec





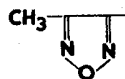
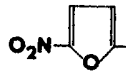
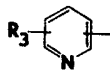
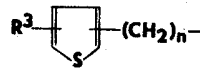
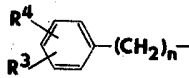
nebo

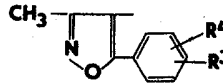
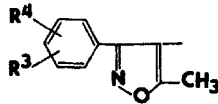


kde A znamená

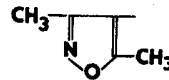


kde dále Z znamená nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 4, 5, 6 nebo 7 atomy uhlíku, monohalogenovanou nižší alkylovou skupinu, skupinu dichlormethylovou, trichlormethylovou, nižší alkenylovou s 2 až 6 atomy uhlíku, dále zbytek vzorce, popřípadě obecného vzorce





a

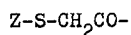


kde \underline{n} znamená 0 až 3 a každý z obecných symbolů R^3 a R^4 znamená vodík, nitroskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, nižší alkanoylaminoskupinu, nižší alkanoyloxyskupinu, nižší alkylovou skupinu, která může být větvená a přímá a obsahuje až 6 uhlíkových atomů, nižší alkoxylovou skupinu, sulfamyllovou, chlor, jod, brom, fluor nebo skupinu trifluormethyllovou.

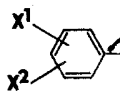
Dalším výhodným provedením postupu podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená vodík, skupinu pivaloyloxymethyllovou, acetoxymethyllovou, methoxymethyllovou, acetonylovou, fenacylovou, p-nitrobenzyllovou nebo beta,beta,beta-trichlorethyllovou a R^1 znamená skupinu fenylacetyllovou, o-, m- nebo p-p-fluorfenylacetyllovou, o-, m- nebo p-nitrofenylacetyllovou, o-, m- nebo p-acetoxyfenylacetyllovou, o-, m- nebo p-methoxyfenylacetyllovou, o-, m- nebo p-methylfenylacetyllovou, o-, m- nebo p-hydroxyfenylacetyllovou, N,N'-bis-(2-chlorethyl)aminofenylpropionyllovou, thien-2-acetyllovou, thien-3-acetyllovou, 4-isoxazolylacetyllovou, 1-cyklohexenylacetyllovou, 1,4-cyklohexadienylacetyllovou, pyridylacetyllovou, sydnonacetyllovou, 3-o-chlorfenyl-3-methylisoxazol-4-ylacetyllovou, kyanacetyllovou, 3,5,7-triaza-1-azonia-1-adamantylacetyllovou, m-aminopyridiniumacetyllovou, o-, m- nebo p-(2'-aminoethoxy)fenylacetyllovou, 4,5-dimethoxykarbonyl-1,2,3-triazol-1-ylacetyllovou, 4-kyan-1,2,3-triazol-1-ylacetyllovou, 1-imidazolacetyllovou, m- a p-aminomethylfenylacetyllovou, alfa-amino-2,4,6-cykloheptatrienylacetyllovou, nižší alkoxykarbonylacetyllovou, kyanacetyllovou, hexanoylovou, heptanoylovou, oktanoylovou, butylthioacetyllovou, trifluormethylthioacetyllovou, allylthioacetyllovou,

fenoxycetylovou,
 2-fenoxy-2-fenylacetylovou,
 2-fenoxypropionyllovou,
 2-fenoxybutyrylovou,
 benzyloxykarbonylovou,
 2-methyl-2-fenoxypropionyllovou,
 p-kresoxycetylovou,
 p-methylthiofenoxycetylovou,
 S-fenylthioacetylovou,
 S-chlorfenylthioacetylovou,
 S-fluorfenylthioacetylovou,
 pyridylthioacetylovou,
 S-benzylthioacetylovou,
 p-aminomethylfenylthioacetylovou,
 kyanmethylthioacetylovou,
 4-pyridylthioacetylovou,
 S-benzylthiopropionyllovou,
 benzoylovou,
 aminobenzoylovou,
 4-isoxazolylkarbonylovou,
 cyklopentakarbonylovou,
 syndnonkarbonylovou,
 naftoylovou,
 2-ethoxynaftoylovou,
 chinoxalinylnkarbonylovou,
 3-karboxy-2-chinoxalinylnkarbonylovou,
 2,6-dimethoxybenzoylovou,
 2-bifenylkarbonylovou,
 2-methylaminobenzoylovou,
 2-karboxybenzoylovou,
 3-fenyl-5-methylisoxazol-4-ylkarbonylovou,
 3-o-chlorfenyl-5-methylisoxazol-4-ylkarbonylovou, nebo 3-(2',6'-dichlorfenyl)-5-methylisoxazol-4-ylkarbonylovou.

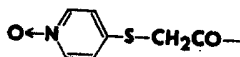
Další výhodné provedení postupu podle tohoto vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce I, kde R¹ znamená zbytek obecného vzorce



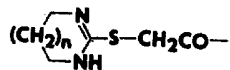
kde Z znamená nižší aminoalkylovou skupinu, nižší N-alkylaminoalkylovou skupinu (s oběma alkylovými zbytky nižšími), nebo N,N-dialkylaminoalkylovou skupinu se všemi alkylovými zbytky nižšími, nižší fenylaminoalkylovou skupinu, nižší fenylalkylaminoalkylovou skupinu (s oběma alkylovými zbytky nižšími), dále substituovanou nižší fenylaminoalkylovou skupinu nebo substituovanou fenylalkylaminoalkylovou skupinu s oběma alkylovými zbytky nižšími, přičemž substituovaná fenyllová skupina má obecný vzorec



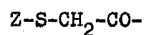
kde X¹ a X² mají významy shodné nebo různé a mohou znamenat vodík, fluor, chlor, brom, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, skupinu trifluor-methyllovou a fenyllovou, nebo R¹ znamená skupinu



nebo R¹ znamená seskupení obecného vzorce



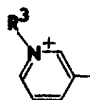
kde n znamená 1 nebo 2,
nebo R¹ znamená skupinu obecného vzorce



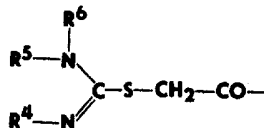
kde Z znamená zbytek obecného vzorce,



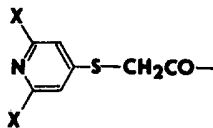
nebo



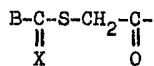
kde R³ znamená nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu nebo nižší alkinylovou skupinu,
nebo R¹ znamená seskupení obecného vzorce



kde R⁴, R⁵ a R⁶ mohou znamenat nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, nižší alkinylovou skupinu nebo nižší cykloalkylovou skupinu a
R⁵ může rovněž znamenat vodík, nebo
R¹ znamená skupinu obecného vzorce

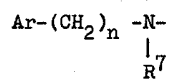


kde X znamená fluor nebo chlor,
nebo R¹ znamená skupinu obecného vzorce

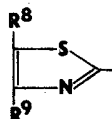
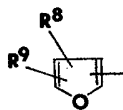
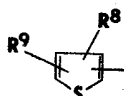
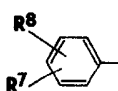


kde X znamená kyslík nebo síru,

B znamená nižší dialkylaminoskupinu, kde alkylové zbytky mohou být totožné nebo různé, dále skupinu piperidinovou, methylpiperidinovou, dimethylpiperidinovou, pyrrolidinovou, methylpyrrolidinovou, dimethylpyrrolidinovou, morfolinovou, methylmorfolinovou, dimethylmorfolinovou, nižší N'-alkylpiperazinovou, nižší N'-alkyl-methylpiperazinovou, nižší N'-alkyldimethylpiperazinovou, trimethyleniminoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo zbytek obecného vzorce

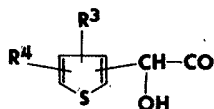


kde n znamená 0, 1, 2 nebo 3, R^7 znamená nižší alkylovou skupinu a Ar znamená zbytek obecného vzorce



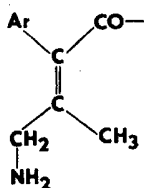
kde R^8 a R^9 mohou znamenat vodík, fluor, chlor, brom, nižší alkylovou nebo nižší alkoxylovou skupinu.

Další výhodné provedení postupu podle tohoto vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 je zbytek obecné struktury

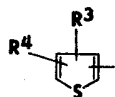
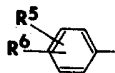


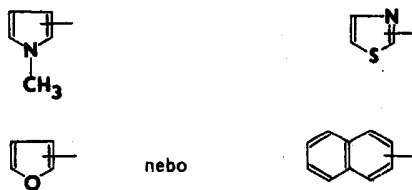
kde R^3 a R^4 mohou znamenat vodík, chlor, brom, fluor, jod, nitroskupinu, nižší alkylovou nebo nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, nižší alkanoylaminoskupinu, nižší alkanoylovou skupinu nebo nižší alkylsulfonylovou skupinu.

Další výhodné provedení postupu podle tohoto vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 je zbytek obecného vzorce



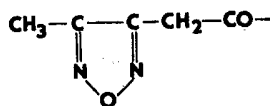
kde Ar znamená zbytek obecného vzorce



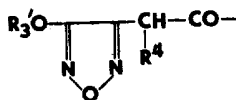


přičemž R^5 a R^6 mohou znamenat vodík, fluor, chlor, methoxylovou skupinu nebo methylovou skupinu a R^3 i R^4 znamenají vodík, brom nebo chlor.

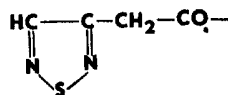
Další výhodnou skupinu sloučenin podle tohoto vynálezu tvoří látky obecného vzorce I, kde R^1 znamená skupinu



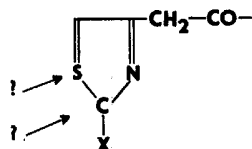
nebo R^1 znamená zbytek obecného vzorce



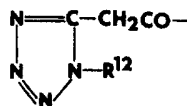
kde R^3 a R^4 mohou znamenat vodík nebo nižší alkylovou skupinu, nebo R^1 znamená skupinu



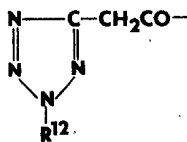
nebo R^1 znamená skupinu obecného vzorce



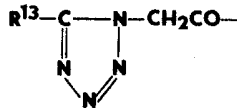
kde X znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu, nebo R^3 znamená skupinu obecného vzorce



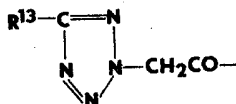
nebo skupinu obecného vzorce



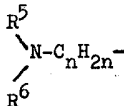
nebo skupinu obecného vzorce



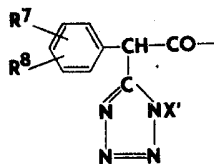
nebo skupinu obecného vzorce



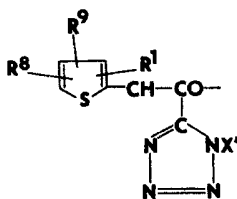
kde R^{12} znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu, R^{13} znamená vodík, chlor, brom, jod, fluor, skupinu trifluormethylovou, nižší alkylovou, nižší alkoxylovou, nižší alkylthioskupinu, skupinu karboxymethoxylovou, nižší alkylsulfonylovou skupinu, fenylovou, benzylovou, fenoxyllovou nebo benzyloxyllovou skupinu, a zbytky obecného vzorce



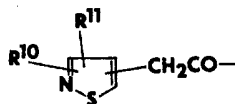
kde R^5 a R^6 mohou znamenat vodík, nižší alkylovou skupinu, skupinu fenylovou, benzylovou nebo cykloalkylovou s 3 až 7 atomy uhlíku, nebo dohromady s dusíkovým atomem =N- představují heterocyklický kruh ze skupiny, kterou tvoří kruh pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, 1,2,5,6-tetrahydropyridinový nižší N-alkylpiperazinový a hexamethyleniminoskupina, a n znamená 0 až 3, nebo R^1 znamená skupinu obecného vzorce



nebo

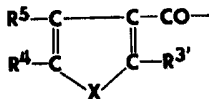


kde R^7 , R^8 a R^9 znamenají vodík, nitroskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, nižší alkanoylaminoskupinu, nižší alkanoyloxyskupinu, nižší alkylovou, nižší alkoxylovou, nebo sulfamyllovou skupinu, chlor, jod, brom, fluor a trifluormethylovou skupinu, X a X' , které mohou mít významy totožné nebo různé, znamenají vodík, nebo R^1 znamená seskupení obecného vzorce

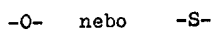


kde R^{10} a R^{11} mohou znamenat vodík, chlor, brom, jod a methylovou skupinu.

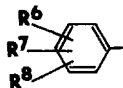
Další výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I podle tohoto vynálezu představují látky, kde R^1 znamená seskupení obecného vzorce



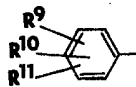
kde X znamená dvojitý zbytek, jako je



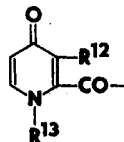
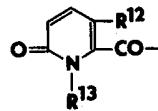
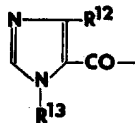
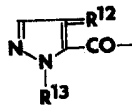
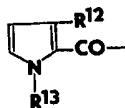
a R^3 a R^4 znamenají nižší alkylovou skupinu, chlor, brom nebo zbytek obecného vzorce

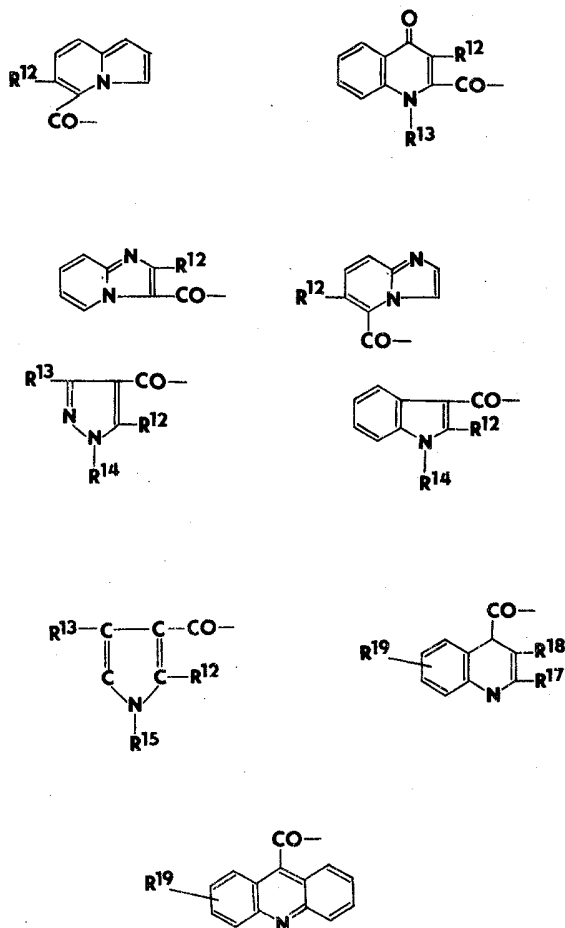


kde R^6 , R^7 a R^8 znamenají vodík, fluor, brom a chlor,
a R^5 znamená vodík, nižší alkylovou skupinu nebo zbytek obecného vzorce

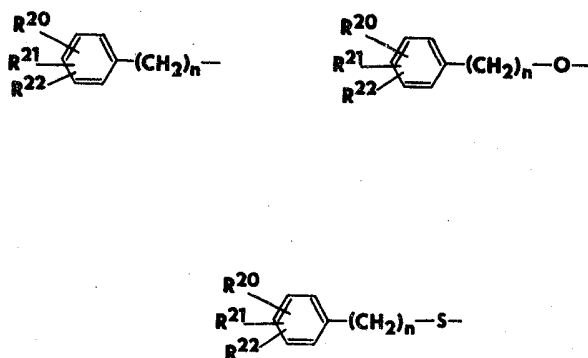


kde R^9 , R^{10} a R^{11} mohou znamenat vodík, fluor, brom a chlor, a pokud jsou vázány dohromady za vzniku nakondensovaného benzo-cyklu, znamenají R^4 a R^5 vinylovou skupinu, nebo R^1 znamená některý ze zbytků obecného vzorce

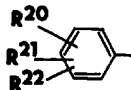




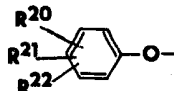
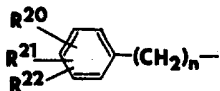
kde R¹² a R¹³ znamenají nitroskupinu, nižší alkylovou nebo nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkanoylamínoskupinu, chlor, brom, jod, fluor, hydroxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, skupinu cyklohexylovou, cyklopentylovou, cykloheptylovou, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, merkaptoskupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu, nižší alkanylovou skupinu, nižší alkanoyloxylovou skupinu, a popřípadě další 3 uvedené zbytky obecných vzorců



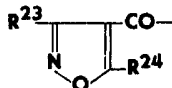
kde n znamená 0 až 3, a R^{20} , R^{21} a R^{22} vodík, fluor, brom, chlor, jod, skupinu trifluormethylovou, nižší alkylovou, nižší alkoxylovou, hydroxylovou, nitroskupinu nebo aminoskupinu, R^{14} vodík, nižší alkylovou skupinu nebo zbytek obecného vzorce



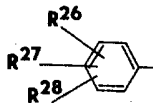
kde R^{20} , R^{21} a R^{22} mají významy uvedené zde výše, R^{15} znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu, R^{16} vodík nebo některý ze zbytků R^{12} , jak jsou zde uvedeny výše, R^{17} a R^{18} nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu, chlor, brom, jod, fluor, skupinu cyklohexylovou, cyklopentylovou, cykloheptylovou nebo dále uvedené 2 zbytky obecných vzorků



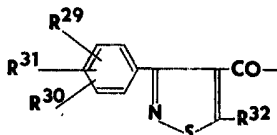
kde n znamená 0 až 3, a R^{20} , R^{21} a R^{22} mají výše uvedené významy a R^{19} znamená vodík nebo substituent ve smyslu symbolu R^{17} , jak to bylo uvedeno zde výše, nebo R^1 znamená skupinu obecného vzorce



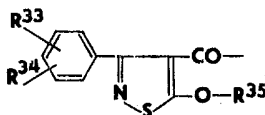
kde R^{23} a R^{24} znamenají nižší alkylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, benzylthioskupinu, skupinu cyklohexylovou, cyklopentylovou, cykloheptylovou, benzylovou, styrylovou, fenylethylovou, fenylpropylovou, furylovou, thienylovou, naftylovou nebo zbytek obecného vzorce



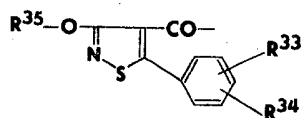
kde R^{26} , R^{27} a R^{28} mohou znamenat vodík, fluor, chlor, brom, jod, skupinu trifluormethylovou, nižší alkylovou, nižší alkoxylovou, nitroskupinu, methylsulfonylovou skupinu, kyanovou skupinu, nižší dialkylaminoskupinu a methylmerkaptoskupinu, nebo R^1 znamená zbytek obecného vzorce



kde R^{29} , R^{30} a R^{31} mohou znamenat vodík, chlor, brom, jod, skupinu trifluormethylovou, fluor, skupinu methylsulfonylovou, nitroskupinu, nižší alkylovou nebo nižší alkoxylovou skupinu a R^{32} znamená nižší alkylovou skupinu, nebo R^1 znamená skupinu obecného vzorce

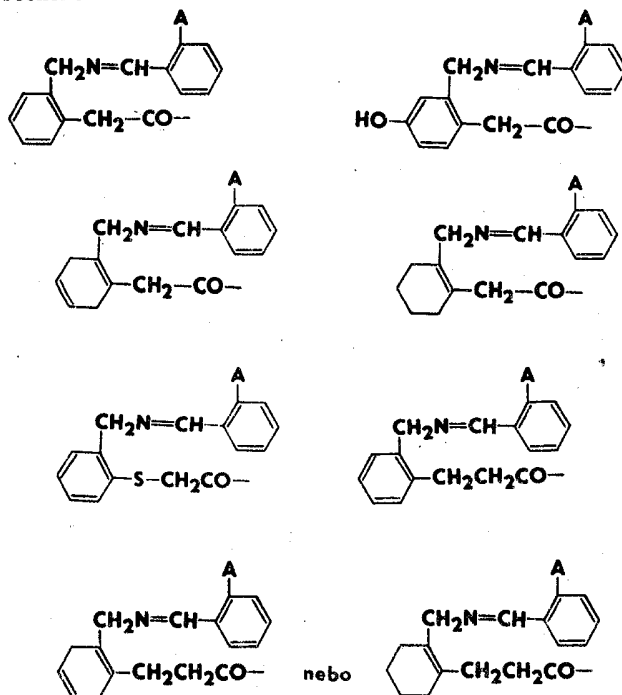


nebo



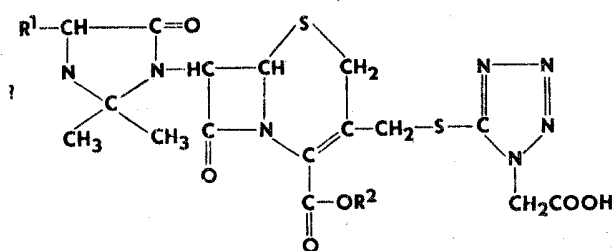
kde R^{33} a R^{34} znamenají vodík, chlor, brom, jod, nižší alkylovou nebo nižší alkoxylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu a R^{35} znamená nižší alkylovou skupinu.

Dalším výhodným provedením postupu podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená vodík, skupinu pivaloyloxymethylovou, acetoxy-methylovou, methoxymethylovou, acetonyllovou, fenacylovou, p-nitrobenzyllovou nebo beta,beta,beta-trichlorethylovou, přičemž R^2 znamená zbytek obecného vzorce

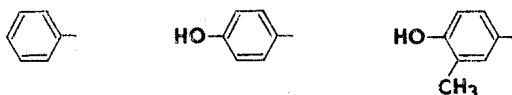


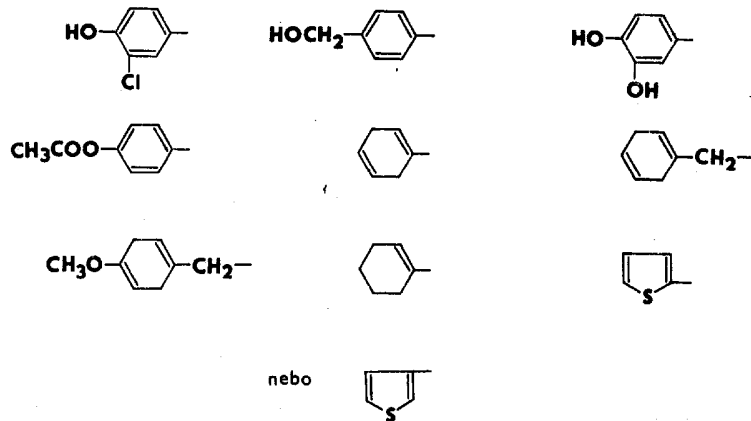
kde A znamená vodík nebo hydroxylovou skupinu.

Další výhodné provedení postupu podle tohoto vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce

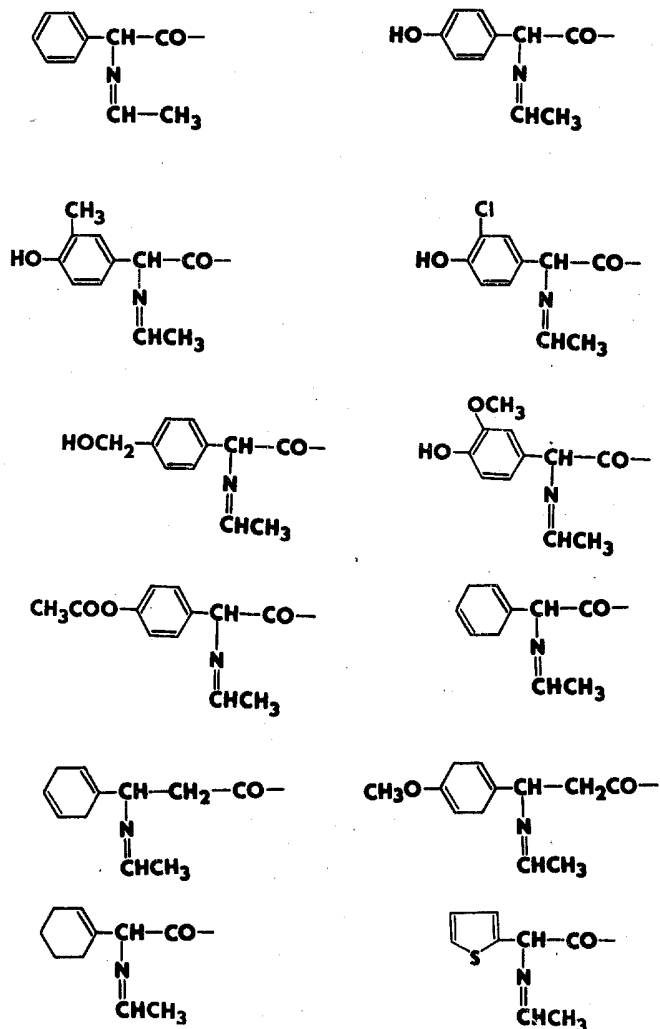


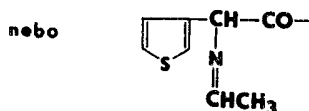
kde R^2 znamená vodík, skupinu pivaloyloxymethylovou, acetoxy-methylovou, methoxymethylovou, acetonyllovou, fenacylovou, p-nitrobenzyllovou nebo beta,beta,beta-trichlorethylovou s tím, že postranní řetězec v poloze -7- má konfiguraci D- a R^1 znamená zbytek vzorce



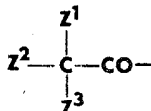
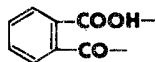
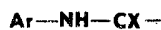
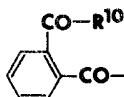
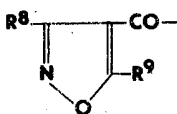
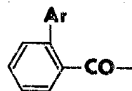
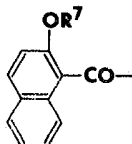
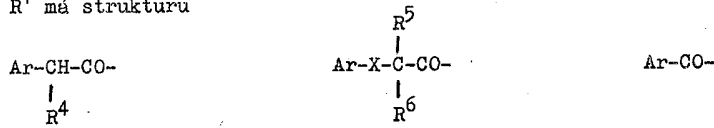


Dalším výhodným provedením postupu podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená vodík, skupinu pivaloyloxymethylovou, acetoxymethylovou, methoxymethylovou, acetylovou, fenacylovou, p-nitrobenzyllovou nebo beta,beta,beta-trichlorethyllovou s konfigurací -D- postranního řetězce v poloze -7-, kde R^1 má strukturu





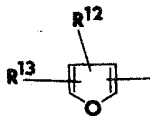
Další výhodné provedení postupu podle tohoto vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 má strukturu

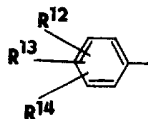


kde znamená R^4 vodík, aminoskupinu, karbobenzoxyaminoskupinu, fenylovou skupinu, fluor, chlor, brom, jod, hydroxylovou skupinu, nižší alkanoyloxy skupinu a nižší alkoxylovou skupinu, X kyslík nebo síru, R^5 a R^6 vodík, fenylovou, benzylovou nebo fenethyllovou skupinu nebo nižší alkylovou skupinu, R^7 nižší alkylovou skupinu, R^8 a R^9 nižší alkylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, benzylthioskupinu, cyklohexylovou, cyklopentyllovou, cykloheptylovou skupinu, benzylovou skupinu, fenethyllovou skupinu, fenypropyllovou skupinu, furylovou, thienylovou, naftyllovou skupinu a Ar-; R^{10} nižší alkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, cykloalkylaminoskupinu s 3 až 7 atomy uhlíku, allylaminoskupinu, diallylaminoskupinu, nižší fenylalkylaminoskupinu, morfolinovou skupinu, nižší alkylaminoskupinu, pyrrolidinovou skupinu, nižší alkylpyrrolidinovou skupinu, nižší dialkylpyrrolidinovou skupinu, N,N-hexamethyleniminoskupinu, piperidinovou skupinu, nižší alkylpiperidinovou skupinu, nižší dialkylpiperidinovou skupinu, 1,2,5,6-tetrahydropyridinovou skupinu, nižší N-alkylpiperazinovou skupinu, nižší N-alkylpiperazinovou skupinu, N-fenylpiperazinovou skupinu, nižší N-alkyl-alkylpiperazinovou skupinu, nižší N-alkyl-dialkylpiperazinovou skupinu, furfurylaminoskupinu, tetrahydrofurfurylaminoskupinu, nižší N-alkyl-N-furfurylaminoskupinu, N-alkyl-N-anilinovou skupinu a nižší alkoxyanilinovou skupinu, Z^1 , Z^2 a Z^3 znamenají nižší alkylovou skupinu, a Ar-, R^{11} nižší alkylovou skupinu, nižší cykloalkylovou skupinu, naftyllovou, benzylovou, fenethyllovou skupinu a zbytek obecného vzorce

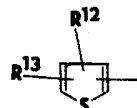


a Ar znamená jednovazný zbytek obecného vzorce



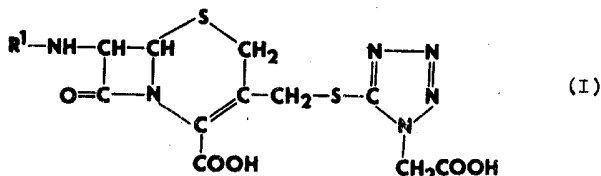


a

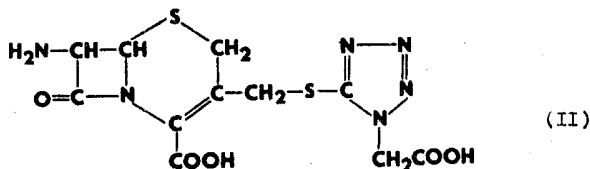


kde R^{12} , R^{13} a R^{14} mohou znamenat vodík, chlor, brom, jod, skupinu trifluormethylovou, fenylovou, nižší alkylovou a nižší alkoxylovou, ale pouze jeden ze symbolů R může znamenat fenylovou skupinu.

Předmětem tohoto vynálezu je rovněž způsob výroby antibakteriálně účinných látek obecného vzorce I,



kde R^1 znamená acylovou skupinu; způsob se vyznačuje tím, že se působí na sloučeninu vzorce II



nebo na odpovídající sůl, snadno hydrolysovatelný ester nebo Schiffovu bázi, jako je reakční produkt s benzaldehydem nebo salicylaldehydem (počítaje v to - přičemž tím není celkový počet jakkoli omezen - látky popsané v amerických patentových spisech 3 284 451 a 1 229 453, nebo dále kterýkoli ze silylesterů, jak jsou popsány v americkém patentovém spise 3 249 622 při použití v souvislosti s kyselinou 7-aminopenicilanovou a jako jsou použity v britském patentovém spise 1 073 530, zvláště pak pivaloyloxymethylester, acetoxy-methylester, methoxy-methylester, acetony-lester, fenacy-lester, p-nitrobenzylester, beta,beta,beta-trichlor-ethylester, 3-ftalidy-lester a 5-indany-lester, chloridem organické monokarboxylové kyseliny nebo funkční obdobou uvedené látky jako acylačním činidlem.

Mezi uvedené funkční obdoby patří odpovídající anhydridy kyselin, počítaje v to i smíšené anhydridy a zvláště smíšené anhydridy připravené za použití silných kyselin, jako jsou nižší alifatické monoestery kyseliny uhličitě, nebo alkylesterů nebo arylesterů sulfonových kyselin nebo kyseliny difenylactové. Zvláště výhodným anhydridem je N-karboxyanhydrid (označovaný rovněž jako Leuchsův anhydrid, viz americké patentové spisy 3 080 356 a 3 206 455, počítaje v to - ale bez jakéhokoli omezení - karboxyanhydrid kyseliny D-mandlové (viz americký patentový spis 3 167 549) a odpovídající substituované karboxyanhydridy kyseliny mandlové. Dále se může použít azid kyseliny nebo aktivní ester nebo thioester (například p-nitrofenylester, 2,4-dinitrofenylester, thiofenylester nebo ester kyseliny thiooctové), nebo se může působit na volnou kyselinu sloučeninou obecného vzorce II po reakci řečené volné kyseliny nejprve s N,N' -dimethylchlorformiminiumchloridem, viz britský patentový spis 1 008 170, dále Novák a Weichert, *Experientia* 21, 360 (1965), nebo je možno využít enzymů nebo kondenzačního účinku N,N' -karbonyldiimidazolu nebo N,N' -karbonylditriazolu (viz jihoafrická patentová přihláška 63/2686), nebo činidla ze skupiny karbodiimidů, zvláště N,N' -dicyklohexylkarbodiimidu, N,N' -diisopropylkarbodiimidu nebo N -cyklohexyl- N' -(2-morfolinyethyl)karbodiimidu, viz Scheehan a Hess, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 1967 (1955), nebo činidla ze skupiny alkylaminů, viz R. Buijle a H. G. Viehe, *Angew. Chem., Intern. Ed.* 3, 582 (1964), nebo činidla ze skupiny isoxazoliových solí, viz B. B. Woodward, R. A. Olofson a H. Mayer, *J. Amer.*

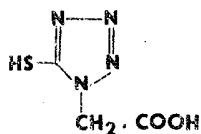
Chem. Soc. 83, 1010 (1961), nebo keteniminového činidla, viz C. L. Stevenc a M. F. Funk, J. Amer. Chem. Soc. 80, 4065 (1958), nebo hexachlorocyklotrifosfatriazinu nebo hexabromcyklotrifosfatriazinu, viz americký patentový spis 3 651 505, nebo difenylfosforylazidu, viz J. Amer. Chem. Soc. 94, 6203 (1972), nebo diethylfosforylkyanidu, viz Tetrahedron Letters 1973 (č. 18) 1595, nebo difenylfosfitu, viz Tetrahedron Letters 1972 (č. 49) 5047.

Dalším ekvivalentem chloridu kyseliny může být odpovídající azolid, to jest amid odpovídající kyseliny, kde dusíkový atom amidické skupiny je členem kvasiaromatického pětičlenného cyklu, obsahujícího nejméně dva atomy dusíku, jako je například imidazol, pyrazol, triazoly, benzimidazol, benzotriazol a jejich substituované deriváty. Jako příklad obecného postupu přípravy azolidu lze uvést reakci N,N'-karbonyldiimidazolu s karboxylovou kyselinou v ekvimolárních poměrech za teploty místnosti v tetrahydrofuranu, chloroformu, dimethylformamidu nebo podobném inertním rozpouštědle za vzniku imidazolidu karboxylové kyseliny, který takto vznikne prakticky v kvantitativním výtěžku za uvolnění kysličníku uhličitého a 1 mol imidazolu. Z dikarboxylových kyselin takto vznikají diimidazolidy. Vedlejší produkt reakce, to jest imidazol, se vysráží a může se oddělit od reakční směsi s tím, že se imidazolid izoluje, ale to není podstatné. Způsoby provádění těchto reakcí za vzniku cefalosporinu, jakož i postupy izolování cefalosporinu takto připraveného, jsou na tomto úseku dobře známy.

Byla zde již zmínka o použití enzymů při reakci volné kyseliny se sloučeninou obecného vzorce II. Do rozsahu těchto postupů spadá použití esteru, například methylesteru uvedené volné kyseliny za použití enzymů produkovaných různými mikroorganismy, jak to například popisuje T. Takahashi a spol., J. Amer. Chem. Soc. 94, 4035 (1972) a T. Nara a spol., J. Antibiotics (Japan) 24, 321 (1971), a jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 682 777.

Pro reakci organických karboxylových kyselin, počítaje v to - ovšem bez jakéhokoli omezení - popřípadě substituovanou kyselinu (s případnou chránicí skupinou na alfa-hydroxylové funkci), se sloučeninou obecného vzorce II, jak je to výše popsáno, nebo se solí nebo s výhodou se snadno hydrolysovatelným esterem nebo Schiffovou bází, jako je benzaldehyd, je možno rovněž pohodlně a účinně využít jako kondensačního činidla trimeru chloridu fosfonitru, viz J. Org. Chem. 33, 2979 (1968) nebo N-ethoxy-1,2-dihydrochinolinu, jak je to popsáno v J. Amer. Chem. Soc. 90, 823 a 1 652 (1968), jakož i v americkém patentovém spise 3 455 929. Reakce se s výhodou provádí za teploty 30 až 35 °C v prostředí benzenu, ethanolu nebo tetrahydrofuranu za použití přibližně ekvimolárních množství všech 3 reakčních složek, načež se provede běžná izolace, a rovněž běžnými postupy se odstraní jakákoli chránicí skupina, pokud je v molekule obsažena.

Další postup podle vynálezu zahrnuje přípravu sloučenin podle tohoto vynálezu za náhrady 3-acetoxylové skupiny kyseliny 7-acylaminocefalosporanové (připravené za použití kyseliny 7-aminocefalosporanové místo substituované 3-thiol-7-aminocefalosporanové kyseliny při acylačních postupech popisovaných zde, jak je o tom jinde referováno) s thiolem vzorce



s tím, že se potom odstraní jakákoli popřípadě přítomná chránicí skupina, jako je tomu v případě alfa-hydroxykyseliny nebo alfa-aminokyseliny a podobně, nebo chránicí skupina karboxylové funkce nebo obě dvě krycí skupiny. Náhrada 3-acetoxylové skupiny thiolem se může provádět v roztoku, například ve vodě nebo ve vodném acetonu za teploty nejméně 20 °C a s výhodou za teploty v rozmezí přibližně 50 až 100 °C. Pracuje se za přítomnosti mírné báze, jako je hydrogenuhličitán sodný, například v okolí neutrálního bodu nebo za hodnoty pH přibližně 6. S výhodou se použije nadbytku thiolu. Reakční produkt se izoluje opatrným oxyslením reakční směsi s následující extrakcí do vodného rozpouštědla, nemísícího se s vodou. Abychom uvedli nějaké příklady pro bližší popis, nikoli tedy s úmyslem rozsah vynálezu omezovat, lze při-

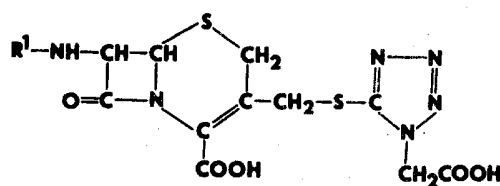
pravit popřípadě substituované D-mandelylamidocefalosporanové kyseliny za použití výše popsaných postupů nebo jak je to specificky popisováno v J. Med. Chem. 17, 34 (1974) s tamže uvedenými odkazy. A jak je to již popisováno zde výše, je příprava četných jiných 7-acylamidocefalosporanových kyselin popsána v patentové a vědecké literatuře, viz například americké patentové spisy třídy 260-243 C.

Jestliže organická karboxylová kyselina obsahuje funkční skupiny, jako je aminoskupina nebo hydroxylová skupina, je často žádoucí nejprve chránit aminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu krycí funkcí, potom provést kondenzační reakci a posléze odstranit ze získaného kondenzačního produktu krycí skupinu.

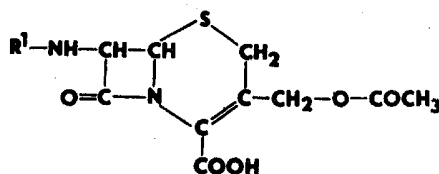
Zvláště pak spadají do rozsahu tohoto vynálezu antibakteriálně účinné látky, které se připravují za použití výše zmíněného acylačního postupu za použití organických monokarboxylových kyselin nebo jejich odpovídajících chloridů nebo dalších obdůb, které byly dříve použity k acylování kyseliny 6-aminopenicilanové, jak je to popsáno například v amerických patentových spisech č. 2 941 995, 2 951 839, 2 985 648, 2 996 501, 3 007 920, 3 025 290, 3 028 379, 3 035 047, 3 040 033, 3 041 332, 3 041 333, 3 043 831, 3 053 831, 3 071 575, 3 071 576, 3 079 305, 3 079 306, 3 080 356, 3 082 204, 3 093 547, 3 093 633, 3 116 285, 3 117 119, 3 118 877, 3 120 512, 3 120 513, 3 130 514, 3 127 394, 3 140 282, 3 040 032, 3 142 673, 3 147 247, 3 174 964, 3 180 863, 3 198 804, 3 202 653, 3 202 654, 3 202 655, 3 210 337, 3 157 639, 3 134 767, 3 132 136, dále v britských patentových spisech 874 414, 874 416, 876 516, 876 662, 877 120, 877 323, 877 531, 878 233, 880 042, 880 400, 882 335, 888 110, 888 552, 889 066, 889 069, 889 070, 889 168, 889 231, 890 201, 891 174, 891 279, 891 586, 891 777, 891 938, 893 518, 894 247, 894 460, 896 072, 899 199, 900 666, 902 703, 905 785, 904 576, 905 778, 906 383, 908 787, 914 419, 916 097, 916 204, 916 205, 916 488, 918 169, 920 176, 920 177, 920 300, 921 513, 922 278, 924 037, 925 281, 931 567, 932 644, 938 066, 938 321, 939 708, 940 488, 943 608, 944 417, dále v četných belgických patentových spisech, například 593 222, 595 171, 597 857, 602 494, 603 703, 609 039, 616 419, 617 187, a v jihoafrických patentových přihláškách, například 60/2882, 60/3057, 60/3748, 61/1649, R61/2751, 62/54, 62/4920, 63/1622 a 63/2423.

Výraz nižší alkylová skupina, jak se zde používá, znamená jak přímé, tak i větvené alifatické uhlovodíkové zbytky s 1 až 10 atomy uhlíku, jako je tedy skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, terc. butylová, amylová, hexylová, 2-ethylhexylová, heptylová, decylová atd. Podobně výraz "nižší", jak je použit v popisné části v souvislosti s případnou jinou skupinou, například tedy nižší alkoxylová skupina, se vztahuje k alkylové části takové skupiny, tedy k odpovídající nižší alkylové skupině.

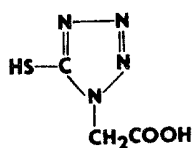
Postup podle tohoto vynálezu se týká rovněž způsobu výroby antibakteriálně účinných látek obecného vzorce I



a postup se vyznačuje tím, že se působí na sloučeninu obecného vzorce

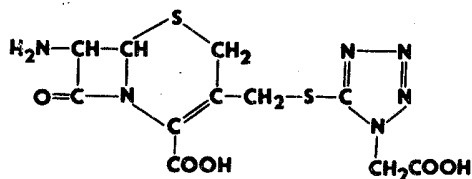


kde R_1 znamená acylovou skupinu (počítaje v to cefalosporin C jako takový), sloučeninou vzorce

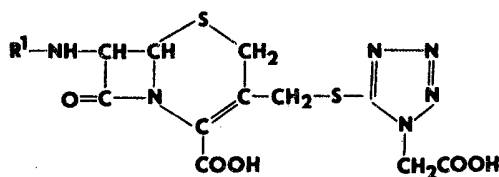


V případě sloučenin obsahujících substituovanou aminoskupinu v postranním řetězci v poloze -7- je často žádoucí připravit nejprve sloučeninu s nesubstituovanou aminoskupinou (tedy primární) a potom teprve působit na tento produkt vhodným činidlem za vzniku konečného produktu typu, který je vyjádřen vzorcem uvedeným zde výše, s acylovými skupinami popsanými v odstavcích viii, xvii a xviii, jak je to vhodné.

Postup podle tohoto vynálezu se týká rovněž způsobu výroby nového a cenného meziproduktu vzorce

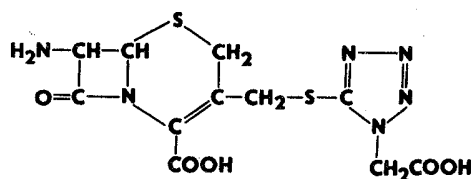


Způsob se vyznačuje tím, že se odstraní postranní řetězec v poloze -7- ze sloučeniny obecného vzorce

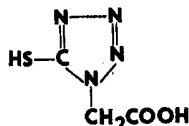


příčemž acylovou skupinou R^1 je některá z oněch, jak zde byly definovány v odstavcích xiv, xv a xvi, přičemž se taková látka, s výhodou v silylované formě, převede reakcí s chloridem fosforečným na odpovídající iminochlorid, dále pak reakcí například s methanolem na iminoether a posléze hydrolysou, třeba působením vody na konečný produkt. Podrobnosti tohoto postupu jsou popsány například v amerických patentových spisech 3 575 970, 3 573 295 a 3 573 296.

Postup podle tohoto vynálezu se rovněž týká výroby nových a cenných meziproduktů struktury



a vyznačuje se tím, že se působí na kyselinu 7-aminocefalosporanovou nebo na její odpovídající sůl nebo snadno hydrolisovatelný ester nebo na odpovídající Schiffovu bázi sloučeninou vzorce



Náhrada 3-acetyloxylové skupiny thiolem se může provádět v roztoku za teploty nejméně 20 °C a s výhodou v rozmezí teplot asi od 50 do 100 °C za přítomnosti mírné báze, jako je hydrogenuhlíčitan sodný, například v oblasti takřka neutrality za hodnoty pH přibližně 6. Thiol se používá s výhodou v nadbytku. Reakční produkt se izoluje opatrným oxyselením reakční směsi s následující extrakcí do organického rozpouštědla nemísitelného s vodou.

Mezi použitelné soli patří netoxické soli karboxylových funkcí, počítaje v to netoxické soli kovů, jako je sodík, draslík, vápník nebo hliník, dále soli amoniové a netoxických aminů, jako jsou trialkylaminy, třeba triethylamin, dále prokain, dibenzylamin, N-benzyl-beta-fenethylamin, 1-efenamin, N,N'-dibenzylethylendiain, dehydroabietylamin, N,N'-bis-dehydroabietylethylendiain, nižší N-alkylderiváty piperidinu, například N-ethylpiperidin a další aminy, kterých se obvykle používá pro přípravu solí benzylpenicilinu. Dále přicházejí v úvahu netoxické adiční soli kyselin, tedy například soli aminů, kam patří adiční soli minerálních kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, sírová, sulfamová a fosforečná, jakož i organických kyselin, jako je kyselina maleinová, octová, citrónová, oxalová, jantarová, benzoová, vinná, fumarová, jablečná, mandlová, askorbová a podobné látky.

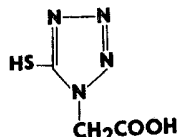
Do rozsahu tohoto vynálezu jsou rovněž zahrnuty sloučeniny (použité buď jako meziprodukty, nebo jako metabolické výchozí látky), kde je aminoskupina chráněna substituenty, jako je skupina 2-jodethoxykarbonylová, viz britský patentový spis 1 349 673, skupina terc.-butoxykarbonylová, karbobenzoyloxyskupina, skupina formylová, o-nitrofenylsulfenylová, beta-beta, beta-trichlorethoxykarbonylová, 4-oxo-2-penten-3-yllová, 1-methoxykarbonyl-1-propen-2-yllová a podobně. Mezi tyto blokuující skupiny patří zvláště ketony, obzvláště aceton, a aldehydy, zvláště formaldehyd a acetaldehyd, viz například americké patentové spisy 3 198 804 a 3 347 851, dále estery beta-ketokyselin a beta-diketony, viz například americký patentový spis 3 325 479, a dále beta-ketoamidy, viz japonský patentový spis 71/24714 (Farmdoc. 47,321 S).

Jako výhodné estery cefalosporinů podle tohoto vynálezu lze jmenovat pivaloyloxymethylester, acetoxymethylester, methoxymethylester, acetonylester a fenacylester. Všechny tyto uvedené sloučeniny jsou vhodnými meziprodukty při přípravě cefalosporinu s volnou karboxylovou skupinou a prvé 3 uvedené látky jsou rovněž zajímavé se zřetelem na orální podávání, protože se liší rychlostí absorpce a množstvím, jež se absorbuje, takže se tím může docílit lišící se koncentrace aktivního antibakteriálního činidla v krvi a ve tkáních.

Jak je to uvedeno zde výše, těchto 5 esterů kyseliny 7-aminocefalosporanové se připravuje za použití známých postupů. Jedním z vynikajících postupů je způsob popsáný v americkém patentovém spise 3 284 451, kdy se esterifikuje sodná sůl cefalothinu reakcí s odpovídajícím aktivním chlorovaným nebo bromovaným derivátem, například fenacylbromidem, chloracetone, chlormethyletherem, pivaloyloxymethylchloridem a acetoxymethylchloridem, načež se postranní řetězec kyseliny thienyloctové odštěpí působením enzymů, jak je to uvedeno v témže patentovém spise, nebo chemicky, jak je to popsáno v americkém patentovém spise 3 575 970 a v Journ. of Antibiotics 24, 767 (1971).

Podle jiného dobrého postupu se působí na sůl kyseliny 7-aminocefalosporanové s triethylaminem přímo aktovní halogenovanou sloučeninou, viz například britský patentový spis 1 229 453.

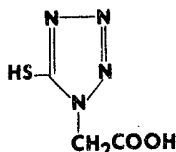
Na tyto estery 7-aminocefalosporanové kyseliny se potom působí nukleofilem, tedy zmíněnou již sloučeninou NSR², tedy látkou vzorce



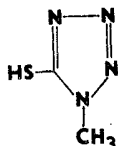
a to stejným způsobem, jak je to zde popisováno pro kyselinu 7-aminocefalosporanovou jako takovou. Ester s 3-thiol skupinou, odvozený od kyseliny 7-aminocefalosporanové, se potom kondensuje s organickou karboxylovou kyselinou, například s D-(-)-2-fenylglycinem, jak je to zde již dříve popsáno. Před odstraněním nebo po odstranění jakékoli chránící skupiny, například skupiny chránící aminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu v postranním řetězci v poloze -7-, se takto získaný ester cefalosporinu, pokud se nepoužije jako takový, převede na volnou kyselinu, počítaje v to obojaký ion (a je-li to třeba, na jakoukoli sůl) odstraněním esterové skupiny postupem, jako je hydrolysa v prostředí vodném nebo enzymová hydrolysa (působením lidského nebo zvířecího séra), nebo hydrolysou v kyselém nebo alkalickém prostředí, nebo působením natriumthiofenosidu, jak je to patrné z amerického patentového spisu 3 284 451, a v penicilinové sérii, viz Sheehan a spol., J. Org. Chem. 29, 2006 (1964).

Při jiné alternativní synthese se připraví 7-aminocefalosporanová kyselina s 3-thiol-substituentem, jak je to zde popisováno, potom se acyluje 7-aminoskupina a posléze se provede esterifikace, například reakcí vhodného alkoholu s chloridem kyseliny, připraveným například reakcí konečného cefalosporinového derivátu s thionylchloridem, nebo za použití jiného postupu esterifikování v kyselém prostředí.

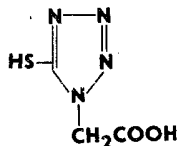
Tento vynález se rovněž týká způsobu výroby nového a cenného meziprojektu struktury



příčemž se popsáný způsob vyznačuje tím, že se v bezvodém rozpouštědle připraví derivát lithia a thiolu vzorce



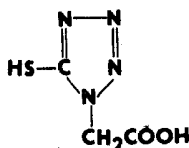
a na takto připravenou lithnou sloučeninu se působí kyslíčným uhličitým za vzniku produktu, který se hydrolysuje, a získá se tím sloučenina vzorce



Při léčbě bakteriálních infekcí u lidí se sloučeniny podle tohoto vynálezu podávají parenterálně nebo orálně v množství asi od 5 do 200 mg/kg za den a s výhodou v množství asi od 5 do 20 mg/kg za den v rozdělených dávkách, tedy třikrát až čtyřikrát za den. Mohou se podávat v dávkovaných jednotkách, obsahujících například 125, 250 nebo 500 mg účinné složky s vhodným a fyziologicky přípustným nosičem nebo ředidlem. Dávkovací jednotky jsou obvykle ve formě kapalných přípravků, jako jsou roztoky nebo suspenze.

Výchozí látky

A. 1-Karboxymethyl-5-merkaptotetrazol



a) Překrystalování 1-methyl-5-merkaptotetrazolu

Postup:

1. 110 g 1-methyl-5-merkaptotetrazolu se rozmíchá do 350 ml vroucího chloroformu; vznikne čirý roztok.

2. Horký roztok o teplotě 50 až 60 °C se rychle filtruje za použití vakua vyhřátou Büchnerovou nálevkou (11 cm, papír č. 604; obsahuje dále stlačenou vrstvu do výše 0,8 až 0,6 cm pomocného filtračního prostředku "Supercel"). Podíl na filtru se promyje za použití 50 ml chloroformu, zahřátého na 50 až 60 °C, a tento podíl se přidá k filtrátu.

3. Filtrát se ochladí asi na 0 až 6 °C a na této teplotě se udržuje 2 hodiny; vzniklé krystaly se odsají za chlazení na 0 až 6 °C a promyjí se za použití 60 ml chloroformu, vychlazeného na stejně nízkou teplotu, a tento chloroformový podíl se přidá k filtrátu. Krystaly (podíl A) se suší na vzduchu při 37 až 45 °C po dobu 18 hodin.

4. Filtrát se zahustí ve vakuové rotační odparce (lázeň teploty 60 °C) přibližně na polovinu původního objemu. Získaná suspence se ochladí na 0 až 6 °C a na této teplotě se udržuje 2 hodiny. Krystaly se odsají za chlazení na 0 až 6 °C, promyjí se za použití 40 ml chloroformu, vychlazeného na 0 až 6 °C, a tento podíl se přidá k filtrátu. Krystaly (podíl B) se suší na vzduchu za teploty 37 až 45 °C 18 hodin. Spojením podílů A a B se získá látka ve výtěžku přibližně 65 %.

5. Filtrát se po odsátí podílu B ze stupně 4 může ještě dvakrát zpracovat postupem popsaným ve stupni 4; získá se tím další podíl ve výtěžku 15 %.

b) Příprava disódné soli 1-karboxymethyl-5-merkaptotetrazolu

Postup:

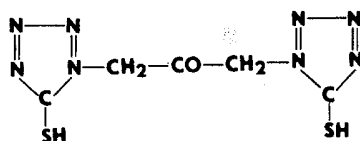
1. 500 ml v podstatě suchého a čistého tetrahydrofuranu se ve dvoulitrové tříhrdlé baňce s míchadlem vychladí v lázni se solí, acetone a ledem přibližně na -10 °C a na povrch kapaliny se zavádí suchý dusík.

2. 500 ml 15,06% (1,6 N) roztoku butyllithia v hexanu (Foote Mineral Co) se přidává během 10 minut pod suchým dusíkem a za míchání do podchlazeného tetrahydrofuranu. Čirý roztok se ochladí na -5 až -10 °C.

3. 46,4 g 1-methyl-5-merkaptotetrazolu, překrystalovaného, jak to bylo popsáno zde výše, se rozpustí v 200 ml v podstatě čistého a suchého tetrahydrofuranu. Rztok se filtruje, je-li zakalený, a potom se ochladí na 5 až 10 °C.

4. Ochlazený roztok ze stupně 3 se přidává během 10 minut za míchání a pod suchým dusíkem k roztoku butyllithia, přičemž se má teplota udržovat v rozmezí od -5 °C až do nejvýše +10 °C. Může vzniknout sraženina.

5. Směs se míchá pod suchým dusíkem a za chlazení na 0 až +10 °C po 30 minut.
6. Do reakční směsi se prudce zavádí plynný kysličník uhličitý za prudkého míchání po dobu 15 až 30 minut přibližně za teploty místnosti (0 až 10 °C), nikoli však za teploty nad +20 °C.
7. Bílá vzniklá sraženina se odfiltruje v prostoru o nízké vlhkosti, sraženina se promyje za použití přibližně 75 ml tetrahydrofuranu.
8. Sraženina se rozpustí v 250 ml vody (o pH 8,5 až 9,5); může se použít druhá vrstva tetrahydrofuranu a ten se může oddestilovat na rotační vakuové odparce za teploty lázně 30 °C.
9. Vodný roztok se upraví na hodnotu pH 1,6 až 2,0 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové.
10. Kyselý vodný roztok se extrahuje dvakrát za použití vždy 250 ml ethylesteru kyseliny octové a každý z extraktů v ethylesteru kyseliny octové (o objemu 250 ml) se extrahuje za použití 100 ml vody. Vodné extrakty nejsou k potřebě. Extrakty v ethylesteru kyseliny octové (zbavené jakéhokoli vodného podílu) se filtrují a spojí.
11. Spojené extrakty v ethylesteru octové kyseliny se zahustí do sucha na vakuové rotační odparce za teploty lázně 60 °C.
12. Krystaly v baňce se zahřívají s 300 ml chloroformu asi 2 minuty k varu, horká suspenze (teploty 50 až 60 °C) se filtruje ve vakuu na vyhřáté Büchnerově nálevce (průměr 11 cm, filtrační papír SS-604) a krystaly se promyjí za použití asi 75 ml chloroformu, vyhřátého na 50 °C. Krystaly se suší na vzduchu za teploty místnosti asi po 3 hodiny, načež se rozdrtí do velikosti přibližně 100 až 200 mesh.
13. Krystaly velikosti 100 až 200 mesh se zpracují za použití vroucího chloroformu přesně tak, jak je to popsáno ve stupni 12 (horkým chloroformem se odstraní největší podíl nereagovaného 1-methyl-5-merkaptotetrazolu). Výtěžek činí přibližně 45 až 50 g krystalického 1-karboxymethyl-5-merkaptotetrazolu. Tyto krystaly mohou obsahovat 0,02 až 0,05 mol 1-methyl-5-merkaptotetrazolu.
14. Krystaly ze stupně 13 se rozmíchají do 250 ml ethyletheru za teploty místnosti, což trvá asi 3 až 5 minut, směs se filtruje, nerozpustný podíl (0,5 až 5 %) může tvořit jako nečistota symetrický merkaptotetrazolketon, snad látka této uvedené struktury:



Pozor: tato sloučenina exploduje za teploty přibližně 205 až 210 °C.

15. Etherový filtrát ze stupně 14 se odpaří do sucha na vakuové rotační odparce (lázeň teploty 50 °C). Isoluje se tím 42 až 48 g krystalického 1-karboxymethyl-5-merkaptotetrazolu, obsahujícího přibližně 0,01 až 0,05 mol 1-methyl-5-merkaptotetrazolu.

16. Krystaly se rozpustí v 420 ml absolutního ethanolu (přibližně 100 mg/ml) a roztok se zahřeje na 50 až 60 °C.

17. Do horkého roztoku ze stupně 16 se přidává za velmi prudkého míchání během 10 mi-

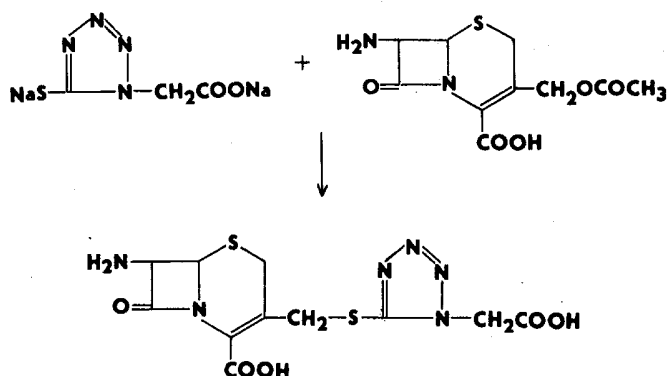
nut 310 ml 41% roztoku sodné soli kyseliny 2-ethylhexanové v isopropylalkoholu. Tvoří se tím krystalická sraženina; směs se potom v suspensi rozmíchává 20 minut při 50 až 60 °C.

18. Směs se filtruje ještě za horka (50 až 60 °C) vyhřátou Büchnerovou nálevkou (11 cm, papír č. 604); krystaly se promyjí za použití 75 ml ethanolu, zahřátého na 50 °C.

19. Krystaly z ethanolové suspence ze stupně 18 se rozmíchají do 200 až 300 ml ethanolu a suspence se proseje sítím o velikosti ok 200 mesh. Suspence se zahřívá 5 minut na 50 až 60 °C za energického míchání (nezreagovaná sodná sůl 1-methyl-5-merkaptotetrazolu je velmi rozpustná v horkém ethanolu).

20. Krystaly se odfiltrují za teploty 50 až 60 °C na vyhřáté Büchnerově nálevce průměru 11 cm za použití filtračního papíru SS č. 604. Použije se 75 až 100 ml ethanolu, načež se vakuově suší získané krystaly po 24 až 40 hodin za teploty 50 až 60 °C. Výtěžek činí 40 až 48 g disodné soli 1-karboxymethyl-5-merkaptotetrazolu (prostého 1-methyl-5-merkaptotetrazolu, jak je to patrné z NMR-spekter).

B. Kyselina 7-amino-3-(1-karboxymethyltetrazol-6-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová



1. Ve tříhrdlé baňce s míchadlem, regulací teploty, teploměrem a trubičkou pro zavádění dusíku se umístí 18 g (0,066 mol) kyseliny 7-aminocefalosporanové a 300 ml 0,1 M fosfátového pufru o pH 6,4 (20,7 g monohydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného a 8,5 g bezvodého monohydrogenfosforečnanu sodného; doplnit vodou na 2 litry).

2. Za míchání směsi, popsané ad 1), se přidá 1,5 g hydrogensířičitanu sodného a 16 g (0,078 mol) disodné soli 1-karboxymethyl-5-merkaptotetrazolu.

3. Za pokračujícího míchání se směsí probublává 10 minut dusík.

4. Za stále udržovaného míchání a zavádění dusíku se suspence zahřívá 20 minut na 56 °C; během uvedené doby se přidává po malých částech celkem 6,5 g hydrogenuhlčitanu sodného.

5. Za pokračujícího míchání a zavádění dusíku se udržuje roztok na teplotě 56 °C po 4 hodiny; hodnota pH roztoku se má přitom udržovat v rozmezí 6,2 až 6,6.

6. Reakční směs se dále vychladí v ledové lázni na 5 °C.

7. Přidá se 50 ml roztoku kyseliny fosforečné ve vodě (1 : 1) nebo koncentrovaná kyselina chlorovodíková až na pH 2,0 až 3,0.

8. Vyloučený produkt se odfiltruje, podíl na filtru se promyje za použití 20 ml studené vody, dále se promyje za použití 200 ml studeného methanolu.

9. Pevný podíl se suší na vzduchu do konstantní váhy (obvykle se takto získá 14,5 g produktu). Barva získaného produktu může kolísat od žluté až do temně hnědé.
10. Produkt se protlačí sítím z nerezové oceli o velikosti ok 200 mesh.
11. V 200 ml n-propylalkoholu se za prudkého míchání suspenduje 10 g práškového produktu, který propadl sítím o velikosti ok 200 mesh.
12. Po přidání 2,0 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny se reakční směs energicky míchá po 30 minut za teploty místnosti.
13. Suspence se filtruje, hnědá pevná látka se promyje za použití 20 ml n-propylalkoholu a podíl z promývání se přidá k filtrátu (podíl na filtru se zatím uchová pro případné regenerování dalšího podílu produktu).
14. Přidá se 1,5 g aktivního uhlí ("Darco G-60") k n-propanolovému filtrátu ze stupně 13, suspence se míchá 30 minut, uhlí se potom odfiltruje, promyje se za použití 20 ml n-propylalkoholu a podíl z promývání se přidá k filtrátu.
15. Za prudkého míchání se přidá triethylamin k n-propylalkoholovému filtrátu až do dosažení zdánlivé hodnoty pH 3,0. Vyloučí se krystaly a suspence se míchá 10 minut.
16. Bílé krystaly se odfiltrují a promyjí se za použití 30 ml n-propylalkoholu, 50 ml methylalkoholu, načež se suší ve vakuu po 24 hodin za teploty 40 °C. Ve výtěžku 4 až 8 g se získá kyselina 7-amino-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová.
17. Alternativní postup pro čištění kyseliny 7-amino-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové je tento:
- 10 g produktu ze stupně 10, propadlého sítím o velikosti ok 200 mesh, se rozmíchá do 75 ml 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a suspence se míchá 10 až 15 minut za teploty místnosti. Filtrací se odstraní temně hnědé pevné podíly.
 - Přidá se 2,5 g aktivního uhlí ("Darco G-60") a suspence se míchá 0,5 hodin.
 - Uhlí se odfiltruje, promyje se za použití 15 ml vody a podíl z promývání se přidá k filtrátu.
 - Za prudkého míchání se přidá koncentrovaný roztok amoniaku k filtrátu až k dosažení hodnoty pH 2,5 až 3,0. Vzniknou bílé krystaly.
 - Suspence krystalů se míchá 25 minut, potom se krystaly odfiltrují a promyjí za použití 30 ml vody, 50 ml methanolu, a suší se za teploty místnosti ve vakuu. Výtěžek činí 4 až 7 g takřka bílých krystalů.

P ř í k l a d A

Kyselina 7-amino-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová

K míchané suspensi 1,0 g (0,0625 mol) 1-karboxymethyl-5-merkaptotetrazolu a 1,7 g (0,0625 mol) kyseliny 7-aminocefalosporanové v 50 ml 0,1 M fosfátového pufru o hodnotě pH 6,4 se přidává pod dusíkem a za teploty 55 °C v malých dávkách 1,1 g hydrogenuhličitanu sodného. Roztok se míchá 4 hodiny, potom se ochladí na 5 °C a přidáním zředěné fosforečné kyseliny (1 : 1) se okyslí na pH 2,0. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se za použití 50 ml vody, 50 ml acetonu a suší se ve vakuu nad kyslíčnickem fosforečným. Získá se tím 2,3 g pevných podílů. Ty se potom rozmíchají do 25 ml tetrahydrofuranu a do směsi se přikapává

koncentrovaná kyselina chlorovodíková, až je reakční směs čirá. K roztoku se dále přidá 100 mg aktivního uhlí Darco KB, reakční směs se filtruje a zahuštěním při 30 °C (15 Torr) na objem 10 ml se vyloučí krystalický produkt, který se odfiltruje, a sušením na vzduchu přes noc se získá takto 560 mg látky, b. t. nad 170 °C (za rozkladu).

NMR-spektrum (ppm delta v dimethylsulfoxidu d_6 + $DCI-D_2O$): 3,8, singlet, 2H; 4,4, DOH; 5,1, kvadruplet, 25; 5,35, singlet, 2H.

Analýza: pro $C_{11}H_{12}N_6O_5S_2 \cdot 1/2H_2O$

vypočteno: 34,63 % C, 3,43 % H, 22,04 % N;
nalezeno: 34,79 % C, 3,82 % H, 21,67 % N.

Infračervené spektrum (bromid draselný): 1 800, 1 730, 1 620 cm^{-1} .

P ř í k l a d B

Kyselina 7-amino-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová

Ke směsi 4,6 g (0,0286 mol) kyseliny 5-merkaptotetrazolyloctové a 7,8 g (0,0286 mol) kyseliny 7-aminocefalosporanové v 150 ml 0,1 fosfátového pufru o hodnotě pH 6,4 se přidává za míchání pevný hydrogenuhličitan sodný, až se reakční směs vyčeří (pH 7,5). Získaný roztok se zahřívá pod dusíkem 4 hodiny na 55 °C, okyslí se přidáním roztoku fosforečné kyseliny (1 : 1), vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a posléze malým objemem methanolu.

Pevný odfiltrovaný podíl se rozmíchá do 150 ml methanolu a k suspensi se přikapává koncentrovaná chlorovodíková kyselina, až se reakční směs vyčeří. Roztok se odbarví aktivním uhlím a po filtraci se neutralisuje přidáním koncentrovaného roztoku amoniaku na pH 4,5. Pevný podíl se odfiltruje a promytím methanolem se získá podíl o váze 5,0 g. Infračervená a NMR-spektra jsou v souladu se zjištěnou strukturou.

P ř í k l a d C

Kyselina 7-amino-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová

K suspensi 22 g (0,081 mol) kyseliny 7-aminocefalosporanové v 350 ml 0,1 M fosfátového pufru o hodnotě pH 6,4 se přidá 14,3 g (0,089 mol) 1-karboxymethyl-5-merkaptotetrazolu a 1,5 g hydrogensířičitanu sodného. Reakční směs se zahřívá pod dusíkem na 55 °C a přidává se pevný hydrogenuhličitan sodný, až se reakční směs vyčeří (hodnota pH 7,5). Roztok se zahřívá dále 3,5 hodin, ochladí se na 10 °C a hodnota pH se upraví přidáním 6 N roztoku chlorovodíkové kyseliny na pH 2. Sraženina se odfiltruje, promyje se vychlazenou vodou, posléze methanolem, a sušením na vzduchu se izoluje 16,2 g kyseliny 7-amino-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové.

Vzorek získané látky se překrystaluje z 100 ml methanolu za přikapávání koncentrované chlorovodíkové kyseliny, až je reakční směs čirá, načež se hodnota pH roztoku upraví na 5 přidáním koncentrovaného roztoku amoniaku, sraženina se odfiltruje a získá se tím 6,2 g látky. NMR-spektrum a infračervené spektrum je v souladu s touto strukturou.

Další činidla, která se použijí k přípravě sloučenin podle tohoto vynálezu, se syntetisují buď jak je to v literatuře popsáno, viz například dříve citované patentové spisy a publikace, nebo za použití obdobných postupů. Například při použití D-(-)-alfa-aminokyseliny se tato připravuje za použití postupů popsaných v amerických patentových spisech 3 198 804, 3 342 677 nebo 3 634 418, nebo jako to popisuje Friis a spol., Acta Chem. Scand. 17 2391 (1966), popřípadě Neims a spol., Biochemistry 5, 203 (1966), nebo jak je to popsáno v jiných publikacích na toto téma. Pro pohodlí a se zřetelem na bližší doložení jsou však

dále uvedeny některé příklady podobných syntes přípravy karboxylových kyselin, obsahujících volnou aminoskupinu, jež je chráněna terc.butoxykarbonylovou skupinou.

C. Kyselina 2-(terc.butoxykarbonylaminoethyl)-1,4-cyklohexadienylactová

Roztok 16,5 g (0,1 mol) kyseliny o-aminomethylfenylactové v 1,5 litru kapalného amoniaku, ze kterého byla předtím odstraněna jakákoli stopa vlhkosti přidáním 50 mg lithia, se pomalu zředí přidáním 500 ml suchého terc. butylalkoholu.

Do roztoku se přidává po malých částech 3,4 g (0,5 atomu) lithia během 4 hodin, a směs se potom míchá 16 hodin za teploty místnosti a za oddestilování amoniaku do odtahu, načež se konečně vysuší až do sucha za teploty 40 °C. Zbytek se rozpustí v 500 ml vody a roztok se chromatografuje na koloně IR-120 (ve vodíkovém cyklu, 700 ml); eluování se provádí 1% roztokem amoniaku. Frakce eluátu, jež reagují pozitivně s ninhydrinem, se spojí a zahustí do sucha.

Zbytek se promyje za použití 4 podílů po 50 ml horkého acetonu, načež se překrystaluje z 500 ml směsi ethanolu a vody (1 : 1); získá se tím 11,2 g (67 %) bezbarvých jehličkovitých krystalků kyseliny o-(2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)actové, b.t. 183 °C.

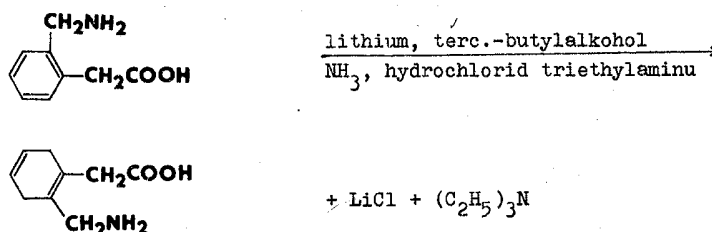
Absorpce v infračerveném spektru: ν_{max} 1630, 1520, 1380, 1356 cm^{-1} .

NMR-spektrum: delta $\text{D}_2\text{O} + \text{K}_2\text{CO}_3$ 2,72, (4H, s, $\text{H}_2\text{C}^{\text{C}}$), 3,01 (2H, s, CH_2CO), 3,20 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5,78 (2H, s, H-C=),

Analýza pro $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$

vypočteno: 64,65 % C, 7,84 % H, 8,38 % N;
nalezeno : 64,77 % C, 8,06 % H, 8,44 % N.

Zlepšený postup přípravy kyseliny o-(2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)actové



Byl upraven postup popsáný v americkém patentovém spise 3 720 665, viz tam příklad 1, a to pro přípravu kyseliny D-2-amino-(1,4-cyklohexadienyl)actové. Přidáním 40 mg lithia pod argonem se vysuší 830 ml destilovaného kapalného amoniaku a za míchání se přidá 11,0 g (0,07 mol) kyseliny 2-aminomethylfenylactové a 340 ml terc.butylalkoholu, dále pak za energického míchání se vnáší během 3 hodin celkem 1,6 g (0,225 mol) lithia, do reakční směsi šedivé barvy se dále přidá 35 g (0,215 mol) hydrochloridu triethylaminu a reakční směs se míchá za teploty místnosti po 18 hodin přes noc. Dále se ve vakuu 15 Torr za teploty 40 °C oddestiluje terc.butylalkohol a získá se bílý zbytek, který se suší přes noc nad kysličníkem fosforečným ve vakuu.

Potom se pevný podíl rozpustí v 30 ml směsi methanolu a vody 1 : 1 a roztok se za mí-

chání vnese do 3,5 litru směsi chloroformu a acetonu (1 : 1) za teploty 5 °C. Reakční směs se míchá 20 minut, načež se aminokyselina, tj. kyselina alfa-(2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)octová odfiltruje a suší se 16 hodin ve vakuu nad kysličníkem fosforečným. Ve výtěžku 6,3 g (58 %) se získá 6,3 g bílých krystalů o b.t. 190° (za rozkladu). Infračervené spektrum a NMR-spektrum je v souladu s touto strukturou.

Roztok 19,31 g (0,135 mol) terc.butoxykarbonylazidu v 152 ml tetrahydrofuranu se vnese do míchaného roztoku 14,89 g (0,09 mol) kyseliny 2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)octové 7,20 g (0,18 mol) hydroxidu sodného v 281 ml vody a roztok se míchá 18 hodin za teploty 25°, filtruje se vrstvou infusoriové hlínky (Super-cel), načež se tetrahydrofuran oddestiluje za teploty 40 °C ve vakuu 15 Torr a zbylý roztok se promyje dvěma podíly po 175 ml etheru. Směs, okyselená přidáním 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, se míchá v ledové lázni a sraženina se po filtraci suší 18 hodin ve vakuu nad kysličníkem fosforečným při 25°; získá se tím 17,3 g (72,6 %) kyseliny 2-(terc. butoxykarbonylaminomethyl)-1,4-cyklohexadienyl)octové ve formě bílého prášku. Infračervené spektrum a NMR spektrum je v souladu s uvedenou strukturou.

D. Kyselina D(-)-p-hydroxy-alfa-terc.butoxykarboxamidofenyloctová

V třetí misce se trituruje 5,65 g (0,14 mol) kysličníku hořečnatého a 11,7 g (0,07 mol) D(-)-p-hydroxyfenylglycinu, přidá se 177 ml 50% dioxanu a potom se pomalu přidává 20,0 g (0,14 mol) terc.butoxykarbonylazidu do prudce míchané reakční směsi, která se míchá za teploty 45 až 50 °C po dobu 20 hodin. Potom se reakční směs zředí přidáním 710 ml ledové vody a 177 ml ethylesteru octové kyseliny, filtruje se a filtrát se rozdělí na 2 fáze. Organická fáze se promyje třemi podíly po 50 ml 3% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a třemi podíly po 50 ml vody. Všechny vodné podíly se spojí a po ochlazení se přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové upraví pH na hodnotu 5,0: Produkt se extrahuje třemi podíly po 125 ml ethylesteru octové kyseliny, roztok v uvedeném rozpouštědle se promyje za použití dvou podílů po 50 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním při 35 °C ve vakuu 15 Torr se získá olej; ten se trituruje s petroletherem a získá se tak kyselina D(-)-p-hydroxy-alfa-terc.butoxykarboxamidofenyloctová jako bílá pevná látka.

Tento produkt se odfiltruje a suší 18 hodin ve vakuu nad kysličníkem fosforečným za teploty 25 °C; získá se tím 13,5 g (72,2 %) takřka bílého prášku o b.t. 102°. Infračervené spektrum a NMR-spektrum jsou v souladu s uvedenou strukturou.

E. Kyselina D(-)-alfa-terc.butoxykarboxamidofenyloctová

Opakuje se výše uvedený postup pro kyselinu D(-)-p-hydroxy-alfa-terc.butoxykarboxamidofenyloctovou. Získají se tím 2 podíly vzorku o b.t. 82 °C, výtěžek 5,2 g (30 %). Infračervené spektrum a NMR-spektrum jsou v souladu s touto strukturou.

F. Kyselina 2-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)-1,2-cyklohexenyloctová, rovněž označovaná jako kyselina 2-(N-terc.butoxykarbonylamino)methyl-1-cyklohexen-1-yloctová

a) Kyselina alfa-[2-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)-1,4-cyklohexadienyl]octová

K míchanému roztoku 8,0 g (0,048 mol) kyseliny alfa-(2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)octové a 3,8 g (0,086 mol) hydroxidu sodného v 150 ml vody se přidá roztok 10,3 g (0,072 mol) terc.butoxykarbonylazidu v 80 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá 18 hodin za teploty místnosti. Za sníženého tlaku se oddestiluje tetrahydrofuran a zbylý roztok se promyje dvěma podíly po 100 ml etheru, dále se okyselí přidáním 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a okyselený podíl se rovněž extrahuje třemi podíly po 100 ml etheru. Spojené extrakty se promyjí vodou za použití dvou podílů po 100 ml, dále za použití 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a po vysušení bezvodým síranem sodným se filtrát zahustí do sucha. Olejovitý zbytek se trituruje s n-hexanem za vzniku 10,5 g (82 %) bezbarvého prášku 1

o b.t. 113 °C. Infračervené spektrum: $\nu_{\text{max}}^{\text{nuj}}$ 3 370, 1 715, 1 640, 1 530, 1 280, 1 160 cm^{-1} .

NMR-spektrum: delta CDCl_3 1,45 (9H, s, terc.-butylalkohol), 2,73 (4H, s, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 3,16 (2H, s, CH_2CO), 3,76 (2H, d, 6Hz, CH_2N), 4,90 (1H, m), 5,66 (2H, s H-C=), 10,6 (1H, široký-s, COOH).

Analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

vypočteno: 62,90 % C, 7,92 % H, 5,24 % N;

nalezeno: 63,13 % C, 8,21 % H, 5,26 % N.

b) Kyselina [2-(N-terc.butoxykarbonylamino)methyl-1-cyklohexen-1-yl]octová (2)

Roztok 1,33 g (5 mmol) kyseliny [2-(N-terc.butoxykarbonylamino)methyl-1,4-cyklohexadien-1-yl]octové (1) v 10 ml 3% roztoku amoniaku se hydrogenuje na 0,2 g 10% palladia na uhlí za tlaku 2,8 at. Teoretické množství vodíku se spotřebuje za tři hodiny, potom se katalyzátor odfiltruje a filtrát se okyselí na pH přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové, okyselený podíl se extrahuje do dvou dávek ethylesteru kyseliny octové po 50 ml. Spojené extrakty se promyjí vodou (20 ml) a po vysušení nad bezvodým síranem sodným a zahuštění za sníženého tlaku se získá 1,34 g oleje, který tuhne stáním po několik dní. Překrystalováním ze směsi n-hexanu a ethylesteru octové kyseliny se získá 1,2 g (90 %) látky 2 ve formě bezbarvých prismat o b.t. 118 až 119 °C.

Infračervené spektrum: $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 3 450, 1 730, 1 660, 1 510 cm^{-1} .

NMR-spektrum: delta CDCl_3 1,58 (9H, s, terc.butyl), 1,50 až 1,90 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 1,90 - 2,20 (4H, m, methylenové vodíky allylové skupiny), 3,18 (2H, s, CH_2-CO), 3,78 (2H, d 6 HZ, CH_2-N), 5,00 (1H, široký s., NH), 8,98 (1H, široký-s, COOH).

Analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

vypočteno: 62,43 % C, 8,61 % H, 5,20 % N;

nalezeno: 62,12 % C, 8,77 % H, 5,37 % N.

c) Kyselina 2-terc.butoxykarbonylaminomethyl-4-hydroxyfenyloctová.

Připraví se například postupem podle amerického patentového spisu 3 823 141.

H. Kyselina o-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)fenylthiooctová

Připraví se například postupem podle amerického patentového spisu 3 657 232, viz rovněž americký patentový spis 3 813 390.

I. Kyselina beta-[o-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)fenyl]-propionová

Připraví se například postupem podle amerického patentového spisu 3 813 391.

J. D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycin
2-(3'-Methyl-4'-hydroxyfenyl)glycin

Roztok 59,02 g (0,6 mol) 75% kyseliny glyoxylové v 100 ml vody se přidá k suspensi 54,6 g (0,5 mol) 2-methylfenolu a 140 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku v 400 ml vody za teploty místnosti; teplota reakční směsi stoupne na 37°. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po 65 hodin, roztok, jehož pH bylo původně 10,1 se okyselí přidáním 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 6,8, a tím se dosáhne krystalizace produktu. Produkt se odfiltruje, promyje se vodou a suší se ve vakuu nad kyslíčnickem fosforečným. Získá se tím

31,5 g (34,8 %) 2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu, rozkládajícího se za teploty 196 až 199 °C. Infračervené spektrum a NMR-spektrum je v souladu s touto strukturou. V belgickém patentovém spise 774 029 (1972, Farmdoc 27, 122 T) je uváděn b.t. 205 až 207 °C.
Analýza pro $C_9H_{11}NO_3$

vypočteno: 59,66 % C, 6,13 % H, 7,73 % N;
nalezeno : 57,68 % C, 6,23 % H, 7,47 % N, 2,43 % H_2O ;
nalezeno s korekcí na uvedený obsah vody: 59,06 % C, 6,12 % H, 7,67 % N.

DL-N-Chloracetyl-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycin

Hodnota pH suspence 20,2 g (0,112 mol) DL-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu v 176 ml vody se upraví na 10,3 přidáním 20% roztoku hydroxidu sodného a dosáhne se tím rozpuštění. K roztoku, vychlazenému v ledové lázni, se přidá najednou 38,2 g (0,224 mol) anhydridu kyseliny chloroctové a pH reakční směsi se udržuje na hodnotě 10 přidáváním 20% roztoku hydroxidu sodného, až nelze zjistit žádnou změnu pH. Reakční směs se míchá dalších 10 minut za chlazení, okyselí se přidáním 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 2,0 a dosáhne se tím krystalizace produktu. Produkt se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší na vzduchu. Překrystalováním z 200 ml horké vody se získá 13,7 g (47,4 %) DL-N-chloracetyl-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu. Infračervené spektrum i NMR-spektrum jsou v souladu se strukturou připravené látky.

Analýza pro $C_{11}H_{12}NO_4Cl \cdot H_2O$

vypočteno: 37,92 % C, 5,12 % H, 5,08 % N;
nalezeno : 48,11 % C, 5,16 % H, 5,15 % N.

D-(-)-N-Chloracetyl-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycin

5,0 g (0,0194 mol) DL-N-chloracetyl-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu a 6,1 g (0,0213 mol) soli L-efenaminu a octové kyseliny se rozpustí za zahřívání na parní lázni v 50 ml isopropylalkoholu. Přidáním vody a chlazením vykrystaluje sůl L-efenaminu, která se odfiltruje a suší na vzduchu.

Tato sůl se suspenduje v 30 ml vody a 50 ml methylenchloridu a pH reakční směsi se upraví na hodnotu 10,0 přidáním 20% roztoku hydroxidu sodného. Obě fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát navíc methylenchloridem.

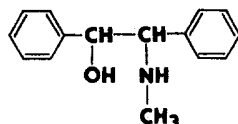
Přidáním 6 N roztoku chlorovodíkové kyseliny se upraví pH vodného roztoku na hodnotu 2,0, čímž vykrystaluje produkt, který se odfiltruje a suší se ve vakuu nad kyslíčnickem fosforečným. Získá se tím 0,9 g (36,1 %) D-(-)-N-chloracetyl-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu, b.t. 170 až 172 °C, $[\alpha]_D^{24} = 185,9^\circ$ (95% C_2H_5OH , c = 1).

Infračervené spektrum a NMR-spektrum jsou v souladu se strukturou připravené látky.

Analýza pro $C_{11}H_{12}NO_4Cl$

vypočteno: 51,27 % C, 4,696 % H, 5,44 % N;
nalezeno : 51,21 % C, 4,77 % H, 5,29 % N.

1,2-Difenyl-2-methylaminoethanol, běžně označovaný jako efenamin, má strukturu



Uvedená sloučenina je rovněž označována názvem N-methyl-1,2-difenyl-2-hydroxyethylamin nebo alfa,beta-difenyl-beta-hydroxy-N-methylethylamin, popřípadě 1,2-difenyl-2-methylamino-1-ethanol.

Tento vynález využívá pouze levotočivého erythro-isomeru. Postupy přípravy této látky a reakce s penicilinem G jsou popsány v amerických patentových spisech 2 645 638 a 2 768 081. V posléze uvedeném je shrnuta předchozí literatura, právě tak jako je tomu v článku W. B. Whealey-e a spol., J. Org. Chem. 18, 1564 (1953). Sheehan a spol., viz J. Amer. Chem. Soc. 81, 3089 (1959), použili tuto látku k rozštěpení racemického fenoxymethylpenicilinu (viz zvláště str. 3 091).

D-(-)-2-(3'-Methyl-4'-hydroxyfenyl)glycin

11,1 g (0,0431 mol) D-(-)-N-chloracetyl-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu se smíchá s 100 ml 2 N roztoku chlorovodíkové kyseliny a reakční směs se zahřívá 1,5 hod. k varu pod zpětným chladičem. Roztok se potom ochladí a hodnota pH roztoku se upraví na 5,0 přidáním 20% roztoku hydroxidu sodného. Produkt tím vykrystaluje a po odsátí a promytí vodou se sušením ve vakuu nad kysličníkem fosforečným získá 7,4 g (94,7 %) D-(-)-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu, rozkládajícího se za teploty 205 až 209 °C, $[\alpha]_D^{24} = -152,6^\circ$ (1 N HCl), $c = 1$). Infračervené spektrum a NMR-spektrum jsou v souladu se strukturou připravovaného produktu.

Analýza pro $C_9H_{11}NO_3$

vypočteno: 59,66 % C, 6,13 % H, 7,73 % N;
nalezeno : 58,62 % C, 5,49 % H, 7,78 % N, 1,46 % H_2O ;
nalezeno po korekci na zjištěný obsah vody: 59,48 % C, 5,41 % H, 7,84 % N.

D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycin

K suspensi 7,2 g (0,0397 mol) D-(-)-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu a 3,2 g (0,08 mol) práškovaného kysličníku hořečnatého se za míchání za teploty místnosti přikapává v prostředí 100 ml 50% dioxanu 9,7 g (0,068 mol) terc.butoxykarbonylazidu. Reakční směs se dále zahřívá 19 hodin pod dusíkem na 42 až 45 °C, dále se zředí přidáním 100 ml ledové vody, roztok se převrství ethylesterem octové kyseliny a filtrací se odstraní určitý podíl nerozpustných látek, které se tím vyloučily.

Vodný podíl filtrátu se oddělí a extrahuje ještě dvakrát ethylesterem octové kyseliny, načež se pH vodného roztoku upraví na hodnotu 5,0 přidáním 42% fosforečné kyseliny a vše se extrahuje pětkrát ethylesterem octové kyseliny. Spojené organické extrakty se promyjí třikrát vodou, vysuší se bezvodým síranem sodným, načež se oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku získá jako zbytek olej; ten se vysuší ve vakuu nad kysličníkem fosforečným a získá se tím 10,6 g (95 %) D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu. Infračervené spektrum je v souladu s uvažovanou strukturou připravené látky.

K. D-(-)-N-terc.Butoxykarbonyl-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycin

2-(3'-Methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycin

Roztok 59,2 g (0,6 mol) 75% glyoxylové kyseliny v 100 ml vody se přidá za teploty místnosti k suspensi 62,07 g (0,5 mol) 2-methoxyfenolu a 140 ml koncentrovaného roztoku amoniaku v 400 ml vody. Teplota reakční směsi vystoupí na 35 °C, načež se reakční směs míchá za teploty místnosti po 65 hodin.

Produkt, který vykrystaluje, se odfiltruje, promyje se vodou, potom acetone, a suší se ve vakuu nad kysličníkem fosforečným. Získá se tím 57,4 g (58,2 %) 2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycinu, který se rozkládá za teploty 218 až 220° (literatura 240°). Infračervená spektra a NMR-spektra jsou v souladu se strukturou získaného produktu.

Analýza pro $C_9H_{11}NO_4$

vypočteno: 54,82 % C, 5,62 % H, 7,10 % N;
 nalezeno: 53,77 % C, 5,91 % H, 6,97 % N, 1,13 % H_2O ;
 nalezeno s korekcí na zjištěný obsah vody: 54,38 % C, 5,85 % H, 7,05 % N.

Literární odkaz: viz B. Block, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **98**, 226 (1917).

Štěpení 2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycinu

A. Methylester 2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycinu

Do ochlazené suspence 94 g (0,476 mol) 2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycinu v 500 ml absolutního methanolu se zavádí prudkou rychlostí 20 minut plynný chlorovodík.

Nejprve vznikne čirý roztok, načež se kvantitativně vyloučí krystalický produkt. Za 20 hodin se odfiltruje hydrochlorid methylesteru, který se promyje malým množstvím methanolu; výtěžek produktu činí 99,6 g po sušení na vzduchu. Ochlazený roztok hydrochloridu v 800 ml vody se upraví přidáním roztoku hydroxidu sodného na hodnotu pH asi 8, čímž se vyloučí krystalická sraženina esteru ve formě volné báze. Výtěžek činí 81,3 g. Infračervené spektrum a NMR-spektrum jsou v souladu s uvažovanou strukturou.

Analýza pro $C_{10}H_{13}NO_4$

vypočteno: 56,86 % C, 6,20 % H, 6,63 % N;
 nalezeno: 56,46 % C, 6,28 % H, 6,56 % N, 0,59 % H_2O .

B. D-(-)-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycin

Směs 50 g (0,237 mol) methylesteru 2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycinu, 19 ml (0,333 mol) kyseliny octové a litru isopropylalkoholu se zahřívá do varu, až dojde k částečnému rozpuštění. Za dobrého míchání se potom přidá 89,2 g (0,237 mol) monohydrátu kyseliny dibenzoyl-d-vinné, a reakční směs se zahřívá do varu pod zpětným chladičem. Ihned začne sůl krystalovat. Zahřívání se v tu chvíli přerušuje a baňka s obsahem se ponechá pomalu vychladnout na teplotu místnosti. Po ochlazení v ledové lázni se vyšrážený produkt odfiltruje, filtrát se zahustí asi na třetinu počátečního objemu a získá se tím malý podíl druhé frakce soli. Celkový výtěžek obou podílů krystalů činí 54,1 g po vysušení na vzduchu: viz pevný podíl A, uvedeno ještě dále.

Filtrát se zbaví destilací rozpouštědla, k viskóznímu zbytku se přidá 300 ml 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se extrahuje za použití 400 ml chloroformu, roztok v chloroformu se extrahuje dvakrát, vždy za použití 100 ml 1 N roztoku chlorovodíku, spojené extrakty v kyselině chlorovodíkové se poněkud zahustí, aby se tím odstranily zbytky chloroformu, a potom se kyselý roztok zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem. Zahuštěním roztoku na malý objem vykristaluje sůl aminokyseliny a kyseliny chlorovodíkové, získaný produkt se odfiltruje a překrystaluje z 50 ml 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny.

Potom se produkt rozpustí v 200 ml vody a pH roztoku se upraví na hodnotu 4,5 přidáním roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se vyhřeje takřka do varu, načež se ochlazením vyloučí D-(-)-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycin ve formě chomáčkovitých jehličkovitých krystalů. Reakční směs se ponechá stát přes noc, produkt se potom odfiltruje, promyje se mírně vodou a methanolem, načež se suší za teploty 40 °C.

Ve výtěžku 8,7 g se tak izoluje látka o specifické rotaci $[\alpha]_D^{24} = -136,5^\circ$ (c = 1,1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny).

Infračervená spektra a NMR-spektra jsou v souladu s uvedenou strukturou.

Analýza pro $C_9H_{11}NO_4 \cdot H_2O$

vypočteno: 50,23 % C, 6,09 % H, 6,51 % N, 8,37 % H_2O ;
nalezeno: 50,43 % C, 6,23 % H, 6,51 % N, 8,95 % H_2O .

C. L-(+)-2-(3'-Methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycin

Pevný podíl A, uvedený výše, ve váze 54,1 g se suspenduje v 300 ml 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny a za dobrého míchání se přidá 500 ml chloroformu. Sůl se nerozruší příliš dobře v této soustavě, a proto se chloroform oddělí, jak je to jen možno pečlivě, a za dobrého míchání se přidá 300 ml MIBK.

Fáze, nerozpustná ve vodě, se extrahuje za použití 200 ml 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové ve třech podílech, extrakty v uvedené kyselině se spojí, spojený podíl se filtruje, krátce se zahustí, aby se tím odstranil zbytek rozpouštědel, načež se kyselý podíl zahřívá hodinu k varu pod zpětným chladičem (hydrolyza esteru). Dále se reakční směs zahustí na malý objem a po ochlazení v ledové lázni vykristaluje sůl aminokyseliny s kyselinou chlorovodíkovou, tato sůl se odfiltruje, překristaluje z 75 ml 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny, potom se za zahřátí rozpustí v 500 ml vody a pH filtrátu se po filtraci upraví přidáním roztoku hydroxidu sodného na hodnotu 4,5. Vykristaluje tím obojaký ion kyseliny.

Reakční směs se zahřeje do varu, filtruje se a uchováváním za chladu se vyloučí krystalický produkt, tedy L-(+)-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycin. Produkt se odfiltruje, promyje se malým množstvím vody a methanolu, načež se sušením při 40°C získá 9,6 g produktu $[\alpha]_D^{24} = +127,2^\circ$ (c = 1,1 N roztok chlorovodíkové kyseliny). Infračervené spektrum a NMR-spektrum jsou v souladu s touto strukturou.

Analýza pro $C_9H_{11}NO_4 \cdot H_2O$

vypočteno: 50,23 % C, 6,09 % H, 6,51 % N, 8,37 % H_2O ;
nalezeno: 50,53 % C, 6,06 % H, 6,62 % N, 7,46 % H_2O .

D-(-)-N-(terc.butoxykarbonyl)-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycin

Směs 8,6 g (0,04 mol) D-(-)-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycinu, 3,2 g (0,08 mol) kyslíčnicku hořečnatého, 9,7 g (0,068 mol) terc.butoxykarbonylazidu a 240 ml směsi dioxanu a vody (1 : 1) se míchá za zahřívání na 45 až 50 °C 20 hodin pod dusíkem. Ochlazená reakční směs se zředí přidáním 240 ml ledové vody, filtruje se a filtrát se extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Vodný podíl se po okyselení na pH 2, extrahuje pětikrát ethylesterem octové kyseliny, spojené extrakty se po vysušení bezvodým síranem sodným zahustí ve vakuu a po oddestilování ethylesteru octové kyseliny zůstane produkt ve formě viskózního oleje: 6,3 g.

L. D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(4-acetoxyfenyl)glycin

Tato sloučenina se připraví za použití výše uvedeného postupu, s tím rozdílem, že se místo D-(-)-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu, použitého výše, použije ekvimolární množství D-(-)-2-(4-acetoxyfenyl)glycinu, připraveného takto:

Příprava kyseliny D-(-)-2-amino-2-(4-acetoxyfenyl)octové

Postup A (v kyselině octové jako rozpouštědle):

Směs 203,5 g (1 mol) hydrochloridu D-(-)-p-hydroxyfenylglycinu v 800 ml octové kyseliny a 314 g (4 mol) acetylchloridu se míchá 48 hodin za teploty místnosti. Pevný podíl se

potom odsaje, promyje se třikrát acetonem, vždy za použití 250 ml, dvakrát ethanolem vždy za použití 250 ml, načež se pevný podíl vysuší při 40°. Ve výtěžku 210 g (85,4 %) se získá hydrochlorid, který se rozpustí v 3,0 litrech vody, roztok se ochladí na +5 °C až 10 °C a jeho pH se upraví na hodnotu 4,5 přidáním 20% roztoku amoniaku. Suspense se míchá hodinu za teploty 5 °C, pevný podíl se odfiltruje, promyje se dvakrát vodou a dvakrát acetonem a sušením při 40 °C se získá ve výtěžku 133 g (64 %) produkt, přepočteno na D-(-)-p-hydroxyfenylglycin. $[\alpha]_D^{20} = -104,5^\circ$ (c = 1, 0,1 N roztok chlorovodíkové kyseliny).

Postup B (v methylenchloridu):

Směs 4,07 g (0,02 mol) hydrochloridu D-(-)-p-hydroxyfenylglycinu, 30 ml methylenchloridu a 6,28 g (0,08 mol) acetylchloridu se míchá 48 hodin za teploty místnosti. Pevný podíl se odfiltruje, promyje se dvakrát acetonem a dvakrát ethanolem. Výtěžek činí 4,17 g (84,5 %).

Analýza pro chlor:

vypořteno: 14,4 %;

nalezeno: 14,4 %.

Postup C (v kyselině trifluoroctové):

1,67 g (0,01 mol) D-(-)-p-hydroxyfenylglycinu se vnese za míchání do 10 ml kyseliny trifluoroctové za teploty místnosti a po rozpuštění se přidá 1,57 g (0,02 mol) acetylchloridu. Proběhne mírně exotermní reakce a vyloučí se pevný produkt; suspence se míchá 90 minut za teploty místnosti, načež se kyselina trifluoroctová oddestiluje ve vakuu. Zbýlý pevný podíl se odfiltruje, promyje se methylenchloridem a ethanolem. Získá se kyselina D-(-)-2-amino-2-(4-acetoxyfenyl)octová je totožná s produktem podle postupů A nebo B. Výtěžek činí 1,9 g (75 %).

M. D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(1'-cyklohexenyl)glycin

Tato sloučenina se připraví za použití výše uvedeného postupu tak, že se tam použitý D-(-)-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycin nahradí ekvimolárním množstvím D-(-)-2-(1'-cyklohexenyl)glycinu, připraveného podle belgického patentového spisu 773 773 (farmdoc 25,515 T) nebo amerického patentového spisu 3 824 237.

N. D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3'-chlor-4'-hydroxyfenyl)glycin

Připravuje se například za použití postupu, který byl popsán v americkém patentovém spise 3 489 751.

O. D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(1',4'-cyklohexadienyl)glycin

Tato sloučenina se připraví za použití postupu popsaného výše, a to tak, že se nahradí D-(-)-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycin ekvimolárním množstvím D-(-)-2-(1',4'-cyklohexadienyl)glycinu, který je rovněž označován názvem kyselina D-2-amino-2-(1,4-cyklohexadienyl)octová, a připravuje se postupem podle amerického patentového spisu 3 485 819.

P. Kyselina D-(-)-2-terc.butoxykarboxamido-3-(1',4'-cyklohexadienyl)propionová

Tato sloučenina se připraví za použití výše uvedeného postupu tak, že se nahradí tam použitý D-(-)-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycin ekvimolárním množstvím kyseliny D-2-amino-3-(1,4-cyklohexadienyl)propionové, připravené podle amerického patentového spisu 3 485 819.

Q. Kyselina D-(-)-2-terc.butoxykarboxamido-3-(4'-methoxy-1',4'-cyklohexadienyl)propionová

Tato sloučenina se připraví nahrazením D-(-)-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu, po-

užitého při výše popsaném postupu, ekvimolárním množstvím kyseliny D-2-amino-3-(4'-methoxy-1,4-cyklohexadienyl)propionové, připravené podle amerického patentového spisu 3 485 819.

R. Kyselina 2-terc.butoxykarbonylaminomethylfenyloctová

Připraví se například podle amerického patentového spisu 3 766 175.

S. Kyselina N-terc.butoxykarbonyl-1-aminocyklohexankarboxylová

Tato sloučenina se připraví za použití výše uvedeného postupu nahrazením D-(-)-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu ekvimolárním množstvím kyseliny 1-aminocyklohexankarboxylové.

T. Kyselina D-(-)-alfa-terc.butoxykarboxamido-3-thienyloctová

Připraví se například za použití postupů z amerických patentových spisů 3 634 418 a 3 198 804 a tam uvedených citací.

U. Kyselina D-(-)-alfa-terc.butoxykarboxamido-2-thienyloctová

Připraví se například za použití postupů popsaných v americkém patentovém spise 3 634 418, s přihlédnutím k tam uvedeným odkazům.

V. Kyselina beta-(2-terc.butoxykarbonylaminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)propionová

a) Kyselina beta-(2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)-propionová

Roztok 10,74 g (60 mmol) kyseliny beta-(o-aminomethylfenyl)propionové v 1 000 ml kapalného amoniaku (po předběžném přidání asi 50 mg lithia k odstranění stop vody) se opatrně zředí přidáním 300 ml suchého terc.butylalkoholu. K roztoku se přidává po částech 2,08 g (0,3 atom) lithia během 3 hodin a reakční směs se míchá po dobu jedné noci tak, že se odpaří kapalný amoniak a reakční směs se zahustí do sucha.

Zbytek se rozpustí v 200 ml vody a roztok se chromatografuje na koloně IR-120 (ve vodíkovém cyklu, 500 ml) a eluuje se kontinuálně za použití 2 000 ml vody a asi 2 000 ml 5% roztoku amoniaku. Frakce, pozitivní na ninhydrin, se spojí, zahustí do sucha a zbytek se krystaluje z 90% ethanolu za vzniku bezbarvých jehliček. Výtěžek kyseliny beta-(2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)propionové činí 9,68 g (89 %), b.t. 228 až 229 °C.

Infračervené spektrum ný ν_{max} 2 130, 1 540, 1 300 cm^{-1}

NMR-spektrum delta D_2O ppm 2,68 (4H, s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,74 (4H, s, methylenové skupiny cyklu), 3,68 (2H, s, CH_2N), 5,79 (2H, s, vinylové vodíky v cyklu).

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

vypočteno: 66,37 % C, 8,34 % H, 7,73 % N;

nalezeno: 66,25 % C, 8,35 % H, 8,52 % H, 7,51 % N, 7,71 % N.

b) Kyselina beta-(2-terc.butoxykarbonylaminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)propionová

Ke směsi 1,40 g (7,7 mol) kyseliny beta-(2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)propionové a 2,02 g (20 mmol) triethylaminu v 50% vodném tetrahydrofuranu (20 ml) se přidá roztok 1,43 g (10 mmol) terc.butylesteru kyseliny azidomravenčí v 5 ml tetrahydrofuranu, a reakční směs se míchá přes noc za teploty místnosti. Směs se promyje dvakrát vždy po 20 ml etheru a vodná vrstva se okyslí na pH 2 přidáním zředěné chlorovodíkové kyseliny. Dále se okyselená reakční směs extrahuje chloroformem, a to čtyřikrát za použití vždy 30 ml, a spojené extrakty se

promyjí vodou, potom se vysuší, a zahuštěním extraktu za sníženého tlaku se získá kyselina beta-(2-terc.butoxykarbonylaminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)propionová ve formě bezbarvého oleje, výtěžek 2,10 g (97 %).

Infračervené spektrum: $\nu_{\text{kap max}}$ 1 700, 1 510, 1 240, 1 160 cm^{-1}

NMR-spektrum: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,47 (9H, s, terc.Bu-H), 2,45 (4H, s, CH_2CH_2), 2,69 (4H, s, methylenové skupiny v cyklu), 3,80 (2H, d, 5 Hz, CH_2N), 5,70 (2H, s, vinylové vodíky v cyklu).

W. Kyselina beta-(2-terc.butoxykarbonylaminomethyl-1-cyklohexenyl)propionová

V 20 ml 3% vodného roztoku amoniaku se rozpustí 0,92 g (3,2 mmol) kyseliny beta-2-terc.-butoxykarbonylaminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)propionové a roztok se hydrogenuje za tlaku 2,1 atm za použití 0,1 g 10% palladia na uhlí 3 hodiny v Parrově zařízení. Reakční směs se filtruje, filtrát se okyslí na pH 2 přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové a okyselený podíl se extrahuje třikrát vždy za použití 30 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojené extrakty se promyjí malým množstvím vody a po vysušení se oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku získá 0,84 g (91 %) olejovité kyseliny beta-(2-terc.butoxykarbonylaminomethyl-1-cyklohexenyl)propionové.

Infračervené spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{kap}}$ 3 350 (NH), 3 200 - 2 400 (COOH), 1 750 (CO), 1 250, 1 165 (BOC).

NMR-spektrum: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,48 (9H, s, terc.butyl), 1,5 - 1,8 (4H, m, CH_2CH_2), 1,8 - 2,2 (4H, m, allyl- CH_2), 2,4 (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CO}$), 3,72 (2H, s, N- CH_2).

X. D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(4'-hydroxymethyl)glycin

Tato sloučenina, jež se rovněž označuje názvem D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-p-hydroxymethylfenylglycin, se připravuje postupem podle jihoafrického patentového spisu 73/4055; pro zjednodušení situace je zde dále reprodukován celý pracovní postup.

K roztoku 50,0 g (0,373 mol) 1,4-benzendikarboxaldehydu v 200 ml suchého tetrahydrofuranu se přikapává pod dusíkem a v ledové lázni roztok 104,0 g (0,410 mol) lithiumtri-(terc.-butoxy)aluminia v 500 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 90 minut v ledové lázni, dále se vlije do 2 litrů ledem vychlazeného 2 N roztoku chlorovodíkové kyseliny, vodný roztok se extrahuje čtyřmi podíly etheru po 800 ml a spojené extrakty v etheru se promyjí za použití 500 ml ledem vychlazeného 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení roztoku se oddestilováním etheru za sníženého tlaku získá 46 g surového p-hydroxymethylbenzaldehydu. Surový produkt se chromatografuje na 1 kg neutrálního kyslíčnicku hlinitého a etherem eluované frakce se zahustí.

Chlazením vykrystaluje p-hydroxymethylbenzaldehyd ve výtěžku 17,0 g (35 %), b.t. 44,5 až 46 °C.

K míchanému roztoku 10,0 g (0,0735 mol) p-hydroxymethylbenzaldehydu a 17,1 g (0,15 mol) uhličitanu amonného v 110 ml 60% ethanolu se po zahřátí na 50 °C přikapává roztok 4,0 g (0,081 mol) kyanidu sodného, rozpuštěného v 10 ml vody. Reakční směs se míchá za zahřívání na 55 až 60 °C po 3 hodiny, načež se na hodinu zvýší teplota na 85 °C. Po ochlazení v ledové lázni se upraví pH roztoku na hodnotu 6 přidáním koncentrované chlorovodíkové kyseliny, pevný podíl, který se vyloučí chlazením přes noc, se odfiltruje, promyje se studenou vodou, a vysušením se získá 11,0 g (72 %) 5-(p-hydroxymethylfenyl)hydantoinu o b.t. 189 až 196 °C (ze rozkladu). Tato látka se použije bez jakéhokoli čištění pro přípravu odpovídající aminokyseliny.

Směs 10,9 g (0,053 mol) 5-(p-hydroxymethylfenyl)hydantoinu a 2,5 g (0,081 mol) oktahydrátu hydroxidu barnatého v 125 ml vody se míchá za zahřívání k varu pod zpětným chladi-

čem po dobu 18 hodin. Po ochlazení v ledové lázni se reakční směs zředí přidáním 125 ml vody, získaný roztok se okyselí koncentrovanou sírovou kyselinou na pH 1, síran barnatý se odfiltruje a pH filtrátu se upraví uhličitánem olovnatým na hodnotu 6. Síran olovnatý se odfiltruje, filtrát se nasatí sirovodíkem a siřník olovnatý se odfiltruje.

Azeotropickou destilací se potom zahustí vodný roztok na objem 100 ml, přičemž se tato azeotropická destilace provádí za sníženého tlaku. Ochlazením se vyloučí 5,2 g (54 %) p-hydroxymethylfenylglycinu o b.t. 228 až 229 °C a tato látka má po krystalizaci ze směsi ethanolu a vody b.t. 230 až 231 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_9H_{11}NO_3$

vypočteno: 59,66 % C, 6,12 % H, 7,73 % N;
nalezeno: 59,46 % C, 6,24 % H, 7,93 % N.

K roztoku 8,0 g (0,044 mol) p-hydroxymethylfenylglycinu a 8,8 g (0,087 mol) triethylaminu v 160 ml vody se přidá 6,95 g (0,049 mol) terc.butoxykarbonylazidu, rozpuštěného v 120 ml tetrahydrofuranu, a reakční směs se dále míchá přes noc za teploty místnosti. Promyje se potom dvěma podíly po 200 ml etheru, vodná vrstva se překryje etherem a okyselí se v ledové lázni na pH 3 - 3,5 přidáním 3 N roztoku chlorovodíkové kyseliny.

Kyselý roztok se extrahuje třikrát vždy po 200 ml etheru, spojené roztoky v etheru se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se a ether se oddestiluje za sníženého tlaku. Vzniklý olej se trituruje se směsí chloroformu a hexanu, vyloučený pevný podíl se odfiltruje a získá se tím DL-N-terc.butoxykarbonyl-p-hydroxymethylfenylglycin ve výtěžku 7,74 g (63 %). Látka se rozkládá při zahřívání na 139 až 141,5 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{19}NO_3$

vypočteno: 59,78 % C, 6,81 % H, 4,98 % N;
nalezeno: 59,67 % C, 6,76 % H, 4,69 % N.

Směs 7,560 g (0,0269 mol) DL-N-terc.butoxykarbonyl-p-hydroxymethylfenylglycinu a 10,199 g (0,0269 mol) chininu se rozpustí v 110 ml vroucího ethanolu a roztok se ochladí na teplotu místnosti. Krystalizací přes noc se vyloučí sůl, která se odfiltruje, a taková krystalizace se opakuje třikrát.

Z 17,76 g soli o b.t. 198 až 201°, a o specifické rotaci $[\alpha]_D^{25} -149,8^\circ$ (c = 1, methanol) se získá po třech krystalizacích rozštěpená sůl ve výtěžku 4,6 g o b.t. 205 až 206 °C, $[\alpha]_D^{25} -163,4^\circ$ (c = 1, methanol). Další krystalizací se již hodnota optické rotace nevyšší.

Levotočivá sůl chininu a D-(-)-N-terc. butoxykarbonyl-p-hydroxymethylfenylglycinu se suspenduje v 75 ml vody a 175 ml etheru v ledové lázni a přidáním 3 N roztoku chlorovodíkové kyseliny se hodnota pH upraví na 2,5.


Po oddělení vrstvy etheru se vodný podíl extrahuje do dvou dávek etheru po 100 ml, spojené roztoky v etheru se promyjí za použití 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a po vysušení se ether oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s chloroformem a hexánem a po filtraci se získá D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-p-hydroxymethylfenylglycin ve výtěžku 1,68 g (98 %), b.t. 111 až 115,5° (rozklad). hodnota specifické rotace $[\alpha]_D^{25} = -136,5^\circ$ (c = 1, methanol).

Použití enamínové chráněné skupiny s vhodným postranním řetězcem v poloze -7-, obsahujícím volnou aminoskupinu před acylováním základní struktury, jako je struktura II, je dobře známo z amerických patentových spisů 3 223 141, 3 813 390, 3 813 391, 3 834 141 a z belgického patentového spisu 773 773. Pro zjednodušení je zde připojeno několik specifických příkladů.

Sodná sůl kyseliny 2-[N-(1-ethoxykarbonylpropen-2-yl)-aminomethyl]-1,4-cyklohexadienyl-
octové (4)

Do míchaného roztoku 460 mg (0,02 mol) kovového sodíku v 100 ml absolutního ethanolu se přidá 3,34 g (0,02 mol) kyseliny 2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienyl-
octové a 3,1 g (0,024 mol) ethylesteru kyseliny octové, načež se reakční směs zahřívá do varu pod zpětným
chladičem za míchání po 4 hodiny. Horká reakční směs se filtruje a stáním filtrátu za chla-
du přes noc se vyloučí 2,0 g bezbarvých jehliček $\frac{4}{4}$ o b.t. 264 °C. Další produkt ve výtěžku
3,3 g se získá zahuštěním matečného louhu. Celkový výtěžek činí 5,3 g (88 %).

Infračervené spektrum: ν_{max} 3 300, 1 635, 1 600, 1 570, 1 300, 1 275, 1 170,
1 090 cm^{-1} .

NMR-spektrum: delta D_2O 1,23 (3H, t, 7 Hz, CH_2CH_3),
ppm
1,96 a 2,25 (3H, s $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$, cis a trans), 2,70 (4H, s $\text{H}_2\text{C} < \text{=}$),
3,04 (2H, s, CH_2CO), 3,66 a 3,95 (2H, s, CH_2-N , cis a trans),
4,07 (2H, q, 7 Hz, CH_2CH_3), 4,45 a 4 56 (1H, s, $=\overset{\text{H}}{\text{C}}$, cis a trans),
5,76 (2H, s, )

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Na}$

vypočteno: 59,76 % C, 6,69 % H, 4,64 % N;
nalezeno: 59,69 % C, 6,76 % H, 4,75 % N.

Sodná sůl aminokyseliny D-N-(2-methoxykarbonyl-1-methylvinyl)-alfa-amino-alfa-(3'-methyl-
-4'-hydroxyfenyl)octové

K míchanému roztoku 3,02 g (0,078 mol) hydroxidu sodného v 320 ml methanolu se přidá
0,08 mol D-(-)-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu a reakční směs se zahřívá k varu pod
zpětným chladičem za přidávání roztoku 9,6 ml (0,088 mol) methylesteru kyseliny octové
v 80 ml methanolu během 30 minut. Po zahřívání reakční směsi do varu po dobu dalších 30 mi-
nut se methanol oddestiluje za současného přidávání toluenu stejnou rychlostí, jak methanol
oddestilovává, takže reakční směs má stále přibližně stejný vnitřní objem.

Jakmile vnitřní teplota reakční směsi dosáhne 100 °C, suspence se ochladí v ledové láz-
ni, tam se ochladí 4 hodiny, pevný podíl se odfiltruje, dobře se promyje toluenem a po sušení
na vzduchu se pevný podíl dále suší nad kysličníkem fosforečným do konstantní hmotnosti za
vzniku pevné sodné soli kyseliny D-N-(2-methoxykarbonyl-1-methylvinyl)-alfa-amino-alfa-(3'-
-methyl-4'-hydroxyfenyl)octové.

Sodná sůl kyseliny D-N-(2-methoxykarbonyl-1-methylvinyl)-alfa-amino-alfa-(3'-methoxy-4'-
-hydroxyfenyl)octové

K míchanému roztoku 3,02 g (0,078 mol) hydroxidu sodného v 320 ml methanolu se přidá
0,08 mol D-(-)-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycinu a získaná reakční směs se zahřívá do
varu pod zpětným chladičem, zatímco se přidává roztok 9,6 ml (0,088 mol) ethylesteru kyse-
liny octové v 80 ml methanolu během 30 minut. Reakční směs se dále udržuje ve varu pod zpět-
ným chladičem po 30 minut, potom se methanol oddestiluje za současného přidávání toluenu
takovou rychlostí, že se objem reakční směsi udržuje přibližně na stejné výši. Jakmile vnitř-
ní teplota dosáhne 100 °C, ochladí se suspence v ledové vodě po 4 hodiny, pevný podíl se
odfiltruje, dobře se promyje toluenem, vysuší se na vzduchu, dále ve vakuu nad kysličníkem
fosforečným až do konstantní hmotnosti, takže se tím získá jako pevný podíl D-N-(2-metho-
xykarbonyl-1-methylvinyl)-alfa-amino-alfa-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)octová kyselina ve
formě sodné soli.

Za podobného používání protonově chráněné skupiny, jako je tomu v případě hydrochloridu chloridu kyseliny, což je rovněž dobře známo z literatury, se postupuje takto:

Hydrochlorid chloridu D-(-)-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycinu se připraví ve vysoké čistotě a s vysokou účinností tímto způsobem:

Ve 100 ml dioxanu se rozmíchá asi 0,06 mol D-(-)-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycinu a za míchání se do suspence zavádí plynný fosgen za udržování teploty suspence v rozmezí 50 až 58 °C. Celkově se zavádí fosgen po dobu 3,5 hodin za vzniku žlutého roztoku. Nadbytek fosgenu se potom vypudí dusíkem a do roztoku se zavádí po dobu 2,5 hod plynný chlorovodík, dále se roztok míchá a zředěním malého množství roztoku etherem se získají krystaly, které se přidávají jako očko do hlavního podílu. Roztok se dále míchá 16 hodin za teploty 20 až 25 °C, získaná suspence krystalického hydrochloridu D-(-)-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)-glycylchloridu se filtruje, a tím se izoluje produkt.

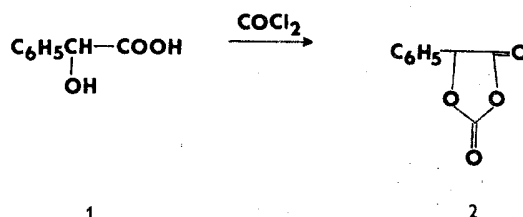
Podíl na filtru se promyje dioxanem a methylenchloridem, načež se sušením ve vakuovém exsikatoru nad kysličníkem fosforečným získá asi 7 g hydrochloridu chloridu D-(-)-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycinu.

Příprava hydrochloridu kyseliny D-(-)-2-amino-2-(4-acetoxifenyl)octové:

Směs 83,6 g (0,40 mol) kyseliny D-(-)-2-amino-2-(4-acetoxifenyl)octové a 1,25 l bezvodého methylenchloridu se ochladí na -5 °C za míchání, potom se pomalu přidává 152 g chloridu fosforečného a ještě 4 ml dimethylformamidu, a reakční směs se míchá 4 hodiny za chlazení na 0 °C. Pevný podíl se odfiltruje, promyje se bezvodým methylenchloridem a sušením ve vakuu za teploty místnosti se získá 61 g (57,5 %) produktu.

Analýza pro chlor
vypočteno: 26,9 %
nalezeno: 27,2 %

Příprava karboxyanhydridu kyseliny D-mandlové:



Karboxyanhydrid kyseliny D-mandlové (2)

Po dobu 30 minut se zavádí fosgen do roztoku 2,0 g (0,013 mol) kyseliny D-(-)-mandlové (1) v suchém tetrahydrofuranu a získaný roztok se ponechá stát přes noc, načež se získaný roztok zahřívá 10 minut k varu pod zpětným chladičem. Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá olejovitý zbytek, který se ztuží triturováním s 20 ml n-hexanu. Produkt se odfiltruje a vysuší se ve vakuu nad hydroxidem draselným. Ve výtěžku 2,3 g se takto získá karboxyanhydrid kyseliny D-mandlové.

Infračervené spektrum ný $\begin{matrix} \text{nuj} \\ \text{max} \end{matrix}$ 1 895, 1 875, 1 780 cm^{-1} .

Mezi nejúčinnější látky podle tohoto vynálezu patří ty sloučeniny, které mají konfiguraci D- na alfa-uhlíkovém atomu v postranním řetězci v poloze -7-, to jsou ty, které se připravují z D-2-fenylglycinu nebo kyseliny D-mandlové nebo monosubstituovaných derivátů D-2-fenylglycinu nebo kyseliny D-mandlové, jak je to zde popsáno. Dále pak konfigurace na dvou opticky aktivních, asymetrických centrech beta-laktamového seskupení je taková, jako

1. Do tříhrdlé baňky, obsahující 100 ml vody prosté iontů, přičemž baňka je vybavena míchadlem a teploměrem, se vnese 7,6 g (0,001 mol) kyseliny 7-amino-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové a 3,4 g (0,034 mol) N-methylmorpholinu. Roztok se za míchání vychladí v ledové lázni na 0 °C a udržuje se na této teplotě.

2. V jiné baňce, vybavené rovněž míchadlem, se vnese do 184 ml tetrahydrofuranu 9,6 g (0,03 mol) sodné soli kyseliny 2-(1-methoxykarbonyl-1-propen-2-ylaminomethyl)fenyloctové a suspence se za míchání ochladí na -30 °C v lázni s pevným kysličníkem uhličitým a acetonem. Za nepřerušovaného míchání a za chlazení na -30 °C se přidá 20 kapek dimethylbenzylamidu a 4,4 g (0,03 mol) isobutylesteru kyseliny chlormravenčí. Vzniklá reakční směs se míchá 5 minut.

3. Směs ze stupně 2 se najednou přidá za míchání do roztoku připraveného ve stupni 1, získaný roztok se ochladí na 3 °C a takto se udržuje za míchání hodinu.

4. Z reakční směsi se oddestiluje tetrahydrofuran za teploty 30 °C za použití vakua 15 Torr.

5. Hodnota pH zbylého roztoku ve vodě se upraví na 4,0 koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou.

6. Přidá se 2,5 g aktivního uhlí ("Darco G-60") k výše uvedenému roztoku a odbarvovaný roztok se míchá 20 minut; uhlí se potom odfiltruje.

7. Filtrát se převrství za použití 120 ml ethylesteru octové kyseliny a za míchání se hodnota pH sníží na 3,8 přidáním koncentrované chlorovodíkové kyseliny. Určitý podíl nahnědlých pevných látek, který se popřípadě vyloučí, se odfiltruje a uchová se pro případné další zpracování a regenerování.

8. Za použití ledové lázně se filtrát ochladí na 5 °C a hodnota pH se sníží na 2,5 až 2,8 přidáním koncentrované chlorovodíkové kyseliny, teplota se udržuje na 5 °C a v míchání reakční směsi se pokračuje hodinu.

9. Produkt, který se vyloučí, se odfiltruje, podíl na filtru se promyje za použití 5 ml studené a iontů zbavené vody, dále za použití 5 ml studeného methanolu.

10. Pevná kyselina 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová se suší na vzduchu do konstantní hmotnosti; v typicky provedeném pokuse se získá 4,1 g produktu.

11. Produkt, který se získá postupem ve stupni 10, se proseje sítem z nerezové oceli o velikosti ok 200 mesh.

12. 10 g takto tříděného produktu se rozmíchá do 100 ml chloroformu, přidá se 5 ml triethylaminu, směs se za prudkého míchání vyhřeje na 50 °C a na této teplotě se udržuje za míchání po 5 minut.

13. Směs se filtruje za horka; kyselina 7-amino-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthio-methyl)-3-cefem-4-karboxylová, pigmenty a další nečistoty jsou rozpustné v horkém chloroformu za přítomnosti triethylaminu. Podíl na filtru se promyje za použití 25 ml chloroformu a suší se na vzduchu po 2 hodiny. Výtěžek činí 1 až 8 g kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové.

14. Produkt získaný ve stupni 13 se proseje sítí o velikosti ok 200 mesh.

15. 10 g takto vyříděného produktu se rozmíchá do 75 ml 0,1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny, vše se míchá 10 až 15 minut, směs se filtruje a podíl na filtru se promyje za použití 25 ml vody, 50 ml methanolu a suší se na vzduchu po 2 až 3 hodiny za teploty místnosti. Výtěžek až 10 g.

16. 10 g kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthio-methyl)-3-cefem-4-karboxylové ze stupně 15 se rozmíchá do 65 ml methanolu.

a) Přidají se 2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové; získá se tím čirý nebo takřka čirý roztok a vše se míchá 5 minut.

b) Za energického míchání se k roztoku ze stupně a) přidá 130 ml vody. Vyloučí se ihned sraženina (strhující největší podíl barviv); k tomu je třeba pH v rozmezí 1,3 až 1,6.

c) Směs se míchá minutu, rychle se filtruje, přičemž pevné podíly se uchovávají pro případné další zpracování a regenerování.

d) Filtrát se očkuje a mírně míchá. Krystalizace se projeví asi za 15 až 30 minut.

e) Směs se míchá za teploty místnosti nebo za teploty 4 °C po 2 hodiny poté, co se projeví začátek krystalizace.

f) Krystaly se odfiltrují, promyjí se za použití 25 ml směsi 65 % vody a 35 % methanolu (objemově), 50 ml methanolu, načež se pevný podíl suší ve vakuu za teploty 50 °C 24 hodin. Výtěžek činí až 9 g čištěné a bílé kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové.

17. Dále jsou uvedeny 2 alternativní způsoby krystalování kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové.

A)

1. 10 g produktu získaného ze stupně 15 se rozmíchá do 100 ml methanolu.

2. Přidáním 2 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny se získá čirý nebo takřka čirý roztok.

3. Přidá se 1,5 g aktivního uhlí (Darco G-60) a odbarvovaná směs se míchá 30 minut.

4. Aktivní uhlí se odfiltruje, promyje se za použití 20 ml methanolu a methanolvý podíl z promývání se přidá k filtrátu.

5. K filtrátu se přidá 120 ml vody; může dojít k vysrážení malého množství pevné látky. Tento podíl se odfiltruje a uchová pro případné další zpracování nebo regenerování.

6. Za prudkého míchání roztoku ze stupně 5 se přidáním 10% roztoku hydroxidu sodného upraví pH na hodnotu 2,5 až 3,0. Dojde k tvorbě krystalů.

7. Směs se míchá 30 minut, krystaly se odfiltrují, promyjí se za použití 20 ml směsi methanolu a vody (1:1, objemově), 30 ml methanolu, načež se krystaly suší 24 hodin ve vakuu

za teploty 24 °C. Výtěžek činí až 9 g čištěné kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové.

B)

1. 10 g produktu získaného ve stupni 15 se rozmíchá do 75 ml vody.

2. Přidá se 10% roztok hydroxidu sodného tak, aby se pH udrželo v rozmezí 6,8 až 7,2. Dojde tím k rozpuštění nebo k částečnému rozpuštění.

3. Přidá se 1,5 g aktivního uhlí (Darco G-60) a směs se míchá 30 minut za udržování pH v rozmezí 6,8 až 7,2, což se provede stálým přidáváním 0,1 N až 1 N roztoku hydroxidu sodného.

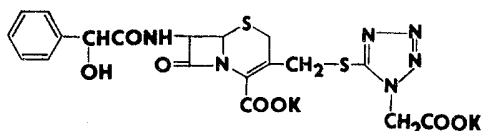
4. Aktivní uhlí se odfiltruje, promyje se na filtru za použití 20 ml vody, jež se přidá k filtrátu.

5. Krystalizace roztoku o pH 6,8 - 7,2 ze stupně 4 se dá provést za pH 2,5 - 3,0, jak je to popsáno ve stupních 6 a 7 postupu A zde výše, nad hodnotu pH nebo za hodnoty pH 1,2 až 1,5 (přidáváním kyseliny chlorovodíkové) a jak je to popsáno ve stupních d, e, f stupně 16. V obou případech se získá až 9 g krystalické kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové. Tento produkt se často získá ve formě krystalického monohydrátu. Podává-li se tato sloučenina intramuskulárně injekcemi v dávce 10 mg/kg hmotnosti těla myši, dosáhne se za 15 minut hladiny v krvi 19,7 mg/ml.

Ochranná dávka pro 50 % zvířat za podání sloučeniny, uvedené zde v nadpise, při lethální intramuskulární dávce *Escherichia coli* A15119, *K. pneumoniae* A9977 a *E. cloacae* A21020 činí 0,39 - 0,42, 1,5 - 25, 1 - 3,2 mg/kg v tom kterém případě, uvedeno pro ten který druh mikroorganismu.

P ř í k l a d 2

Didraselná sůl kyseliny 7-(D-alfa-hydroxyfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové



D-

A)

Kyselina 7-(D-alfa-formyloxyfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová

K suspensi 500 mg (0,0134 mol) kyseliny 7-amino-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové v 10 ml vody se za chlazení na teplotu 0 °C přidá za míchání 200 mg hydrogenuhličitanu sodného. Jakmile se suspendovaná látka zcela rozpustí, přidá se najednou roztok 340 mg (0,0172 mol) chloridu kyseliny D-(-)-2-formyloxy-2-fenylacetové v 10 ml acetonu, a jakmile vznikne sraženina, přidává se pevný hydrogenuhličitan sodný a roztok se míchá za hodnoty pH 8 po dobu 1 hodiny.

Aceton se oddestiluje za teploty 30 °C ve vakuu 15 Torr, potom se zbylý roztok převrství přidáním 20 ml ethylesteru octové kyseliny a okyslí se přidáním zředěné fosforečné kyseliny (1:1). Po extrakci do ethylesteru octové kyseliny se reakční směs filtruje, organická vrstva se oddělí a odpařením rozpouštědla se získá jako produkt v podstatě čistá kyselina 7-(D-alfa-formyloxyfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová.

B.

Didraselná sůl kyseliny 7-(D-alfa-hydroxyfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové

Pevný podíl ze stupně A se rozpustí v 5 ml methanolu za přidání 5 kapek koncentrované chlorovodíkové kyseliny, roztok se odbarví aktivním uhlím a zahřívá se 3 minuty na parní lázni. Reakční směs se potom filtruje, zředí se přidáním 15 ml vody, gumovitý pevný podíl se trituruje se studenou vodou a potom s bezvodým etherem. Zbylý pevný podíl se rozpustí v 5 ml acetonu a k roztoku se přidá 50 mg draselné soli kyseliny 2-ethylhexanové.

Vyloučí se tím jako bílá pevná látka didraselná sůl kyseliny 7-(D-alfa-hydroxyfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové, která se získá ve výtěžku 90 mg, b.t. 175° (za pomalého rozkladu).

Analýza pro $C_{19}H_{16}K_2N_6O_7S_2$

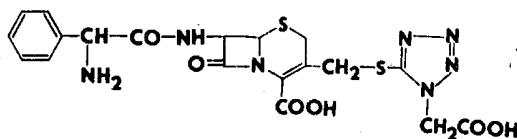
Vypočteno: 39,19 % C, 2,77 % H, 14,42 % N;
nalezeno: 39,87 % C, 3,50 % H, 12,58 % N.

Podává-li se tato sloučenina intramuskulárně injekcemi v dávce 10 mg/kg, přepočteno na hmotnost těla myši, dosáhne se za 15 minut hladiny v krvi 21,4 mg/ml.

Ochranná dávka pro 50 % zvířat, chráněných sloučeninou, jejíž složení je uvedeno v nadpise, činí v případě myši při lethální intramuskulární dávce E. coli A15119 0,8 mg/kg.

P ř í k l a d 3

Kyselina 7-(D-alfa-aminofenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová



Roztok 0,55 g (0,0022 mol) kyseliny D-(-)-alfa-terc.butoxykarboxamidofenylacetové a 0,22 g (0,0022 mol) triethylaminu v 17 ml tetrahydrofuranu se za chlazení na 0 °C energicky míchá za přidávání 0,300 g (0,0022 mol) isobutylesteru kyseliny chlormravenčí. Reakční směs se míchá 30 minut za chlazení na 0° a potom se přidá roztok 0,0022 mol kyseliny 7-amino-2-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové a 0,445 g

(0,0044 mol) triethylaminu v 6,8 ml 50% tetrahydrofuranu. Získaný roztok se míchá 2 hodiny při 25 °C ve vakuu 15 Torr za vzniku olejovitého zbytku.

Tento olej se promyje dvěma dávkami etheru po 50 ml, zředí se polovinou vlastního objemu vodou a okyslí se na pH 3,0 přidáním zředěné chlorovodíkové kyseliny. Reakční směs se míchá hodinu v ledové lázni, načež se produkt extrahuje do 75 ml ethylesteru octové kyseliny.

Extrakt se promyje použitím dvou podílů vody po 20 ml a dvou podílů po 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Za teploty 35 °C se ve vakuu 15 Torr oddestiluje ethylester octové kyseliny. Zbude olej, který se trituruje s Skellysolve B, a získá se tím 480 mg (35,3 %) kyseliny 7-(D-alfa-terc.butoxykarboxamidofenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové.

Tento vzorek se vnese do 1 ml trifluoroctové kyseliny a roztok se míchá hodinu při 0 °C, načež se zředí přidáním 50 ml etheru. Sůl se odfiltruje, rozpustí se v 10 ml vody a pH roztoku se upraví na hodnotu 4,0 přidáním zředěného roztoku amoniaku. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a acetonem, načež se sušením ve vakuu nad kyslíčnickem fosforečným za teploty 25 °C po dobu 18 hodin získá 150 mg (23,9 %) kyseliny 7-(D-alfa-aminofenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové o b.t. nad 180 °C za pomalého rozkladu.

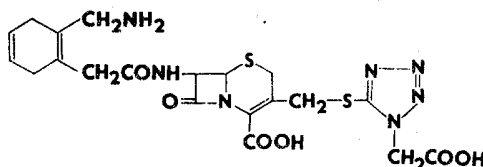
Infračervené spektrum a NMR-spektrum jsou v souladu s uvedenou strukturou.

Analýza pro $C_{19}H_{19}N_7O_6S_2 \cdot 1,5 H_2O$

vypočteno: 42,84 % C, 4,16 % H, 18,41 % N;
nalezeno: 43,17 % C, 4,12 % H, 16,74 % N.

P ř í k l a d 4

Kyselina 7-(2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová



Roztok 0,80 g (0,003 mol) kyseliny 2-terc.butoxykarboxylaminomethyl-1,4-cyklohexadienylacetamido a 0,303 g (0,003 mol) triethylaminu v 19,2 ml tetrahydrofuranu se míchá za chlazení na 0°, načež se přidá 0,41 g (0,003 mol) isobutylesteru kyseliny chlormravenčí. Reakční směs se míchá po 30 minut za teploty 0°, přidá se do roztoku 0,003 mol kyseliny 7-amino-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové a 0,6 g (0,006 mol) triethylaminu v 9,2 ml 50% tetrahydrofuranu.

Takto připravený roztok se míchá 1,5 hodin za teploty 25°, tetrahydrofuran se oddestiluje za teploty 30 °C ve vakuu 15 Torr, načež se zbytek promyje za použití dvou dávek po 30 ml etheru a zředí se polovinou vlastního objemu vodou. Dále se roztok okyslí přidáním zředěné chlorovodíkové kyseliny na pH 3,5, produkt se odfiltruje, vysuší se ve vakuu nad kyslíčnickem fosforečným při 25 °C během 18 hodin a získá se tím 1,55 g (54,0 %) bílého prášku.

K výše uvedené kyselině 7-alfa-(2-terc.butoxykarboxylaminomethyl-1,4-cyklohexadienyl-

acetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové se přidá 3,4 ml kyseliny trifluoroctové a reakční směs se míchá za chlazení na 0 °C hodinu. Potom se roztok zředí přidáním 150 ml etheru, sraženina se odfiltruje, sůl kyseliny trifluoroctové se suspenduje v 3,4 ml vody a pH suspence se upraví na hodnotu 4,5 přidáním zředěného roztoku amoniaku.

Gumovitý zbytek se trituruje s vodou, odfiltruje se a promyje se vodou i acetonem. Produkt se suší 18 hodin ve vakuu nad kyslíčnickem fosforečným při 25 °C a získá se tím 53 mg (15,72 %) kyseliny 7-(2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové, b.t. nad 160 °C za pomalého rozkladu.

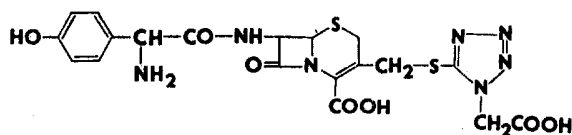
Analýza pro $C_{20}H_{23}N_7O_6S_2 \cdot 1,5 H_2O$

vypočteno: 43,18 % C, 4,55 % H, 18,44 % N;
nalezeno: 45,46 % C, 4,68 % H, 17,09 % N.

Infračervené spektrum a NMR-spektrum jsou v souladu s uvažovanou strukturou.

P ř í k l a d 5

Kyselina 7-(alfa-amino-4-hydroxyfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová



K roztoku 2,7 g (0,01 mol) D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-p-hydroxyfenylglycinu v 92 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,1 g (0,01 mol) N-methylmorfolinu, roztok se ochladí na 0° a na jednu se přidá 1,4 g (0,01 mol) isobutylesteru kyseliny chlormravenčí.

V míchání se pokračuje 10 minut, načež se roztok smíšeného anhydridu přidá k roztoku 3,7 g (0,01 mol) kyseliny 7-amino-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové a 1,1 g (0,01 mol) N-methylmorfolinu v 50 ml vody, vychlazené na 0 °C.

Připravený roztok se míchá hodinu, potom se tetrahydrofuran oddestiluje za teploty 30 °C ve vakuu 15 Torr na celkový objem zbytku 45 ml. Tento roztok se okyslí na pH 2 zředěnou fosforečnou kyselinou (1:1) a okyselený roztok se extrahuje ethylesterem kyseliny octové, roztok v tomto rozpouštědle se promyje vodou a potom se azeotropickým oddestilováním rozpouštědla získá sklovitá pevná látka (vakuová destilace se provádí za teploty 30 °C a za vakua 15 Torr). Zbytek se trituruje s etherem, čímž se odstraní jakýkoli případný podíl výchozí kyseliny, načež se produkt odfiltruje.

Týž je hygroskopický, a přenesení se proto ihned do 5 ml kyseliny trifluoroctové a vzniklá reakční směs se míchá hodinu při 27°. Roztok se zředí přidáním 25 ml etheru, vyloučený produkt se odfiltruje a suspenduje se v 5 ml vody, pH směsi se upraví na hodnotu 3 přidáním koncentrovaného roztoku amoniaku, načež se reakční směs zředí přidáním 10 ml isopropylalkoholu.

Mírně nahnědlá pevná látka se odfiltruje a suší se ve vakuu nad kyslíčnickem fosforečným po 24 hodin. Získá se tím celkem 300 mg kyseliny 7-(alfa-amino-4-hydroxyfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové, b.t. 175° (za pomalého rozkladu).

Analýza pro $C_{19}H_{19}N_7O_7S_2 \cdot 3/4 \text{ iso-C}_3\text{H}_7\text{O}$

vypočteno: 42,78 % C, 4,44 % H, 17,32 % N;
nalezeno: 42,86 % C, 4,55 % H, 15,39 % N.

Infračervené spektrum a NMR-spektrum jsou v souladu s uvažovanou strukturou. Z NMR-spektra není patrná přítomnost 0,75 mol isopropylalkoholu v produktu

P ř í k l a d 6

Kyselina 7-[D-alfa-amino-alfa-(p-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová thiolací kyseliny 7-[D-alfa-terc.butoxykarbonylamino-alfa-(p-hydroxyfenyl)-acetamido]cefalosporanové s následujícím odstraněním chránících skupin.

A.

Kyselina 7-[alfa-(4-hydroxyfenyl)-alfa-D-(terc.butoxykarbonylamino)acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová

0,27 g sodné soli kyseliny 7-[alfa-(4-hydroxyfenyl)-alfa-D-(terc.butoxykarbonylamino)acetamido]cefalosporanové se suspenduje v 1 000 ml 0,1 M fosfátového pufru o pH 6,4, a do suspence se přidá 0,31 mol disodné soli 1-karboxymethyl-5-merkaptotetrazolu.

Roztok se zahřívá 5 hodin pod dusíkem na teplotu 55 °C; za hodinu se pH upraví na hodnotu 6,4 přidáním malého množství 40% fosforečné kyseliny a na konci pětihodinové doby zahřívání se roztok ochladí na 23 °C, hodnota pH se upraví na 2 přidáním 3 N roztoku chlorovodíkové kyseliny pod vrstvou ethylesteru octové kyseliny.

Produkt se extrahuje do ethylesteru octové kyseliny, roztok v tomto rozpouštědle se míchá 15 minut za teploty 23 °C s 2 g odbarvovacího uhlí "Darco KB", potom se roztok filtruje vrstvou infusoriové hlínky ("Celite") a oddestilováním ethylesteru octové kyseliny ve vakuu se izoluje olej, který se triturováním s diethyletherem převede na pevnou látku, ta se odfiltruje a vysuší nad kyslíčnickem fosforečným za vakua, čímž se získá jako pevná látka kyselina 7-[alfa-(4-hydroxyfenyl)-alfa-D-(terc.butoxykarbonylamino)acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová.

B.

Kyselina 7-[D-alfa-amino-alfa-(p-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová

Za teploty 5 °C se rozpustí v 30 ml trifluoroctové kyseliny 0,1 mol kyseliny 7-[alfa-(4-hydroxyfenyl)-alfa-D-(terc.butoxykarbonylamino)acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové, teplota roztoku se potom nechá vystoupit na 23 °C a roztok se míchá dalších 30 minut.

Získaný roztok se vlije pomalu do 1 000 ml bezvodého ethyletheru za energického míchání, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se za použití 100 ml diethyletheru a suší se nad kyslíčnickem fosforečným za vakua po dobu hodiny. Potom se sraženina rozpustí v 75 ml vody a po míchání reakční směsi 30 minut za teploty 23 °C se pevné podíly odfiltrují, k filtrátu se přidají 2 g odbarvovacího uhlí "Darco KB", načež se reakční směs míchá 10 minut za teploty 23 °C a suspence se filtruje vrstvou infusoriové hlínky "Celite". Přidáním triethylaminu se pH filtrátu upraví na hodnotu 4, pevné podíly se odfiltrují, filtrát se zahustí za vysokého vakua až na olej, který se trituruje s acetonitrilem. Produkt, to jest kyselina 7-[D-alfa-amino-alfa-(p-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová, se odfiltruje a suší se na vzduchu.

P ř í k l a d 7

Nahradí-li se při postupu podle příkladu 6 sodná sůl kyseliny 7-[alfa-(4-hydroxyfenyl)-alfa-D-(terc.butoxykarbonylamino)acetamido]cefalosporanové ekvimolárním množstvím kyseliny cefalosporanové připravené například acylováním kyseliny 7-aminocefalosporanové obvyklým způsobem za použití kyseliny 2-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)-1,4-cyklohexadienyloctové, kyseliny D-(-)-alfa-terc.butoxykarboxamidofenyloctové, kyseliny 2-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)-1,2-cyklohexenyloctové, kyseliny 2-terc.butoxykarbonylaminomethyl-4-hydrofenyloctové, kyseliny o-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)fenylthiooctové, kyseliny beta-[o-terc.butoxykarbonylaminomethyl)-fenyl]propionové, D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu, D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycinu, D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(4-acetoxifenyl)glycinu, D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(1'-cyklohexenyl)glycinu, D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3'-chlor-4'-hydroxyfenyl)glycinu, D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(1',4'-cyklohexadienyl)glycinu, kyseliny D-(-)-2-terc.butoxykarboxamido-3-(1',4'-cyklohexadienyl)propionové, kyseliny D-(-)-2-terc.butoxykarboxamido-3-(4'-methoxy-1',4'-cyklohexadienyl)propionové, kyseliny 2-terc.butoxykarbonylaminomethylfenyloctové, kyseliny N-terc.butoxykarbonyl-1-aminocyklohexankarboxylové, kyseliny D-(-)-alfa-terc.butoxykarboxamido-3-thienyloctové, kyseliny D-(-)-alfa-terc.butoxykarboxamido-2-thienyloctové, kyseliny beta-(2-terc.butoxykarbonylaminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)propionové, kyseliny beta-(2-terc.butoxykarbonylaminomethyl-1-cyklohexenyl)propionové a D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(4'-hydroxymethylfenyl)-glycinu, získá se tím

kyselina 7-(2aminomethyl-1,4-cyklohexadienylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthio-methyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-(D-alfa-aminofenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-(2-aminomethyl-1,2-cyklohexenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthio-methyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-(2-aminomethyl-4-hydroxyacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-(o-aminomethylfenylthioacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-(beta-p-aminomethylfenylpropionamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-[D-alfa-amino-alfa-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(1-karboxymethyltetra-zol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-[D-alfa-amino-alfa-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(1-karboxymethyltetra-zol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-[D-alfa-amino-alfa-(3-acetoxifenyl)-acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-[D-alfa-amino-alfa-(1'-cyklohexenyl)-acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-[D-alfa-amino-alfa-(3'-chlor-4'-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(1-karboxymethyltetra-zol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-[D-(1',4'-cyklohexadienyl)propionamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-[D-(4'-methoxy-1',4'-cyklohexadienyl)propionamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,

kyselina 7-(1-aminocyklohexankarboxamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-ce-

fem-4- karboxylová,
 kyselina 7-(D-alfa-3-thienylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,
 kyselina 7-(D-alfa--thienylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,
 kyselina 7-(2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienyl-propionamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová,
 kyselina 7-[beta-(aminomethyl-1-cyklohexenyl)propionamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová a
 kyselina 7-[D-alfa-amino-alfa-(4'-hydroxymethylfenyl)acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová.

P ř í k l a d 8

Nahradí-li se při postupu podle příkladu 5 D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-p-hydroxyfenylglycin ekvivalentním množstvím
 kyseliny 2-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)-1,4-cyklohexadienylacetové,
 kyseliny D-(-)-alfa-terc.butoxykarboxamidofenylacetové,
 kyseliny 2-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)-1,2-cyklohexenylacetové,
 kyseliny 2-terc.butoxykarbonylaminomethyl-4-hydroxyfenylacetové,
 kyseliny O-(terc.butoxykarbonylaminoethyl)fenylthioacetové,
 kyseliny beta-[o-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)-fenyl]-propionové,
 D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)glycinu,
 D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)glycinu,
 D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(4'-acetoxyfenyl)glycinu,
 D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(1'-cyklohexenyl)glycinu,
 D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(3'-chlor-4'-hydroxyfenyl)glycinu,
 D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(1',4'-cyklohexadienyl)-glycinu,
 kyseliny D-(-)-2-terc.butoxykarboxamido-3-(1',4'-cyklohexadienyl)propionové,
 kyseliny D-(-)-2-terc.butoxykarboxamido-3-(4'-methoxy-1',4'-cyklohexadienyl)propionové,
 kyseliny 2-terc.butoxykarbonylaminomethylfenylacetové,
 kyseliny N-terc.butoxykarbonyl-1-aminocyklohexankarboxylové,
 kyseliny D-(-)-alfa-terc.butoxykarboxamido-3-thienylacetové,
 kyseliny D-(-)-alfa-terc.butoxykarboxamido-2-thienylacetové,
 kyseliny beta-(2-terc.butoxykarbonylaminomethyl-1,4-cyklohexadienyl)propionové,
 kyseliny beta-(2-terc.butoxykarbonylaminomethyl-1-cyklohexenyl)propionové, a
 D-(-)-N-terc.butoxykarbonyl-2-(4'-hydroxymethylfenyl)glycinu v tom kterém případě, proběhne reakce za vzniku kyseliny 7-(2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-(D-alfa-aminofenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-(2-aminomethyl-1,2-cyklohexenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-(2-aminomethyl-4-hydroxyacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-(o-aminomethylfenylthioacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-(beta-o-aminomethylfenylpropionamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-[D-alfa-amino-alfa-(3'-methyl-4'-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,

kyseliny 7-[L-alfa-amino-alfa-(3'-methoxy-4'-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(1-karboxymethyl-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-[D-alfa-amino-alfa-(3-acetoxyfenyl)acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-[D-alfa-amino-alfa-(1'-cyklohexenyl)acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-[D-alfa-amino-alfa-(3'-chlor-4'-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-karboxymethyltetra-zol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-[D-alfa-amino-alfa-(1',4'-cyklohexadienyl)acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-[D-(1',4'-cyklohexadienyl)propionamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-[D-(4'-methoxy-1',4'-cyklohexadienyl)propionamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-ce-fem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-(1-aminocyklohexankarboxamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-ce-fem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-(D-alfa-3-thienylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-(D-alfa-2-thienylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-(2-aminomethyl-1,4-cyklohexadienylpropionamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové,
 kyseliny 7-[beta-(aminomethyl-1-cyklohexenyl)propionamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové, a
 kyseliny 7-[D-alfa-amino-alfa-(4'-hydroxymethylfenyl)acetamido]-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové v tom kterém případě.

P ř í k l a d 9

Sodná sůl kyseliny 7-{D-alfa-[3-(2-furoyl)ureido]-4-hydroxyfenylacetamido}cefalospora-nové

6,4 ml (0,0454 mol) triethylaminu a 12,7 g (0,1039 mol) 2-furoylisokyanátu se přidá do ledem chlazené suspence 20,8 g (0,0415 mol) kyseliny 7-(D-alfa-amino-4-hydroxyfenylacet-amido)cefalosporanové (ve formě solvátu dimethylformamidu a vody) v 175 ml suchého dimethyl-formamidu.

Asi za minutu se ledová lázeň odejme a reakční směs se míchá hodinu, načež se temný roztok zředí přidáním 600 ml vody, převrství se ethylesterem octové kyseliny a vodný podíl se okyslí na pH 2,5 přidáním 42% fosforečné kyseliny. Obě fáze se oddělí a vodná dimethyl-formamidová fáze se extrahuje čtyřikrát ethylesterem octové kyseliny.

Spojené organické extrakty se promyjí pětkrát vodou, po odbarvení aktivním uhlím se filtrují, načež se zahuštěním za sníženého tlaku odstraní zbývající voda. Po přidání čistého ethylesteru octové kyseliny se přidá k míchanému roztoku pomalu 15,1 ml (0,0408 mol) roztoku sodné soli kyseliny 2-ethylhexanové v 1-butanolu a dosáhne se tím krystalizace pro-dukту. Získá se tak 18,1 g (75,5 %) látky. Infračervené spektrum je v souladu s touto struk-turou.

Disodná sůl kyseliny 7-{D-alfa-[3-(2-furoyl)ureido]-4-hydroxyfenylacetamido}-3-(1-kar-boxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-cefem-4-karboxylové

Směs 4,0 g (0,0069 mol) sodné soli kyseliny 7-{D-alfa-[3-(2-furoyl)ureido]-4-hydroxy-fenylacetamido}cefalosporanové, 1,83 g (0,00895 mol) disodné kyseliny 5-merkpto-1-tetra-

zoloctové a 200 ml 0,1 M fosfátového pufru o pH 6,4 se zahřívá 6 hodin na teplotu 75 °C pod dusíkem.

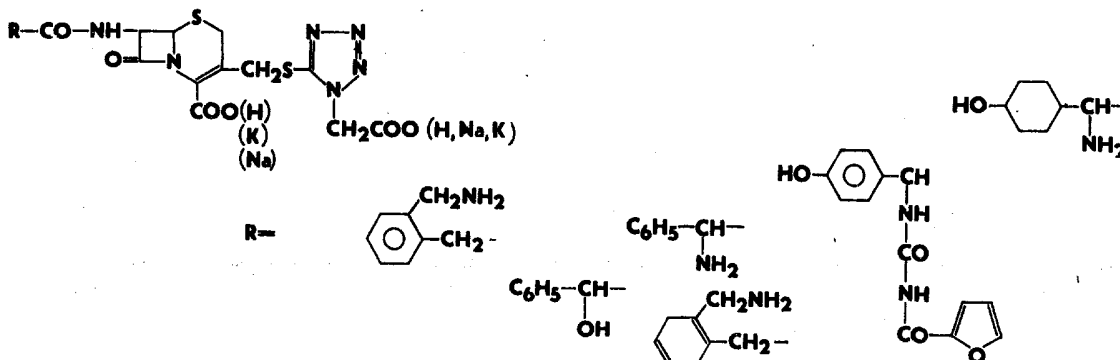
Reakční směs se uskladní v ledničce přes noc, potom se odfiltruje malé množství sraženiny, hodnota pH filtrátu se upraví na 2 přidáním 6 N roztoku chlorovodíkové kyseliny a směs se extrahuje třikrát ethylesterem octové kyseliny. Během první extrakce se směs filtruje, čímž se odstraní malé množství nerozpustných materiálů, spojené extrakty v ethylesteru octové kyseliny o objemu 500 ml se promyjí dvakrát vodou a po vysušení bezvodým síranem sodným a po filtraci se přidá k filtrátu 5,1 ml (0,0138 mol, 2 ekvivalenty) roztoku sodné soli kyseliny 2-ethylhexanové v butanolu, čímž se vyloučí olejovitý produkt. Část rozpouštědla se oddestiluje, tím se odstraní voda, směs se uchovává v ledničce, potom se rozpouštědlo oddektantuje a gumovitý produkt se trituruje s acetonem; izoluje se tak filtrovatelná látka ve výtěžku 2,0 g. Produkt se suší ve vakuu nad kysličníkem fosforečným. Infračervené spektrum je v souladu se strukturou tohoto produktu.

U vzorků sloučenin připravených postupem podle příkladů 1, 2, 3, 4, 5 a 14 po rozpouštění ve vodě a zředění živnou záparou byly nalezeny tyto hodnoty minimální inhibiční koncentrace (M.I.C.) v $\mu\text{g/ml}$ proti dále uvedeným mikroorganismům po inkubování přes noc za teploty 37 °C a zředování ve zkumavkách.

Antimikrobiální účinnost in vitro
Minimální inhibiční koncentrace v $\mu\text{g/ml}$

Organismus	Příklad 1 (rozp. asi 250 mg/ml jako sodná sůl)	2	3	4	5	6
Str. pneumoniae ⁺ (10 ⁻³) ⁺⁺ A 9585	0,13	0,6	0,6	0,06	0,13	0,25
Str. pyogenes ⁺ (10 ⁻³) A 9604	0,13	0,6	0,6	0,13	0,13	1
S. aureus Smith (10 ⁻⁴) A 9537	1	1 3	2,5	0,5	nad 1	nad 1
A. aureus -50% sérum (10 ⁻⁴) A 9537	4	16	32	nad 0,5	nad 63	16
S. aureus BXI633 (10 ⁻³) A 9606	1	2,5	nad 2,5	1,3	2	8
S. aureus NXI633 (10 ⁻²) A 9606	2	4	16	2,5	8	8
S. aureus Meth-Res (10 ⁻³) A 15097	4	8	16	4	63	32
Sal. enteritidis (10 ⁻⁴) A 9531	0,006	0,08	0,3	0,16	0,5	0,5
E. coli Juhl (10 ⁻⁴) A 15119	0,5	4	8	1,3	16	8
E. coli (10 ⁻⁴) A 9675	16	32	16	16	16	32
K. pneumoniae (10 ⁻⁴) A 9977	0,13	1	1	0,3	1	1
K. pneumoniae (10 ⁻⁴) A 15130	2	32	8	2	125	8
Pr. mirabilis (10 ⁻⁴) A 9900	0,13	0,5	1	0,3	0,5	1
Pr. morgani (10 ⁻⁴) A 15153	nad 125	nad 125	nad 125	nad 125	16	nad 125

Organismus	Příklad 1 (rozp. asi 250 mg/ml jako sodná sůl)	2	3	4	5	6
Ps. aeruginosa (10 ⁻⁴) A 9843 A	nad 125	nad 125	nad 125	nad 125	16	nad 125
Ser. marcescens (10 ⁻⁴) A 20019	nad 125	nad 125	nad 125	nad 125	nad 125	nad 125
Ent. cloacae (10 ⁻⁴) A 9656	nad 125	nad 125	nad 125	nad 125	nad 125	nad 125
Ent. cloacae (10 ⁻⁴) A 9657	0,25	2	1	0,3	63	2
Ent. cloacae (10 ⁻⁴) A 9659	32	nad 125	63	32	nad 125	125



+ / 45 % antibiotické testované zápary, 50 % živné zápary + 5 % séra

++ / ředění záparové kultury, chované přes noc

P ř í k l a d 10

Trihydrát monosodné soli kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyl-
tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové

1. 10 g krystalické kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-
-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové, jak je popsána a připravena v příkladu 1, se suspen-
duje v 50 ml vody, prosté iontů.

2. Za prudkého míchání se pomalu přidává desetiprocentní roztok hydroxidu sodného tak,
že se pH udržuje, nebo je konstantní v rozmezí 7,4 až 7,7. Dosáhne se tím rozpuštění nebo
takřka čirého roztoku.

3. Přidají se 2 g aktivního uhlí ("Darco G-60") a směs se míchá 30 minut. Hodnota pH
se udržuje v rozmezí 7,4 až 7,7 přidáváním 1 N roztoku hydroxidu sodného.

4. Aktivní uhlí se odfiltruje, promyje se vodou (10 ml) a podíl z promývání se přidá
k filtrátu.

5. Roztok ze stupně 4 o hodnotě pH 7,4 až 7,7 se sterilizuje a zbaví pyrogenů za po-
užití postupů vhodné aseptické filtrace.

Celkový čas, jehož je třeba pro provedení stupňů 3, 4 a 5, nepřevyšuje při práci za
teploty místnosti 5 hodin.

6. Za použití sterilního postupu se přidá přibližně stejný objem, tj. 65 ml sterilního

acetonu, prostého pyrogenů, do prudce míchaného roztoku ze stupně 5, což trvá 5 minut.

7. Přepočteno na původní objem vodního podílu, přidají se další dva objemy (120 ml) sterilního acetonu, zbaveného pyrogenů, a to za 15 až 20 minut a za prudkého míchání. Vyloučí se tím krystaly.

8. Reakční směs se míchá 10 minut.

9. Během 15 minut se přidají další 3 objemy (180 ml) sterilního acetonu a suspense se míchá 30 minut.

10. Krystaly se odfiltrují, promyjí se za použití 75 ml sterilního acetonu a suší se ve vakuu při 45 až 50 °C nebo na vzduchu při 50 až 56 °C po 24 hodin. Výtěžek činí přibližně 8,8 g.

Vlastnosti trihydrátu monosodné soli kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové jsou tyto:

% H₂O : vypočteno 9,05 %, nalezeno 9,2 %;

% Na (plamenná fotometrie): vypočteno 3,86 %, nalezeno 4,0 %;

rozpuštěnost ve vodě = nad 500 mg/ml;

stabilita ve vodě: nejméně 24 hodin za teploty místnosti při koncentraci 250 mg/ml.

Příprava produktů pro injekční přípravky:

Příprava monosodné soli kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové in situ:

A) 2,5 g kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové (ve formě obojakého iontu) se suspenduje v 8,5 ml vody za prudkého míchání a přidá se sodná sůl kyseliny citrónové, monohydrogenfosforečnan sodný nebo fosforečnan sodný nebo jiná vhodná "báze", až se dosáhne rozpuštění; hodnota pH nemá být nad 7,8. Množství přidané "báze" se zaznamená.

B) Připraví se fyzikální směs 2,5 g kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové a pevné "báze" v poměru, jak to bylo stanoveno při postupu uvedeném v odstavci "A" výše. Dalším přidáním vody lze dosáhnout různých koncentrací in situ připravené monosodné soli kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové.

Tento postup může být velmi vhodný právě proto, že trihydrát monosodné soli kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové není za zvýšených teplot tak stálý, jako je volná kyselina 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová ve formě obojakého iontu.

Se zřetelem na stabilitu roztoků kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové za teploty místnosti a za pH 10,3, což je nejnižší hodnota pH, kdy se může rozpustit 150 mg/ml, se zaznamená takřka okamžitá 50% ztráta bioaktivity. K další ztrátě, 21%, dojde během nejbližších 30 minut.

Ná rozdíl od toho roztok obsahující 125,0 mg/ml trihydrátu monosodné soli kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové o pH 7,0 je stálý během nejméně 24 hodin natolik, že se nejeví žádná podstatná ztráta bioaktivity v té době.

Sloučenina, označovaná jako kyselina 7-(o-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová z příkladu 1 a bodu 2 amerického patentového spisu 3 765 175, je velmi účinným cefalosporinovým derivátem a velmi žádoucím spektrem účinnosti zvláště proti některým gramnegativním mikroorganismům. Na neštěstí se tento obojaký ion vyznačuje velmi malou rozpustností ve vodě, a zvláště v krevním oběhu, což znamená za pH 7,2 nebo v blízkosti této hodnoty. Přesněji řečeno, při zjišťování uvedené rozpustnosti bylo nalezeno rozmezí asi 1,0 až 3,0 mg/ml jak v pufovaném vodném prostředí, tak i v moči psů za teploty místnosti.

Hodnota pH čerstvé moči psů činí 7,6. Tím vyvstává možnost toxických účinků u lidí při podávání tohoto obojakého iontu, protože třeba předpokládat vysrážení krystalické formy v ledvinách, jak se zde tato látka koncentruje během vylučování. A to je u lidí krajně nežádoucí.

Běžné pokusy rozřešit tento problém za použití obvyklých forem kyseliny 7-(o-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové, rozpustných ve vodě, nebo odpovídajících derivátů bylo neúspěšné, protože sůl nebo derivát se převede v lidském těle do formy obojakého iontu, a ten právě se vyznačuje přirozenou malou rozpustností ve vodných prostředích i v krvi.

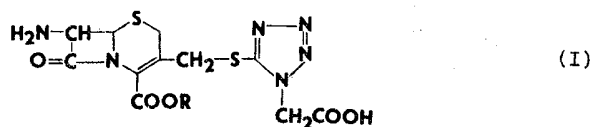
Je jedním z úkolů tohoto vynálezu vyřešit tento problém bez ztráty cenných biologických vlastností a účinnosti kyseliny 7-(o-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové. Po různých nezdarech byl problém vyřešen opatřením podle tohoto vynálezu, kdy má kyselina 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová žádané vlastnosti. Přesněji řečeno, vzorek kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové ve fosfátovém pufru o hodnotě 7,0 má za teploty 25 °C rozpustnost v mg/ml nad 15,3 a pod 13,7; v takovém případě není kapacita pufru dostačující a hodnota pH klesne na 6,48. Takže kyselinu 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová podle tohoto vynálezu, a to i v odpovídající formě obojakého iontu, je příliš rozpustná ve vodě a v krevním oběhu, aby mohla vykristalovat v ledvinách, a důsledkem toho by byla obava z toxických výsledků, nejméně u některých léčebných.

Dále pak - jak to již zde bylo uvedeno výše - nedostačující rozpustnost ve vodě postavila problém, který byl vyřešen přípravou trihydrátu monosodné soli kyseliny 7-(2-aminomethylfenylacetamido)-3-(1-karboxymethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové podle tohoto vynálezu, přičemž se tato sůl vyznačuje za uvedeného pH rozpustností, jež se hodí pro injekční účely, jako je tomu v případě pH 7, a stále se vyznačuje vyhovující rozpustností v krevním oběhu a v kapalinách v ledvinách, i když je tato sůl v těle převedena do formy obojakého iontu, odpovídajícího kyselině.

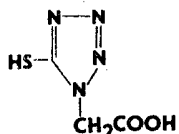
Ve shodě s tím, co bylo řečeno zde výše, je výhodou sloučenin podle tohoto vynálezu jejich zlepšená rozpustnost ve vodě, to ve srovnání s dalšími sloučeninami, jak jsou na tomto úseku známy, a dále je hlavní výhodou obecně vyšší hladina těchto sloučenin v krvi ať již při parenterálním, nebo intramuskulárním podávání.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů kyseliny 7-aminocefalosporanové obecného vzorce I,



kde R znamená vodík nebo zbytek snadno hydrolysovatelného seskupení, jako je skupina pivaloyloxymethylová, acetoxymethylová, methoxymethylová, acetonylelová nebo fenacylová, jakož i odpovídajících solí, vyznačený tím, že se působí na kyselinu 7-aminocefalosporanovou nebo na její Schiffovu bázi nebo snadno hydrolysovatelný ester nebo na její sůl sloučeninou vzorce



za vzniku sloučeniny obecného vzorce I nebo odpovídající Schiffovy báze, snadno hydrolysovatelného esteru nebo odpovídající soli, s tím, že pokud při reakci vzniká sůl, snadno hydrolysovatelný ester nebo Schiffova báze sloučeniny obecného vzorce I, převádí se taková látka za použití jinak známých postupů na sloučeninu vzorce I.