

(19)



(10) **LT IP1470 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1470**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/545**
C07D 501/00

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1993 09 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **976248, 1992 11 12, US**

(71) Pareiškėjas:

F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basle, CH

(72) Išradėjas:

Scott Louis DAX, US

Dennis Dalton KEITH, US

Pamela Loreen ROSSMAN, US

Chung Chen WEI, US

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

Liudmila GERASIMOVICH, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“,
Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Cefalosporino dariniai

(57) Referatas:

—

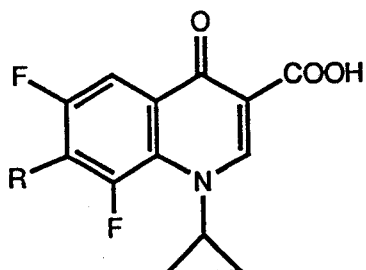
161

5

10 **CEFALOSPORINO DARINIAI**

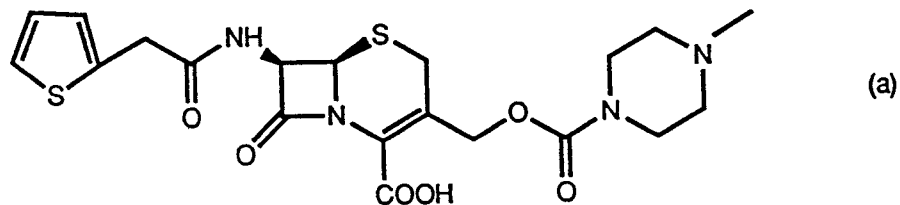
Šiame išradime aprašomi cefalosporino dariniai, kurie pakeisti chinolonilo grupe, turinčia specifinius pakaitus, ypač 3-karboksi-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro--4-okso-7-
 15 chinolonilo grupę. Išradime aprašomi cefalosporino dariniai, turintys bendrą formulę

20



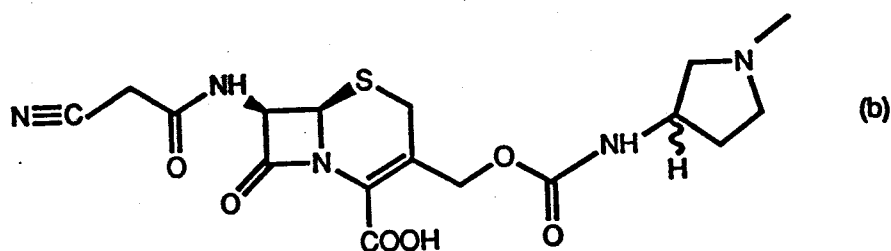
kai R yra viena iš grupių

25



30

ir

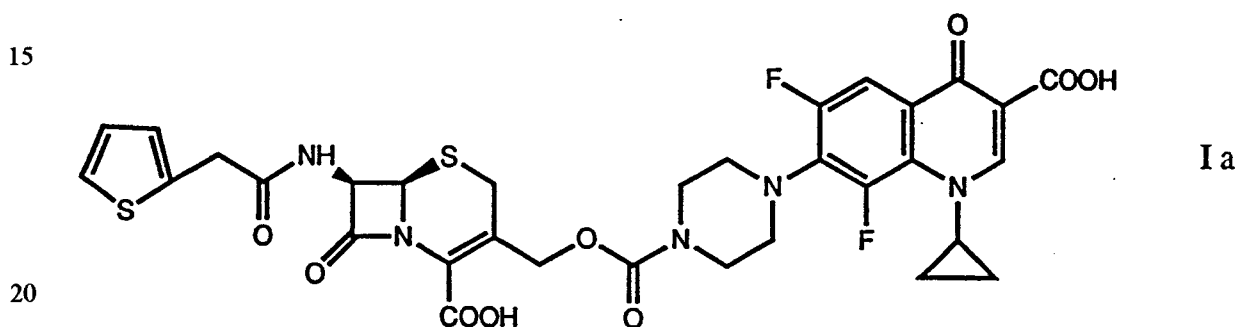


5

bei atitinkami lengvai hidrolizuojami, farmaciniu požiūriu
priimtini esteriai ir šių junginių farmaciniu požiūriu
priimtinos druskos, junginiai, turintys formulę I, bei jų
10 esterių ir druskų hidratai.

Šio išradimo specifinis pavyzdys - junginys, turintis tokia
formulę:

15



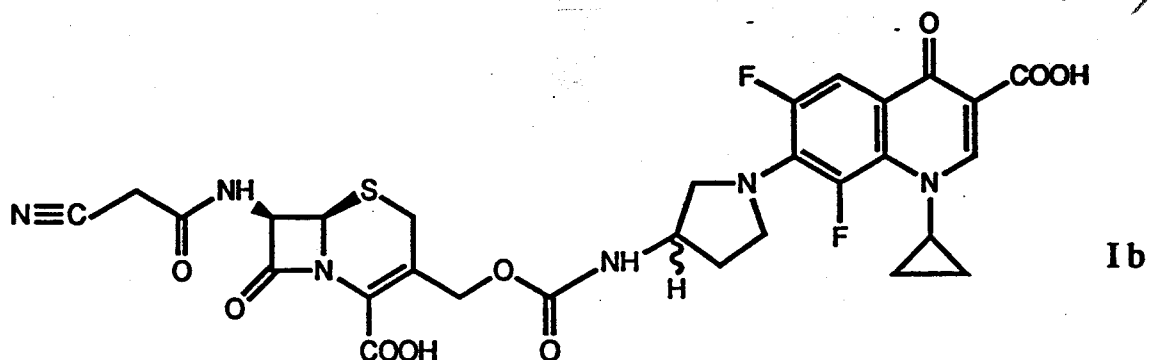
20

bei atitinkami lengvai hidrolizuojami, farmaciniu požiūriu
priimtini esteriai ir šių junginių farmaciniu požiūriu
25 priimtinos druskos, junginys, turintis formulę Ia, bei jo
esterių ir druskų hidratai.

Kiti šio išradimo specifiniai pavyzdžiai - junginiai, turintys
tokia formulę:

30

35

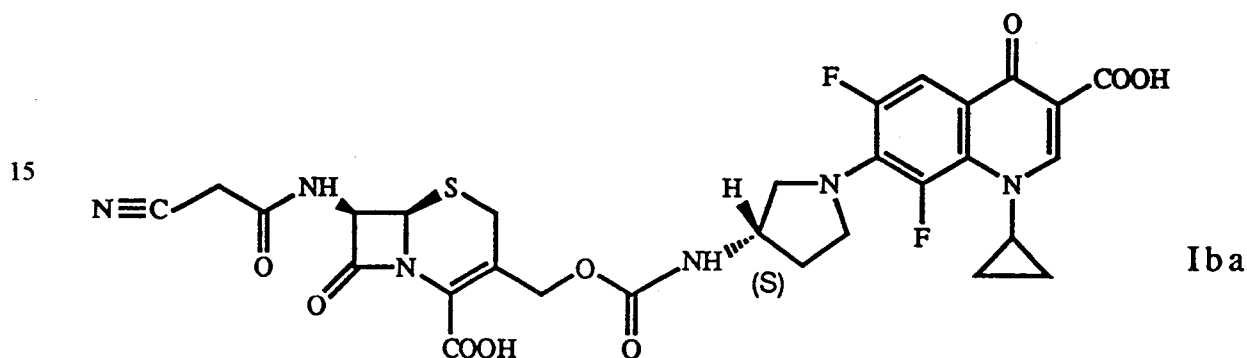


5

bei atitinkami lengvai hidrolizuojami, farmaciniu požiūriu priimtini esteriai ir šio junginio farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, junginys, turintis formulę Ib, bei jo esterių ir druskų hidratų.

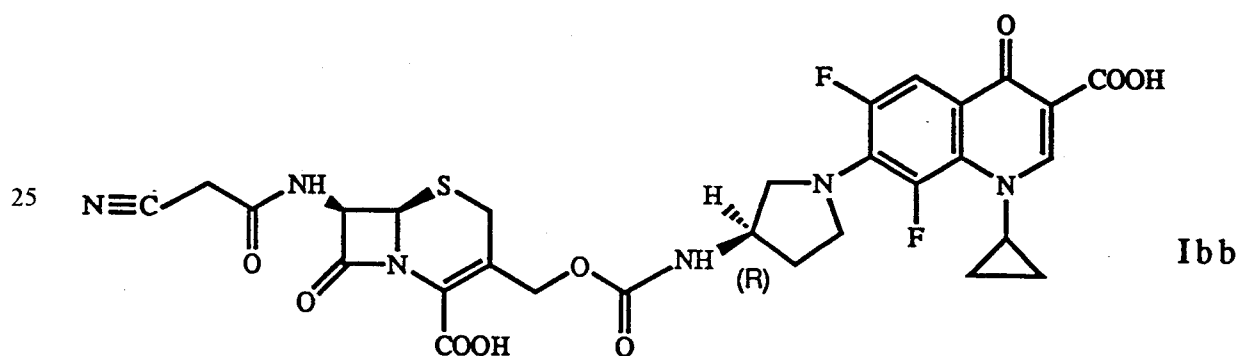
10

Ypač tinka S epimeras



20

ir R epimeras



30

bei atitinkami lengvai hidrolizuojami, farmaciniu požiūriu priimtini esteriai ir šių junginių farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, junginiai, turintys formulę Iba ir Ibb, bei jų esterių ir druskų hidratų. Labiausiai tinka S epimeras.

35

Aukščiau minėti junginiai, farmaciniu požiūriu priimtinos šių junginių druskos ir esteriai bei šių junginių hidratai gali būti naudojami žinduolių, pavyzdžiui, šunų, kačių, arklių ir pan. bei žmonių bakterinėms infekcijoms įveikti (tarp jų - 5 šlapimo takų ir kvėpavimo takų infekcijos). Šie junginiai aktyvūs prieš daugelį gram-neigiamų ir gram-teigiamų bakterijų.

Junginių, turinčių formulę I, aktyvumą in vitro apibūdina 10 minimali inhibavimo koncentracija (MIK), kuri matuojama $\mu\text{g/ml}$, naudojant Agaro (Mueller Hintgram-neigiamų ir gram-teigiamų) praskiedimo metodą (Agar Dilution Method) prieš įvairius gram-neigiamus ir gram-teigiamus mikroorganizmus (žr. Lent. 1).

165

Lentelė 1: Junginių, turinčių formulę I, MIK ($\mu\text{g/ml}$) aktyvumas *in vitro*

Organizmas		Formulė 1a	Formulė 1b	Formulė 1ba	Formulė 1bb
Gram-neigiami mikroorganizmai					
	<i>Escherichia coli</i> 257	0.0625	0.125	0.0313	0.125
5	<i>E. coli</i> TEM-1a	0.0625	0.125	0.0313	0.125
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.0625	0.0625	0.0313	0.0625
	<i>E. coli</i> 4	0.125	0.125	0.0313	0.125
	<i>E. coli</i> B	0.0313	0.0625	≤ 0.0156	0.0313
	<i>E. coli</i> 94	0.0625	0.125	0.0313	0.125
10	<i>E. coli</i> Leo HA2	≤ 0.0156	0.0156	≤ 0.0156	≤ 0.0156
	<i>E. coli</i> Leo HA2M4	≤ 0.0156	0.0313	≤ 0.0156	0.0313
	<i>E. coli</i> 1269B	0.0313	0.0625	≤ 0.0156	0.0625
	<i>E. coli</i> 1527E	≤ 0.0156	0.0625	≤ 0.0156	0.0625
	<i>E. coli</i> 1573E	0.0625	0.0625	≤ 0.0156	0.0625
15	<i>E. coli</i> 1894 E	0.0625	0.0625	≤ 0.0156	0.0625
	<i>E. coli</i> 2008 E	0.0313	0.0625	0.0313	0.0625
	<i>E. coli</i> HMS1	≤ 0.0156	0.0313	≤ 0.0156	0.0313
	<i>E. coli</i> 2721B	0.0313	0.0625	≤ 0.0156	0.0313
	<i>E. coli</i> 2722B	≤ 0.0156	≤ 0.0156	≤ 0.0156	≤ 0.0156
20	<i>E. coli</i> DC-0	2	1	0.5	2
	<i>E. coli</i> DC-2	0.25	0.25	0.0625	0.25
	<i>Citrobacter freundii</i> BS-16 ^a	0.0313	0.0625	≤ 0.0156	0.0313
	<i>Cit. freundii</i> EL-1408	0.25	0.25	0.125	0.5
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> A	0.25	0.25	0.0625	0.25
25	<i>K. pneumoniae</i> 369	0.5	0.25	0.125	0.5
	<i>K. oxytoca</i> 1082EN	0.0625	0.0625	≤ 0.0156	0.0625
	<i>Enterobacter cloacae</i> P99 ^a	≤ 0.0156	0.0313	≤ 0.0156	≤ 0.0156
	<i>Enter. cloacae</i> 4946	0.0625	0.125	0.0313	0.125
	<i>Enter. cloacae</i> 4192-2	0.0625	0.0625	≤ 0.0156	0.0313
30	<i>Enter. cloacae</i> 5699	0.125	0.25	0.0625	0.25
	<i>Serratia marcescens</i> SM ^a	0.5	0.25	0.125	0.25
	<i>Ser. sp.</i> 101	0.5	0.25	0.0625	0.125
	<i>Ser. marcescens</i> 1071	0.125	0.25	0.0313	0.125
	<i>Ser. marcescens</i> MA	16	4	4	8
35	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 6380 ^a	0.125	0.25	0.0625	0.125
	<i>Prot. mirabilis</i> 90	0.5	1	0.125	0.5
	<i>Prot. vulgaris</i> 1028 BC	0.0625	0.125	≤ 0.0156	0.0313

Gram-teigiami ir kitokie mikroorganizmai

SECRET

	Bacillus megaterium 164	0.125	0.0625	0.0313	0.0625
	Bacillus subtilis 558	0.0313	0.125	0.0313	0.0625
	Streptococcus pneumoniae 6303		0.125	0.0313	0.0625
	Str. pneumoniae N82-012-MC	0.0313	0.5	0.125	0.25
	Str. pneumoniae 6302		N.D.	0.0625	0.0625
5	Str. pyogenes 503-782	≤0.0156	0.0625	0.0313	0.0625
	Ent. faecalis ATCC 29212	4	2	0.5	2
	Ent. hirae ATCC 8043	2	2	0.5	1
	Mycobacterium phlei 78	0.125	0.25	0.0625	0.125
	Candida albicans 155	>128	>128	>128	>128

10

a = konstitutyvinis β -laktamazės producentas; b = atsparus meticilinui; N.D. - nenustatyta.

15

Norint įveikti žinduolių (ir žmonių, ir gyvūnų) bakterinę infekciją šio išradimo junginys gali būti skiriamas sergančiam žinduoliui dozėmis nuo 5 mg/kg/ per dieną iki maždaug 500 mg/kg/dieną, labiau tinka dozė nuo maždaug 10mg/kg/ per dieną iki 100 mg/kg/ per dieną, labiausiai tinkama dozė yra nuo maždaug 10mg/kg/dieną iki maždaug 55 mg/kg/dieną. Specialistai nesunkiai įvertina tinkamą terapiškai efektyvią dozę, kuri reikalinga norint įveikti žinduolių (ir žmonių, ir gyvūnų) bakterinę infekciją.

25

Skyrimo būdai, kurie buvo naudojami anksčiau penicilinui ir cefalosporinams įvesti į infekcijos vietą, tinka ir šio išradimo junginiams, taikant juos žinduoliams (žmonėms ir gyvūnams). Iliustracijos dėlei paminėtini parenteraliniai įvedimo metodai, pavyzdžiui, į veną, į raumenis, ir enteraliniai, pavyzdžiui, žvakutės.

30

Ivairiems skyrimo būdams gali būti naudojami atitinkami terapiniu požiūriu inertiški nešėjai bei kiti farmaciniai adjuvantai, gerai žinomi specialistams.

35

Tinkami nešėjai tirpaluose, kurie skirti injekcijoms į raumenis ir į veną, yra, pavyzdžiui, vanduo, alkoholiai, polioliai, glicerinas bei augaliniai aliejai. Tinkami nešėjai
5 žvakutėse yra, pavyzdžiui, natūralūs ir sukietinti aliejai, vašakai, riebalai, ir pusiau skysti arba skysti polioliai.

Standartiniai stabilizuojantys, konservuojantys, drėkinantys, emulguojantys, gerinantys konsistenciją agentai, druskos,
10 skirtos osmotinio slėgio pakeitimui, buferinės medžiagos, soliubilizatoriai ir antioksidantai, gerai žinomi specialistams, taip pat tinka kaip farmaciniai adjuvantai.

Lengvai hidrolizuojamų esterių pavyzdžiu gali būti junginiai,
15 turintys formulę I, kurių karboksigrupė arba grupės (pavyzdžiui, 2-karboksi grupė) yra lengvai hidrolizuojamo esterio formos. Šių, paprastai standartinių, esterių pavyzdžiai gali būti žemesnieji alkanoiloksialkilesteriai (pavyzdžiui, acetoksimetilo, pivaloiloksimetilo, 1-
20 acetoksietilo ir 1-pivaloiloksietilo esteris), žemesnieji alkoksikarboniloksialkilesteriai (pavyzdžiui, metoksikarboniloksimetilo, 1-etoksikarboniloksietilo, 1-izopropoksikarboniloksietilo esteris) laktonilo esteriai (pavyzdžiui, ftalidilo ir tioftalidilo esteris), žemesnieji
25 alkoksietilo esteriai (pavyzdžiui, metoksietilo esteris) ir žemesnieji alkanoilaminometilo esteriai (pavyzdžiui, acetamidmetilo esteris). Gali būti naudojami ir kiti esteriai (pavyzdžiui, benzilo ir cianmetilo esteriai). Terminai alkilas, alkoksi-, alkanoilas, ir alkanoiloksigrupė vartoja
30 tradicinėmis reikšmėmis, kurios gerai žinomos specialistams, kurių pavyzdžiai išvardinti aukščiau. „Žemesnysis“ reiškia anglį turinčias grupes, kuriose yra nuo vieno iki šešių anglies atomų.

108

Junginių, turinčių formulę I, druskų pavyzdžiai gali būti šarminių metalų druskos, tokios kaip natrio arba kalio druskos, amonio druska, žemės šarminių metalų druskos, tokios kaip kalcio druska, druskos su organinėmis bazėmis, tokios
 5 kaip druskos su aminais (pavyzdžiui, druskos su N-etilpiperidinu, prokainu, dibenzilaminu, N, N'-dibenziletilelندیaminu, alkilaminais arba dialkilaminais), taip pat druskos su amino rūgštimis, pavyzdžiui, druskos su argininu arba lizinu.

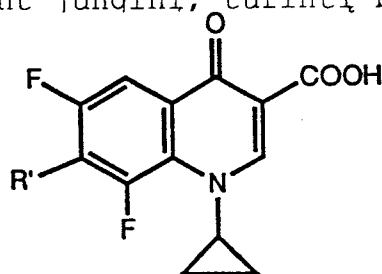
10

Junginys, turintis formulę I, bei jo druskos ir lengvai hidrolizuojami esteriai gali būti hidratuoti. Hidrataciją galima atlikti gamybos proceso metu arba ji gali vykti laipsniškai dėl pradinio bevandenio produkto higroskopinių
 15 savybių.

Pagal šią išradimą produktai gali būti pagaminti tokiais būdais:

a) acilinant junginį, turintį bendrą formulę

20



II

25 kai R' yra grupė, atitinkanti grupę R, turinčią nepakeistą amino grupę cefalosporino žiedo septintoje padėtyje, arba jo rūgštinę druską, arba

b) atitinkamai esterifikuojant karboksilinę rūgštį, turinčią
 30 formulę I (kai reikia pagaminti lengvai hidrolizuojamą, farmaciniu požiūriu priimtina junginį I), arba

c) paverčiant junginį, turintį formulę I farmaciniu požiūriu priimtina druska arba hidratu, arba šios druskos hidratu (kai
 35 reikia pagaminti junginio, turinčio formulę I, farmaciniu

120

požiūriu priimtinas druskas arba hidratas ir minėtų druskų hidratas).

Acilinimas pagal variantą a) šiame išradime gali būti atliktas
5 pagal specialistams gerai žinomus metodus. Pavyzdžiui, junginys, turintis formulę II, gali būti acilinamas su atitinkama laisva karboksiline rūgštimi arba jos druska, dalyvaujant bazei (šiuo atveju acilinama dalyvaujant tinkamam kondensavimo agentui ir junginys, turintis formulę II,
10 preliminariai paverčiamas lengvai hidrolizuojamu esteriu. Tinkami kondensacijos agentai galėtų būti šie: N, N'-dipakeisti karbodiimidai (pavyzdžiui, N, N'-dicikloheksilkarbodiimidas), kurie paprastai naudojami kartu su N-hidroksibenzotriazolu arba N-hidroksisukcinimidu, 2-
15 halopiridinio druskos, pavyzdžiui, 2-chlor-1-metilpiridinio chloridas, fosforo oksichloridas, tionilo chloridas ir oksalilo chloridas. Taip pat galima naudoti acilinančios karboksilinės rūgšties aktyvų darinį. Geri aktyvių darinių pavyzdžiai yra rūgščių chloranhidridai, anhidridai, mišrūs
20 anhidridai (pavyzdžiui, anhidridai su trifluoracto rūgštimi, benzolsulfonine rūgštimi, meztitensulfonine rūgštimi, p-toluolsulfonine rūgštimi ir p-chlorsulfonine rūgštimi) ir aktyvūs tiolių esteriai, pavyzdžiui, S-(2-benzotiazolil)tioesteriai. Kai naudojamas toks S-(2-
25 benzotiazolil)tioesteris, labiau tinka amino, turinčio formulę II, druska su rūgštimi, pavyzdžiui, toluolsulfonatas, metansulfonatas arba hidrochloridas.

Acilinimą labiau tinka vykdyti naudojant amino, turinčio
30 formulę I, tirpiklį, pavyzdžiui, N-metil-N-(trimetilsilil)trifluoracetamidą, trietilaminą, piridinui arba N-metilmorfoliną. Taip pat acilinimą galima vykdyti naudojant rūgštį surišantį agentą, ypač tinka natrio bikarbonatas, kali karbonatas, trietilaminas, piridinas arba N-metilmorfolinas.
35 Tinkami tirpikliai yra pavyzdžiui, cikliniai eteriai, tokie

171

kaip tetrahidrofuranas ir dioksanas, halogeninti žemesni angliavandeniliai, tokie kaip chloroformas ir metileno chloridas, dimetilformamidas, dimetilacetamidas, acetonitrilas, acetonas ir vanduo bei jų mišiniai. Reakcijos
5 temperatūra gali stipriai svyruoti ir paprastai yra tarp -50°C ir 50°C , labiau tinka temperatūra nuo maždaug -10°C iki 30°C .

Gaminant lengvai hidrolizuojamus karboksilinės rūgšties, turinčios formulę I, esterius pagal variantą b), karboksilinė
10 rūgštis paprastai reaguoja su atitinkamu halogenidu, ypač su jodidu, turinčiu esterinę grupę. Reakciją galima vykdyti dalyvaujant bazei, pavyzdžiui, šarminio metalo hidroksidui, šarminio metalo hidrokarbonatui arba organiniam aminui, pavyzdžiui, trietilaminui, 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-enui
15 (DBU) arba tetrametilguanidinui. Šią reakciją geriau vykdyti inertiškame tirpiklyje, tokiaime kaip dimetilacetamidas, heksametilfosforo rūgšties triamidas, dimetilsulfoksidas arba dimetilformamidas, kuris tinka geriausiai. Temperatūra paprastai yra nuo 0°C iki 40°C .

20

Junginio, turinčio formulę I, druskos ir hidratai bei atitinkami šių druskų hidratai pagal variantą c) gali būti gaminami žinomu būdu, pavyzdžiui, reaguojant karboksilinei rūgščiai, turinčiai formulę I, arba jos druskai su
25 pageidaujamos bazės ekvimoliariniu kiekiu, paprastai tirpiklyje, tokiaime kaip vanduo, arba organiniame tirpiklyje tokiaime kaip etanolis, metanolis, acetonas ir pan. Druska susidaro pridėjus atitinkamai organinę arba neorganinę rūgštį. Druskos susidarymo temperatūra nėra svarbi. Paprastai tai yra
30 kambario temperatūra, tačiau ji gali šiek tiek svyruoti į vieną ar kitą pusę, pavyzdžiui, nuo 0°C iki 50°C .

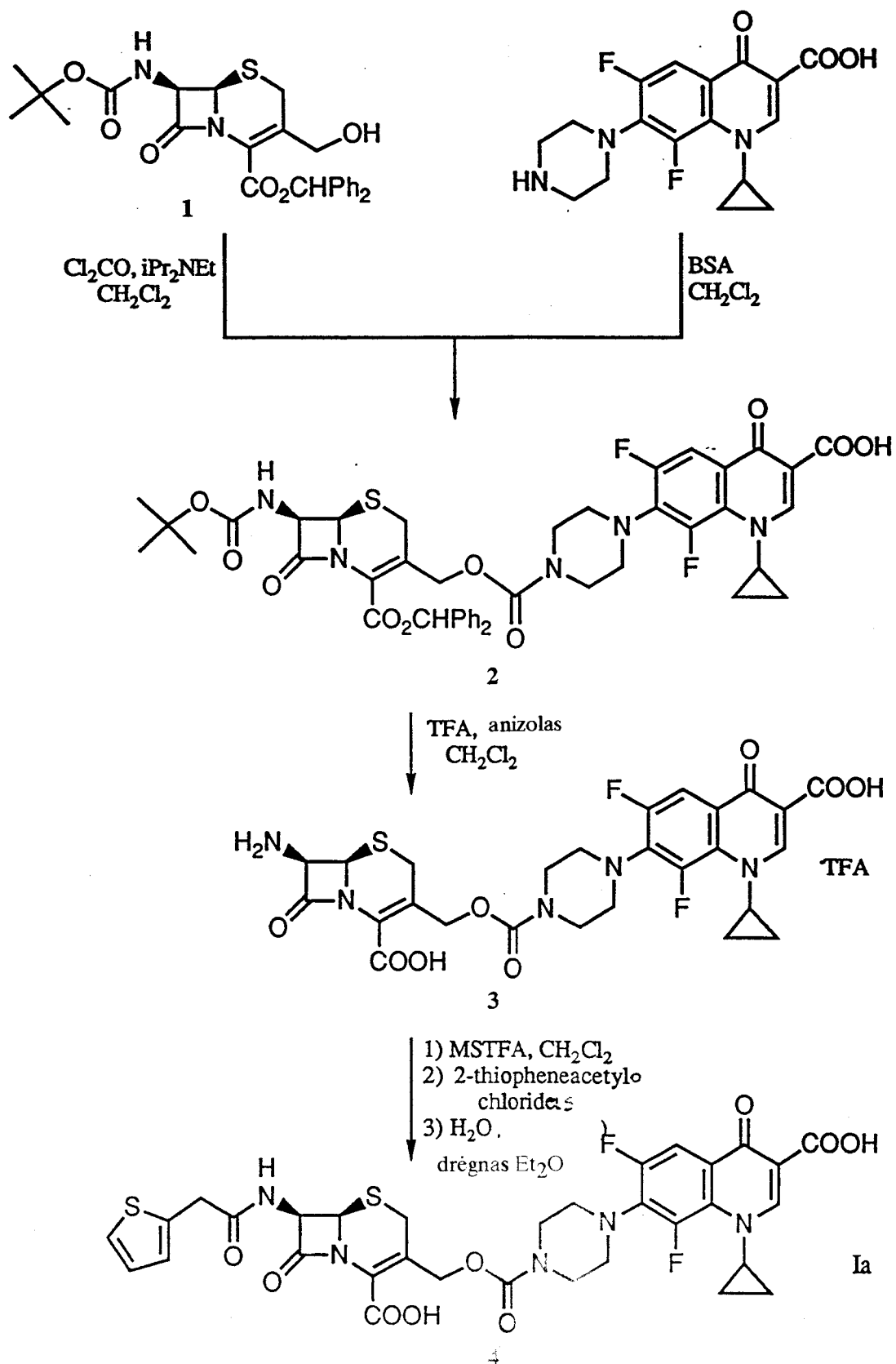
Hidratai paprastai susidaro automatiškai gamybos procese arba dėl pradinio bevandenio produkto higroskopinių savybių.
35 Siekiant pagaminti hidratą, bevandenis arba iš dalies

NR

bevandenis produktas (karboksilinė rūgštis, turinti formulę I, jos esteris arba jos druska) laikoma drėgname ore, esant, pavyzdžiui, $+10^{\circ}\text{C}$ - $+40^{\circ}\text{C}$.

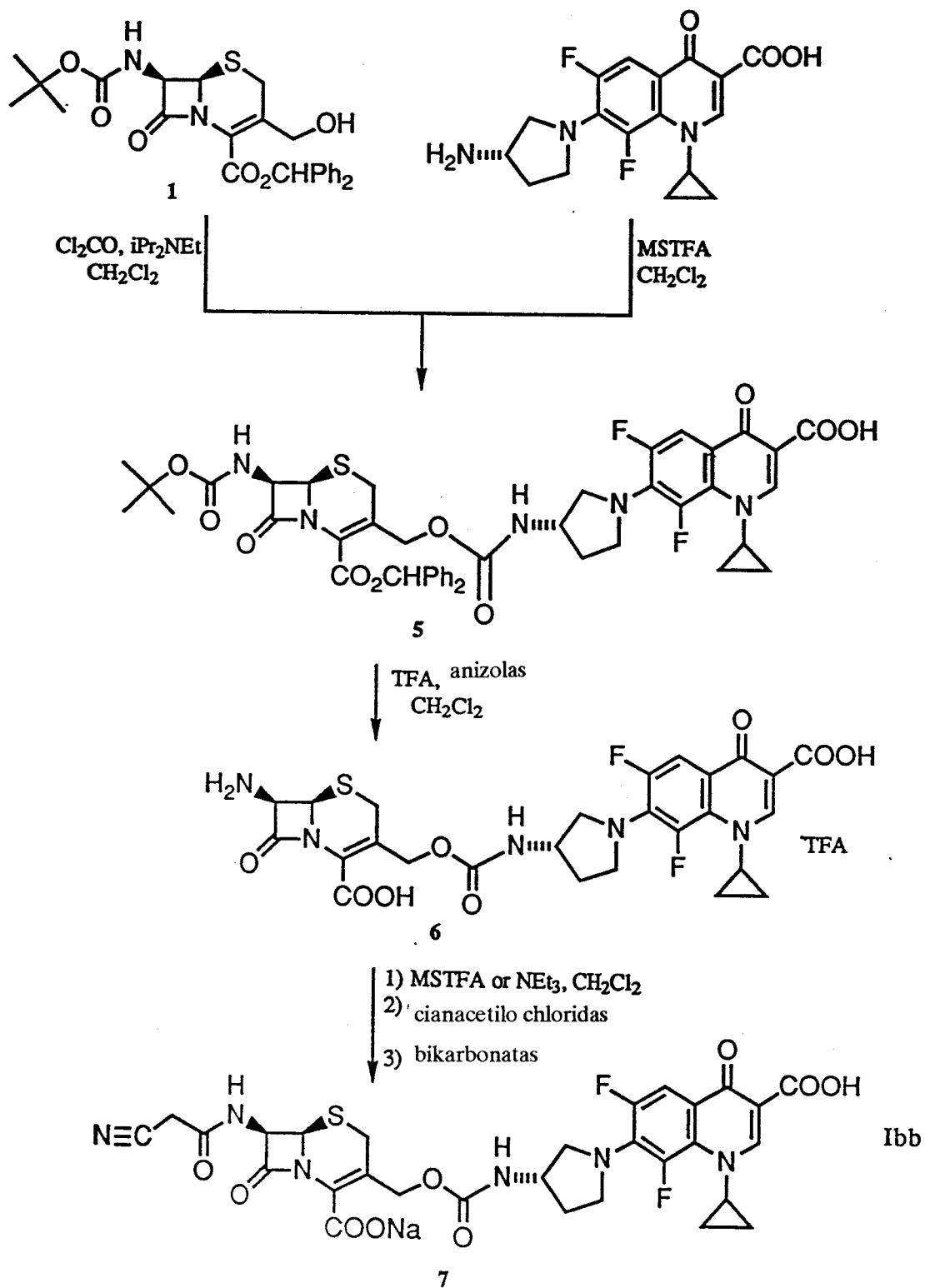
- 5 Žemiau pateiktos reakcijos schemos (I-IV), iliustruoja junginių, turinčių formulę I, gamybos procesą.

Reakcijos schema I



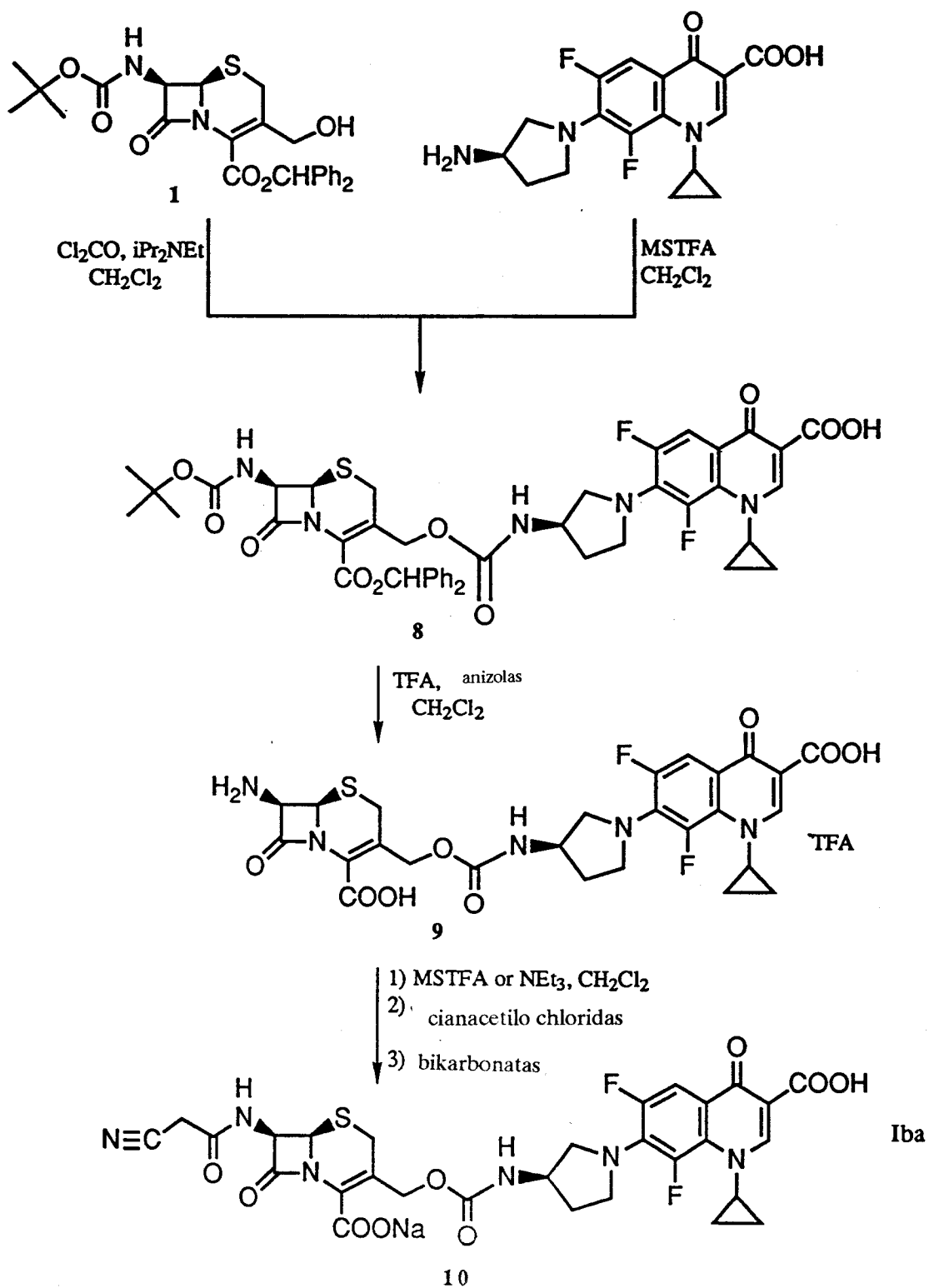
Reakcijos schema II

174



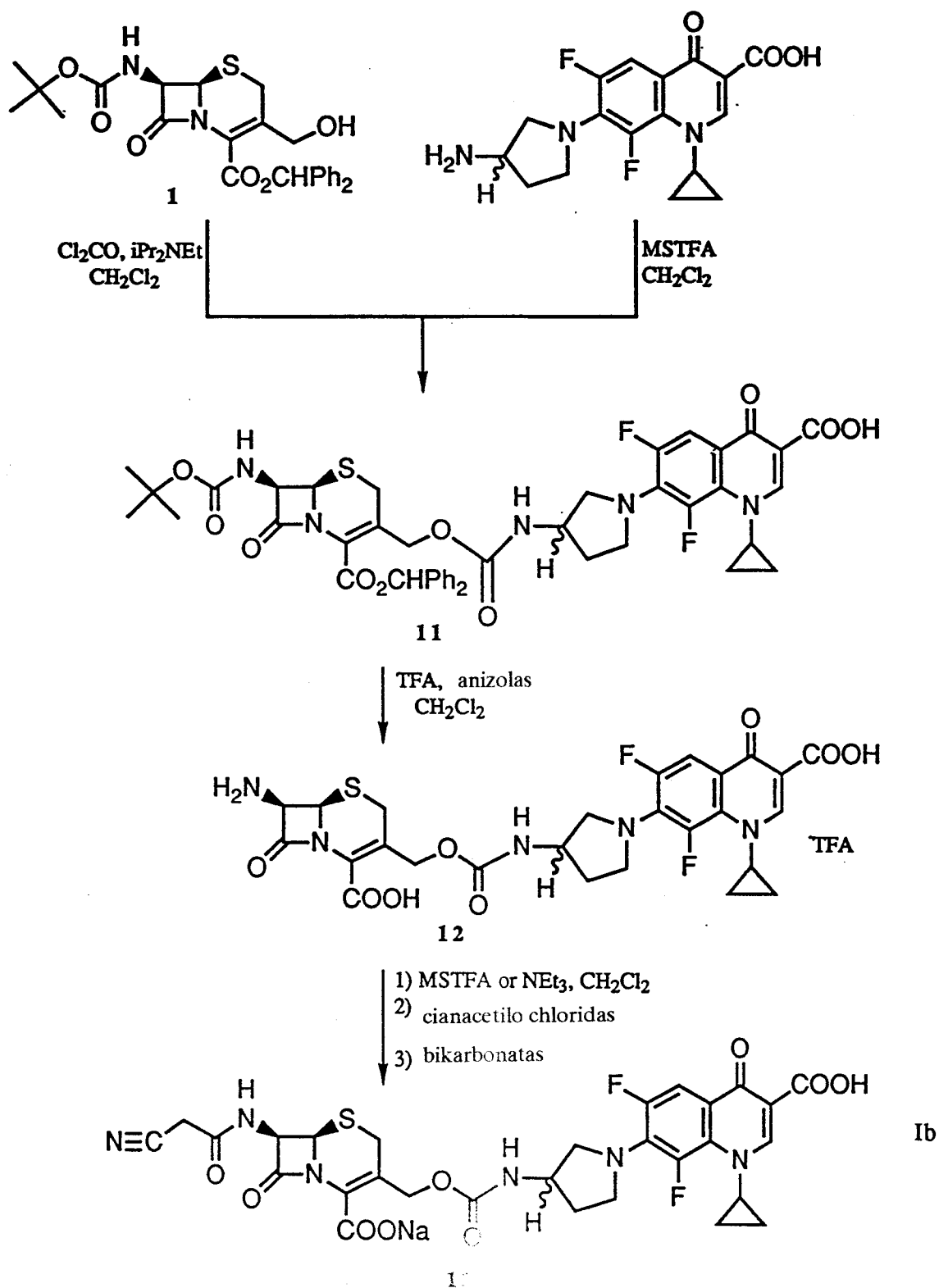
Reakcijos schema III

MST



Reakcijos schema IV

176



- Reakcijose naudojamos pradinės medžiagos yra žinomos ir gali būti susintetintos naudojantis žinomais būdais, o kai kurie reagentai yra komerciniai, pavyzdžiui, 7-cefalosporano rūgštis. Žr., pavyzdžiui, Gordon, E.M. and Sykes, R.B. in "5 Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics", Volume 1, Morin, R.B. and Gorman M. Editors; Academic Press: New York, 1982; Chapter 3 bei ten esančios nuorodos, ir Ponsdorf, R. J. et al. in "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics, Proceedings of the Third International 10 Symposium", Brown, A.G. and Roberts, S.M., Editors; Royal Society of Chemistry, Burlington House: London, 1985; Chapter 3 ir ten esančios nuorodos.

- Šio išradimo junginiai pademonstruoti toliau pateiktuose 15 pavyzdžiuose, tačiau tai neapriboja išradimo apimties. Temperatūra pateikta Celsijaus laipsniais, jei nenurodyta kitaip. Pavyzdžiuose minimas "sausas" metileno chloridas reiškia metileno chloridą, iš kurio distiliavimu virš kalcio hidrido pašalintas likutinis vanduo ir kuris laikomas virš 4Å 20 sietų.

Pavyzdys 1

- 25 [6R,7R] -1-Ciklopropil-7-[4-[[[7--[[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil] amino] -2- [(difenilmetoksi)karbonil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-3- il] metoksi] karbonil] -1-piperazinil] -6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-3-chinolinkarboksilinė rūgštis (2)

30

- 1-Ciklopropil--6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-7-(1-piperazinil)3- chinolinkarboksilinė rūgštis ($\bullet 4/5$ H₂O) (3.00 g, 8.24 mmol) suspenduojama sausame metileno chloride (CH₂Cl₂ 35 (170 ml), esant kambario temperatūrai, argono atmosferoje bei

078

saugant nuo drėgmės. Pridedama N,O-bis(trimetilsilil)acetamido (BSA) (4.70 ml, 18.9 mmol). Reakcijos mišinys nuskaidrėja, tampa homogeniškas ir beveik bespalvis. Mišinys maišomas kambario temperatūroje dar 2 valandas. 1-Ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-7-(1-piperazinil)3-chinolinkarboksilinės rūgšties sintezė aprašyta JAV patente 4,556,658.

Trigurklė apvaliadugnė kolba su dviem lašinamaisiais piltuvais prapučiama argonu siekiant užtikrinti sausą be deguonies atmosferą. Sausame atskirame inde sausame metileno chloride (150 ml) su 4A molekuliniais sietais ištirpinamas (6R-trans)-3-hidroksimetil-7-[[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil] amino]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0]okt-2-en-karboksilinės rūgšties difenilmetilesteris 1 (7.40 g, 14.6 mmol). Tirpalas filtruojamas siekiant pašalinti netirpias medžiagas ir sietus, po to supilamas į lašinamąjį piltuvą. Sausame atskirame inde sausame metileno chloride (150 ml) su 4Å molekuliniais sietais ištirpinamas N,N-diizopropiletilaminas (iPr₂NEt) (2.50 ml, 14.6 mmol) ir perpilamas į antrąjį lašinamąjį piltuvą. Į trigurklę kolbą maišant talpinamas fosgenas (Cl₂CO) (7.60 ml 1.93 M tirpalo toluole, 14.6 mmol), ištirpintas sausame metileno chloride (150 ml). Tuo pačiu metu į fosgeno tirpalą maždaug vienodu greičiu sulašinami cefemo ir amino tirpalai. Viskas sulašinama maždaug per 10 minučių (~15 ml/min). Sulašinus reakcijos mišinys dar maišomas 75 minutes kambario temperatūroje.

Toks nevalytas chlorformilintas cefemo tirpalas pernešamas į didelį lašinamąjį piltuvą ir sulašinamas į sililintą chinolon tirpalą, kurio paruošimas aprašytas aukščiau. Viskas sulašinama maždaug per 12 minučių (~40 ml/min). Sulašinus reakcijos mišinys dar maišomas 45 minutes kambario temperatūroje, susidaro kieta medžiaga, po to pridedamas papildomas BSA (1.0 ml, 4.0 mmol) kiekis. Maišoma dar 2

VHP

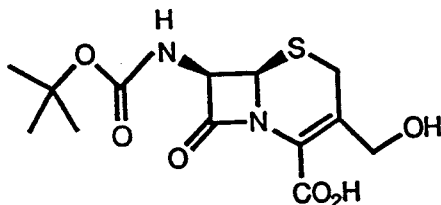
- valandas, po to pridedama trečia BSA porcija (4.00 ml, 16.1 mmol) ir maišoma dar 30 minučių. Po to tirpikliai pašalinami rotaciniu garintuvu. Pridedamas etilo acetatas (500 ml) ir tirpalas filtruojamas per Celito sluoksnį siekiant pašalinti
- 5 netirpias medžiagas. Celito sluoksnis rūpestingai perplaunamas etilo acetatu (3 x 100 ml). Filtratas ir praplovimui naudotas etilo acetatas sujungiami ir talpinami į dalijamąjį piltuvą. Organiniai ekstraktai plaunami pH 4.0 buferiu (2 x 150 ml). Sujungti vandeniniai sluoksniai
- 10 ekstrahuojami šviežiu etilo acetatu (1 x 100 ml). Sujungti organiniai ekstraktai plaunami sočiu druskos tirpalu (1 x 100 ml), džiovinami virš magnio sulfato ir tirpikliai pašalinami rotaciniu garintuvu. Liekana - geltona kieta medžiaga.
- 15 Ši medžiaga ištirpinama minimaliame kiekyje chloroformo, turinčio acetono pėdsakus, ir gryninama per silikagelio kolonėlę (25 cm x 2.5 cm (išorinis diametras)) naudojant gradientinę eliuciją. Eliucija chloroformu atskiria pašalinius cefemo produktus, po to eliucija chloroformo/metanolio mišiniu
- 20 9:1 priverčia produktą judėti kolonėle žemyn. Galutinė eliucija chloroformo/metanolio/ECMA mišiniu 6:1:6 (EtOAc:100/CHCl₃:92/MeOH:7/HOAc:1), pašalinus tirpiklius leidžia gauti švarų produktą (6.4 g, 89%).
- 25 (6R-trans)-3-hidroksimetil-7-[[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicitoklo[4.2.0] okt-2-en-karboksilinės rūgšties difenilmetilesteris 1 susintetintas pagal metodiką, pateiktą paraiškoje Europatentui gauti 335 297. Atitinkamos šios paraiškos dalys yra pateiktos žemiau.

180

Pavyzdys 1A

(6R-trans)-3-hidroksimetil-7-[[(1,1-dimetiletoksi)-
karbonil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-
5 karboksilinės rūgšties sintezė

10



Tirpalas, kuriame yra 19.2 g (0.48 mol) natrio hidroksido ir
240 ml vandens, maišomas ir šaldomas iki -5°C sauso ledo ir
15 acetono vonioje. Per kartą į tirpalą pridedama 54.4 g (0.20
mol) 7-aminocefalosporano rūgšties. Reakcijos temperatūra
palaikoma tarp -5°C ir 0°C, pakeliant arba nuleidžiant vonią,
kol baigiasi egzoterminė reakcija. Tada šalta vonia pakeičiama
ledo vonia ir maišoma dar 30 minučių esant 0-5°C. pH
20 koreguojama iki 9-9.5, pridedant maždaug 2 ml 6N druskos
rūgšties. Pridedama 700 ml dioksano, po to per kartą pridedama
87.5 g (0.40 mol) di-tret-butylkarbonato, ištirpinto 200 ml
dioksano. Pridedama natrio bikarbonato (33.6 g, 0.40 mol),
mišinys maišomas 70 valandų. Pripilama etilo acetato (750
25 ml), sluoksniai atskiriami ir organinė fazė ekstrahuojama
vandeniu (2 x 125 ml). Vandeninė fazė ir vandeniniai
ekstraktai sujungiami ir plaunami etilo acetatu (2 x 300 ml).
Po to vandeninis tirpalas sumaišomas su 750 ml etilo acetato
ir pridedama 80 ml 6N HCl kol pH tampa 2.5. Susidariusios
30 nuosėdos pašalinamos filtruojant per Hyflow sluoksnį.
Vandeninė fazė atskiriama ir ekstrahuojama 300 ml etilo
acetato. Organiniai ekstraktai sujungiami, plaunami 300 ml
vandens, džiovinami (Na₂SO₄) ir koncentruojami esant
sumažintam slėgiui iki maždaug 100 ml tūrio. Sumažėjus tūriui,
35 pradeda kristi kietos nuosėdos. Nuosėdos filtruojamos ir

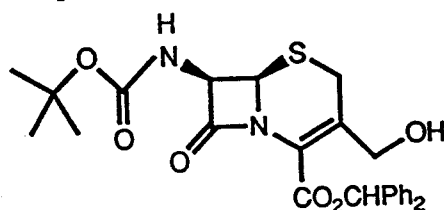
181

plaunamos eteriu. Produktas džiovinamas esant sumažintam slėgiui; gaunama 24.1 g (36%) pavadinime nurodyto junginio, kuris iš karto buvo naudojamas tolesniame pavyzdyje.

5 Pavyzdys 1B

(6R-trans)-3-hidroksimetil-7-[[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio (1) sintezė

10



- 15 Junginio iš Pavyzdžio 1A (hidroksirūgšties) suspensija (44.67 g; 0.135 mol) sausame THF (270 ml) maišoma mechanine maišykle. Sulašinamas difenildiazometano (32.51 g, 0.167 mol) tirpalas heksane (390 ml), mišinys energingai maišomas 20 valandų. Nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos heksanu ir džiovinamos esant sumažintam slėgiui. Gaunama 45.74 g (68.2%) pavadinime nurodyto junginio: ¹H BMR (Me₂SO-d₆) δ 1.41 (s, 9H), 3.59 (s, 2H), 4.22 (t, J=6Hz, 2H), 5.08 (d, J=5Hz), 5.51 (dd, J=5 ir 8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.26-7.51 (m, 10H), 8.03 (d, J=8Hz, 1H).

25

Pavyzdys 2

- (6R, 7R)-7-amino-3-[[[4-(3-karboksi-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-7-chinolil)-1-piperazinil] karbonil] oksil] -metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetato druska (3)

- 35 Produktas 2 iš Pavyzdžio 1 (6.40 g, 7.34 mmol) tirpinamas sausame metileno chloride argono atmosferoje ir šaldomas iki

182

- 0°C ledo vonioje. Pridedamas anizolas (1.76 ml, 16.1 mmol) bei trifluoracto rūgštis (40 ml). Reakcijos mišinys maišomas 30 minučių esant ~0°C, po to šaldymas nutraukiamas, reakcijos mišinys paliekamas atšilti ir maišomas kambario temperatūroje
- 5 4 valandas. Po to tirpikliai pašalinami rotaciniu garintuvu ir gaunama klampi alyva. Pridedama šviežio chloroformo (~100 ml), nugarinama rotaciniu garintuvu, gauta alyva ištrinama su etilo eteriu ir gaunama rusva kieta medžiaga, kuri nufiltruojam ir rūpestingai praplaunama šviežiu eteriu (4x).
- 10 Kieta medžiaga 3 džiovinama vakuume, gaunama 5.4 g, ~100%.

- Pavyzdys 3 (6R-trans)-3-hidroksimetil-7-[[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio (1) sintezė
- 15

- (6R, 7R)-3-[[[4-(3-karboksi-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-7-chinolil)-1-piperazinil] karbonil]oksi] -metil] -8-okso-7-[(2-tienilacetil)- amino] - 5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis (4)
- 20

- Produktas 3 iš Pavyzdžio 2 (5.4 g, 7.34 mmol) suspenduojamas sausame metileno chloride (270 ml) argono atmosferoje. Pridedamas N-metil-N-(trimetilsilil)trifluoracetamidas (MSTFA)
- 25 (7.8 ml, 42 mmol), susidaro skaidrus homogeniškas auksinės spalvos tirpalas. Po 40 minučių sulašinama 2-tiofenacetilo chloridas (1.35 ml, 11.0 mmol). Susidaro drumstas šviesiai rudas tirpalas, kuris maišomas dar 2 valandas. Reakcijos mišinys su rotaciniu garintuvu koncentruojamas iki 30 ml turi
- 30 ir ištrinamas su etilo eteriu. Gaunama rusva kieta medžiaga, kuri nufiltruojama ir rūpestingai perplaunama šviežiu eteriu (5x). Produktas 4 toliau džiovinamas vakuume (5.0 g, 93%). Mikrokristalinė medžiagos forma gaunama taip: produktas 4 (2 mg) suspenduojamas/tirpinamas acetone (5 ml, „reagent grade“
- 35 Pridedamas 1.0 N HCl tirpalas (2 ml) ir mišinys šaldomas

183

ledo ir acetono vonioje ($\sim 3^{\circ}\text{C}$). Gauta šviesiai geltona medžiaga filtruojama ir plaunama šaltu ($\sim 3^{\circ}\text{C}$) vandeniu ir po to šaltu acetonu. Gryninant atvirkštinės fazės chromatografijos būdu esant neutraliam arba švelniai šarminiam pH (natrio bikarbonatas arba pH 8.2 buferis/vandeninis acetonitrilas) gaunama labai gryna produkto 4 karboksilato mononatrio druska.

Pavyzdys 4

10

(6R-[3(S*), 6 α , 7 β])-1-ciklopropil-7-[3-[[[7-[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil] amino]-2-[(difenilmetoksi)-karbonil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-3-il] metil] oksil] oksil] karbonil] amino]-1-pirolidinil]-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-okso-3-chinolinkarboksilinė rūgštis (5)

(S)-7-(3-amino-1-pirolidinil)-1-ciklopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-okso-3-chinolinkarboksilinės rūgšties monohidrochloridas (3.39 g, 8.79 mmol) suspenduojama sausame inde su 250 ml sauso metileno chlorido esant kambario temperatūrai. Pridedamas N-metil-N-(trimetilsilil) trifluoracetamidas (MSTFA) (8.5 ml, 45,8 mmol) ir gautas skaidrus homogeniškas tirpalas maišomas 30 minučių.

(6R-trans)-3-hidroksimetil-7-[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil] amino]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio (1) (7.53 g, 15.2 mmol) tirpalas 250 ml sauso metileno chlorido maišomas argono atmosferoje virš 4A molekulinį sietų 30 minučių ir vamzdeliu perpilamas į lašinamąjį piltuvą. Šis ir N,N-diizopropiletilamino ($i\text{Pr}_2\text{NET}$) (2.6 ml, 15.2 mmol) tirpalas 250 ml sausame metileno chloride tuo pačiu metu lašinami į fosgeno tirpalą (7.9 ml 1.93 M tirpalo toluole, 15.2 mmol), kuris ištirpintas sausame metileno chloride (250 ml). Sulašinama per 12 minučių, po to maišoma dar 10 minučių esant

184

0-5°C. Tada baigiama šaldyti ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 45 minutes. Po to reakcijos mišinys koncentruojamas esant giliam vakuumui 20 minučių, reakcijos mišinys tirpikliui garuojant atšąla. Atšalęs tarpinio cefemo
 5 chlorformiato tirpalas sulašinamas per lašinamąją piltuvą į sililintą chinoloną, kurio sintezė aprašyta aukščiau, ir atšaldomas iki -0-5°C. Cefemo chlorformiato tirpalas sulašinamas per 11 minučių. Reakcijos mišinys maišomas dar 10
 10 minučių esant -0-5°C, po to mišinys nebešaldomas ir maišomas 3 valandas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys veikiamas buferio (pH 4, 45 ml) tirpalu, energingai maišant 15 minučių. Netirpi medžiaga nufiltruojama, o filtratas plaunamas buferio (pH 4) ir druskos tirpalo (3x125 ml) mišiniu 10:1, po to druskos tirpalu (1x125 ml). Organinė fazė džiovinama (Na₂SO₄)
 15 ir koncentruojama rotaciniu garintuvu iki mažo tūrio. Produkto išsodinimui pridedamas dietilo eteris ir mišinys šaldomas (-20°C) per naktį. Kieta medžiaga filtruojama, gaunama 4.38 g (57.1% nuo teorinės išeigos) pavadinime nurodyto junginio 5.

20 Pavyzdys 5

[6R-[3(S*), 6 α , 7 β]]-7-Amino-3-[[[[[1-(3-karboksi-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-7-chinolinil)-3-pirolidinil] amino] karbonil] oksil] metil]-8-okso-5-tia-1-
 25 azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetato druska (6)

Produkto 5 iš Pavyzdžio 4 (8.40 g, 9.63 mmol) tirpalas ir anizolas (2.5 ml, 23.0 mmol) metileno chloride (160 ml)
 30 atšaldomas iki 0°C argono atmosferoje. Į tirpalą per 24 minutes sulašinama šalta (0-5°C) trifluoracto rūgštis (TFA) (160 ml). Reakcijos mišinys maišomas esant 0-5°C 3 valandas 45 minutes, šaldymo vonia nuimama ir maišoma dar 15 minučių kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys koncentruojamas
 35 rotaciniu garintuvu, susidaro tamsiai raudona alyvos

185

konsistencijos derva. Pridedamas metileno chloridas ir mišinys vėl koncentruojamas. Į alyvingą dervą pripilama etilo eterio ir mišinys maišomas, medžiaga nuo kolbos sienelių nukrapštoma špateliu, kol tamsiai raudona alyvos

5 konsistencijos derva sukieta į kieta geltoną medžiagą. Kieta medžiaga filtruojama, plaunama eteriu ir džiovinama giliame vakuume. Gaunama 7.05 g (100%) pavadinime nurodyto junginio 6.

10 Pavyzdys 6

[6R-[3(S*), 6 α , 7 β]]-3-[[[[[1-(3-Karboksi-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-7-chinolinil)-3-pirolidinil] amino] karbonil] oksil] metil]-7-[(cianacetil) amino]-

15 8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druska (7)

Cianacetilo chloridas sintetinamas pridedant oksalilo chloridą (1.0 ml, 11.5 mmol) į cianacto rūgšties (0.98 g, 11.5 mmol) ir

20 dimetilformamido (15 μ l) suspensiją metileno chloride (25 ml) esant 0°C argono atmosferoje. Mišinys maišomas 5 minutes, po to šaldymo vonia nuimama ir maišoma kambario temperatūroje dar 2 valandas. Skaidrus tirpalas praskiedžiamas 10 ml metileno chlorido ir koncentruojamas giliame vakuume iki mažesnio nei

25 pradinis tūris. Į liekaną pripilama metileno chlorido (40 ml) kad cianacetilo chlorido tirpalo tūris būtų maždaug 60 ml.

Atskirame inde sausame metileno chloride (65 ml) suspenduojamas produktas 6 iš Pav. 5 (4.5 g, 6.25 mmol) ir

30 atšaldomas iki 0°C. Į suspensiją lašinamas trietilaminas (3.9 ml, 28.0 mmol) kol jis sureaguoja ir ištirpsta visa kieta medžiaga. (Kaip alternatyvą vietoje trietilamino galima panaudoti N-metil-N-trimetilsilil)trifluoracetamidą (MSTFA). Jei naudojamas MSTFA, nereikia rūgštinti HCl, kaip aprašyta

35 žemiau). Po to cianacetilo chloridas pridedamas per 11

186

- minučių į cefemą. Mišinys maišomas esant 0-5°C 80 minučių. Reakcijos mišinys koncentruojamas ir gauta alyvos konsistencijos derva ištirpinama pridedant pH 7.8 buferio ir sotaus natrio hidrokarbonato tirpalo mišinį; mišinio pH
- 5 palaikomas intervale 7.8-8.1. Drumstas tirpalas parūgštinamas iki pH 4 su 2N HCl. Kieta medžiaga nufiltruojama ir keletą kartų perplaunama vandeniu siekiant visiškai pašalinti trietilamino hidrochloridą. Kieta liekana ištirpinama buferio bikarbonato mišinyje ir pridedama acetonitrilo iki galutinės
- 10 ~5% pagal tūrį acetonitrilo koncentracijos tirpale. Neskaidrus tirpalas gryninamas chromatografiškai per C₁₈ silikagelio atvirkštinės fazės kolonėlę (kolonėlės dydis: 5.4 cm išorinis diametras x 15 cm). Produktas eliuojamas iš kolonėlės acetonitrilo/pH7.8 buferio gradientu (nuo 8 % iki
- 15 20% acetonitrilo). Švarios frakcijos, turinčios produktą, sujungiamos ir liofilizuojamos. (Kaip alternatyva, ši liofilizavimo operacija gali būti praleista ir frakcijos, turinčios produktą, nudruskinamos pašalinus acetonitrilą). Liofilizuota medžiaga ištirpinama ir „nudruskinama“ ant
- 20 trumpos C₁₈ silikagelio kolonėlės (kolonėlės dydis: 8.4 cm išorinis diametras x 5 cm). Kolonėlė perplaunama 3 l (12-14 kolonėlės tūrių) vandens ir produktas eliuojamas vandens /acetonitrilo mišiniu 3:1. Produktą turinčios frakcijos liofilizuojamos ir gaunama 1.75 g (41%) pavadinime nurodyto
- 25 junginio 7. Papildomas produkto kiekis (0.80 g, 18%) gautas toliau gryninant mažiau grynas frakcija (bendra išeiga - 59%)

Pavyzdys 7

30

- [6R-[3(R*), 6 α , 7 β]]-1-Ciklopropil-7-[3-[[[[[7-[[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil] amino] -2-[(difenilmetoksi)-karbonil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-3-il-]
- 35 dihidro-4-okso-3-chinolin-2-yl] karbonil] amino] -1-pirolidinil] -6,8-difluor-1,4-

187

- Pavadinime nurodytas junginys 8 susintetintas iš (R)-7-(3)-amino-1-pirolidinil)-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-3-chinolinkarboksilinės rūgšties pagal metodiką, nurodytą aukščiau pateiktame Pav. 4.

Pavyzdys 8

- [6R-[3(R*), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[[[[1-(3-karboksi-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-7-chinolinil)-3-pirolidinil] amino] karbonil] oksil] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetato druska (9)

- 15 Pavadinime nurodytas junginys 9 susintetintas iš 8 pagal metodiką, nurodytą aukščiau pateiktame Pav. 5.

Pavyzdys 9

- 20 [6R-[3(R*), 6 α , 7 β]] -3-[[[[1-(3-karboksi-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-7-chinolinil)-3-pirolidinil] amino] karbonil] oksil] metil] --7-[(cianacetil) amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druska (10)

- 25 Pavadinime nurodytas junginys 10 susintetintas iš 9 pagal metodiką, nurodytą aukščiau pateiktame Pav. 6.

Pavyzdys 10

- 30 [6R,7R)-1-Ciklopropil-7-[3-[[[[7-[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil] amino] -2-[(difenilmetoksi) karbonil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-3-il] metil] oksil] karbonil] amino] -1-[R,S]-pirolidinil] -6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-3-chinolinkarboksilinė rūgštis (11)

188

Pavadinime nurodytas junginys 11 susintetintas iš raceminės 7-(3-amino-1-pirolidinil)-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-3-chinolinkarboksilinės rūgšties 9 pagal metodiką, nurodytą aukščiau pateiktame Pav. 4.

Pavyzdys 11

10 [6R, 7R] -7-Amino-3-[[[[[1-(3-karboksi-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-7-chinolinil)-3-[R,S] -pirolidinil] amino] karbonil] oksil] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetato druska (12)

15

Pavadinime nurodytas junginys 12 susintetintas iš 11 pagal metodiką, nurodytą aukščiau pateiktame Pav. 5.

20 Pavyzdys 12

[6R, 7R] -3-[[[[[1-(3-karboksi-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-7-chinolinil)-3-[R,S] -pirolidinil] amino] karbonil] oksil] metil] -7-[(cianacetil) amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druska (13)

25

Pavadinime nurodytas junginys 13 susintetintas iš 12 pagal metodiką, nurodytą aukščiau pateiktame Pav. 6.

30

Chinolonai, naudojami pavyzdžiuose 4,7 ir 10 sintetinami taip

(S)-7-(3-amino-1-pirolidinil)-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-3-chinolinkarboksilinė rūgštis sintetinama reaguojant 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-okso-3-

35

188

chinolonkarboksilinei rūgščiai su (S)-3-(acetilamino)-1-pirolidinu šildant piridine ir veikiant HCl. 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-okso-3-chinolinkarboksilinė rūgštis susintetinta pagal metodiką, pateiktą JAV patente
5 4,655,079.

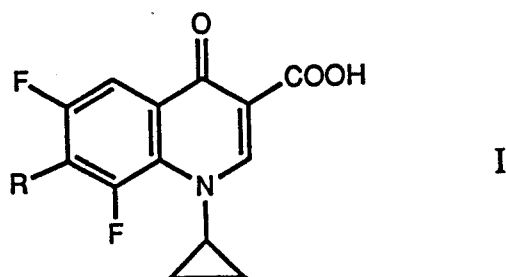
(R)-7-(3-amino-1-pirolidinil)-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-3-chinolinkarboksilinė rūgštis sintetinama reaguojant 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-okso-3-
10 chinolinkarboksilinei rūgščiai su (R)-3-(acetilamino)-1-pirolidinu šildant piridine ir veikiant HCl.

Raceminė 7-(3-amino-1-pirolidinil)-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidroksi-4-okso-3-chinolinkarboksilinė rūgštis
15 sintetinama reaguojant 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-okso-3-chinolinkarboksilinei rūgščiai, 3-[(tret-butoksikarbonil)-amino] pirolidinui ir trietilaminui acetonitrile. Susidaranti 7-[3-(tret-butoksikarbonil)-amino] -1-pirolidinil] -1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-okso-3-
20 chinolinkarboksilinė rūgštis suspenduojama 6M HCl ir acto rūgštyje ir šildoma iki 60°C 4 valandas, po to maišoma per naktį kambario temperatūroje (apie 21°C). Tirpalas filtruojamas ir koncentruojamas, liekana ištrinama etanolio-eterio mišinyje (1:1) ir kieta medžiaga plaunama eteriu.
25 Gaunamas aukščiau minėtas chinolonas.

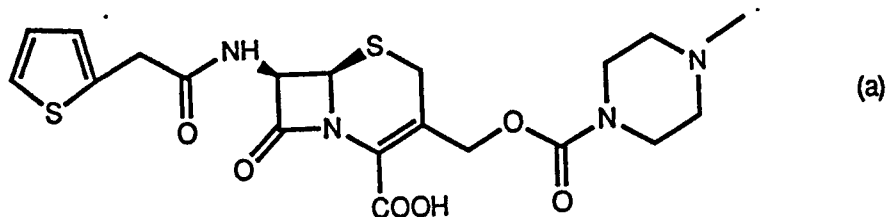
186

Išradimo apibrėžtis

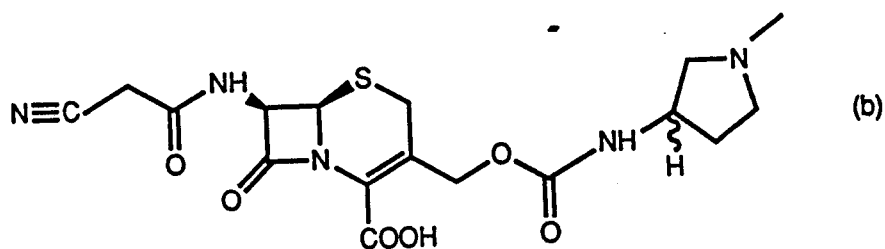
1. Cefalosporino dariniai, turintys bendrą formulę



kai R yra viena iš grupių

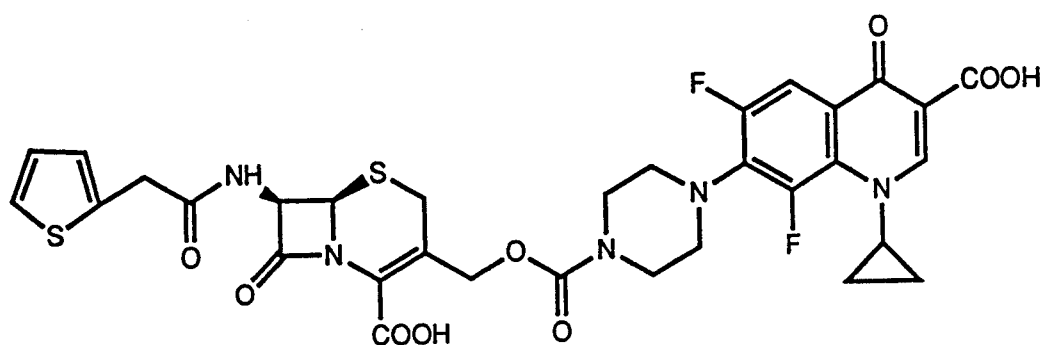


ir



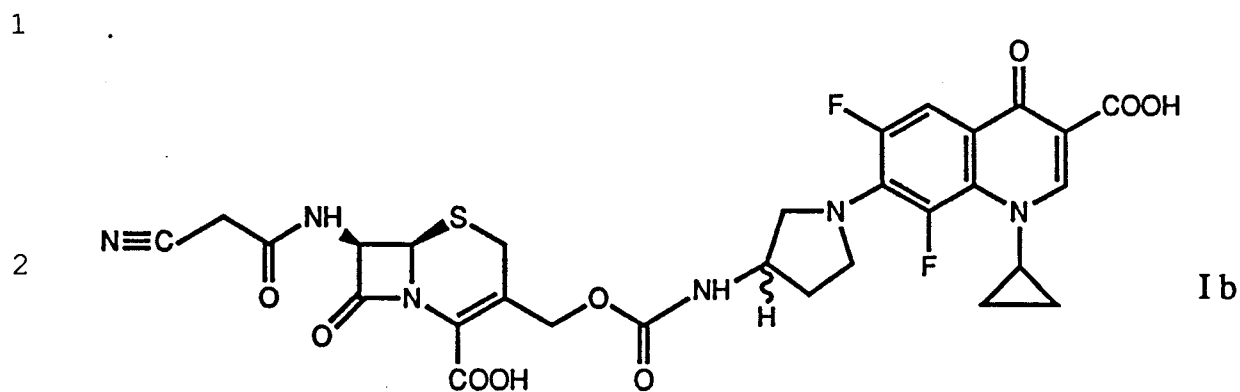
ir atitinkami lengvai hidrolizuojami, farmaciniu požiūriu priimtini esteriai bei šių junginių farmaciniu požiūriu priimtinos druskos ir junginiai, turintys formulę I, bei jų esterių ir druskų hidratų.

2. Junginys pagal p. 1, turintis formulę



1 ir atitinkami lengvai hidrolizuojami, farmaciniu požiūriu
priimtini esteriai bei šio junginio farmaciniu požiūriu
priimtinos druskos ir junginiai, turintys formulę Ia, bei jų
esterių ir druskų hidratai.

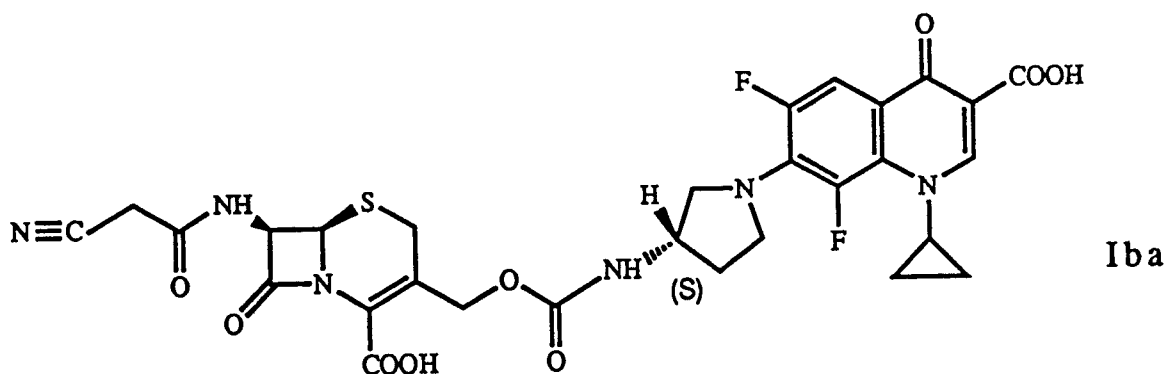
3. Junginys pagal p. 1, turintis formulę



2 ir atitinkami lengvai hidrolizuojami, farmaciniu požiūriu
priimtini esteriai bei šio junginio farmaciniu požiūriu
priimtinos druskos ir junginiai, turintys formulę Ib, bei jų
esterių ir druskų hidratai.

118

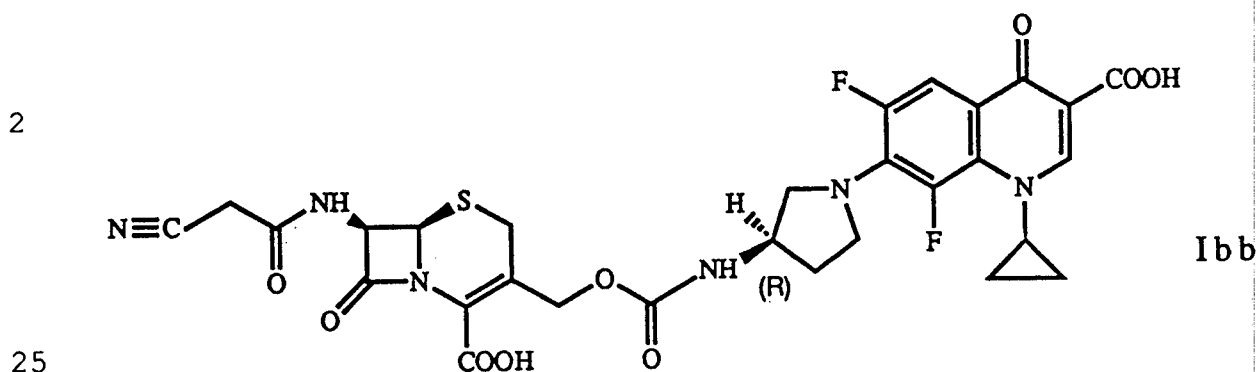
4. Junginys pagal p. 1, turintis formulę



1

ir atitinkami lengvai hidrolizuojami, farmaciniu požiūriu
priimtini esteriai bei šio junginio farmaciniu požiūriu
priimtinos druskos ir junginiai, turintys formulę Iba, bei jų
1 esterių ir druskų hidratai.

5. Junginys pagal p. 1, turintis formulę



25

ir atitinkami lengvai hidrolizuojami, farmaciniu požiūriu
priimtini esteriai bei šio junginio farmaciniu požiūriu
priimtinos druskos ir junginiai, turintys formulę Ibb, bei jų
3 esterių ir druskų hidratai.

6. Junginiai pagal bet kurią iš p. 1-5, skirti naudoti kaip
medžiagos, pasižyminčios terapiniu veikimu.

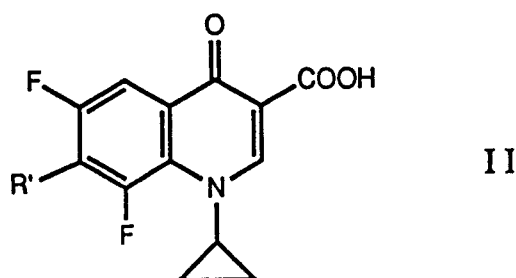
7. Junginiai pagal bet kuri iš p. 1-5, skirti naudoti kaip medžiagos, pasižyminčios antibiotikų aktyvumu.

8. Junginių pagal p. 1-15 gamybos būdas, apimantis:

5

a) junginio, turinčio formulę

10



15 acilinimą, kai R' yra grupė, atitinkanti R su nepakeista amino grupe cefalosporino žiedo 7-oje padėtyje, arba jo druska, sudaryta su rūgštimi, arba

20 b) karboksilinės rūgšties, turinčios formulę 1, atitinkamas esterifikavimas, siekiant pagaminti lengvai hidrolizuojamą farmaciniu požiūriu priimtina junginio, turinčio formulę 1, esterį,

25 c) junginio, turinčio formulę 1, pavertimas į farmaciniu požiūriu priimtina druską arba hidratą, arba į šios druskos hidratą, siekiant pagaminti farmaciniu požiūriu priimtinas junginio 1 druskas ir hidratų.

30 9. Vaistas, kurio sudėtyje yra terapiniu požiūriu inertiškas nešėjas ir veiklioji medžiaga, pasižymintis tuo, kad veiklioji medžiaga yra junginys pagal bet kuri iš p. 1-5.

10. Vaistas, turintis antibiotinį aktyvumą, kurio sudėtyje yra terapiniu požiūriu inertiškas nešėjas ir veiklioji

200

medžiaga, pasižymintis tuo, kad veiklioji medžiaga yra junginys pagal bet kurią iš p. 1-5.