

(19)



(10) **LT 4193 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

-
- (11) Patento numeris: **4193** (51) Int. Cl.⁶: **C07D 501/59**
A61K 31/545
- (21) Paraiškos numeris: **96-154**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1996 10 31**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 03 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **1997 07 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US95/03976**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 03 29**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1996 10 31**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **222262, 1994 04 01, US**
369798, 1995 01 06, US
- (72) Išradėjas:
Burton G. Christensen, US
In-Seop Cho, US
Tomasz W. Glinka, US
Scott J. Hecker, US
Ving J. Lee, US
Zhijia J. Zhang, US
- (73) Patento savininkas:
MICROCIDE PHARMACEUTICALS, INC., 850 Maude Avenue,
Mountainview, CA 94043, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT
-

(54) Pavadinimas:
Cefalosporino antibiotikai

(57) Referatas:

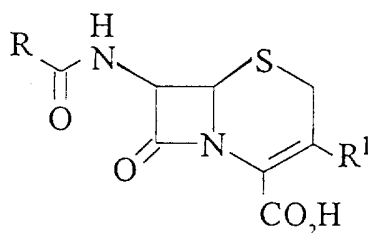
Šis išradimas yra skirtas naujiems cefalosporininiams antibiotikams, būtent naujoms (7R)-7-(acilamino)-3-(arilitio)-3-cefem-4-karboksirūgštims ir jų farmakologiškai tinkamoms druskoms, bei provaistams ir jų panaudojimui, o taip pat farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina šie junginiai. Naujieji junginiai pasižymi

antibiotiniu aktyvumu prieš platų organizmų spektrą, įskaitant organizmus, kurie yra atsparūs beta-laktaminiams antibiotikams. Aprašomi šių junginių gavimo būdai.

Ši paraiška dalinai yra tęsinys JAV paraiškos ser. Nr. 08/369798, užregistruotos 1995 m. sausio 6 d., kuri dalinai yra tęsinys JAV paraiškos ser. Nr. 08/222262, užregistruotos 1994 m. balandžio 1d.; pilnos abi šios paraiškos pridedamos prie šios paraiškos kaip literatūros šaltiniai, įskaitant visus brėžinius.

Šis išradimas susijęs su cefalosporininiais antibiotikais. Tiksliau, šis išradimas apima naujas (7R)-7-(acilamino)-3-(ariltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis ir jų farmakologiškai tinkamas druskas, bei provaistus, jų gavimo būdus ir panaudojimą. Šie junginiai pasižymi antibiotiniu aktyvumu prieš platų organizmų spektrą, įskaitant organizmus, kurie yra atsparūs β -laktaminiams antibiotikams.

Per pastaruosius tris dešimtmečius atsirado daugybė antibiotikų, skirtų klinikiniam vartojimui. Viena antibiotikų klasė, kuri labai smarkiai augo, yra cefalosporinai (žr. žemiau). Nuo 1965 m. daugiau nei 70 tokių antibiotikų buvo skirta žinduolių klinikiniam bakterinių infekcijų gydymui. Cefalosporinų biologinis aktyvumas apsprendžiamas tuo, kad jie inhibuoja bakterinę peptidoglikano biosintezę, ir šie junginiai yra ypatingai efektyvūs gydant įvairiausias bakterines infekcijas. Cefalosporinai, kurie turi antibakterinį aktyvumą, aprašyti JAV patente Nr.3992377 ir JAV patente Nr.4256739.



(I)

Deja, platus ir netvarkingas šių antibiotikų naudojimas atvedė prie to, kad labai greitai padidėjo skaičius bakterijų štamų, kurie yra atsparūs šioms junginiams. Daug svarbiau, kad šis atsparumas pasireiškė tarp kliniškai svarbių mikroorganizmų, ir grasino apriboti dabar esančių cefalosporininių antibiotikų panaudojimą. Ypatingai

atsparūs štamai buvo *Salmonella*, *S. pneumoniae*, *Enterobacteriae* ir *Pseudomonas*, kurie gali panaikinti daugumą laimėjimų, pasiektų mažinant mirtingumą ir patologijas, atsirandančias dėl bakterinių infekcijų.

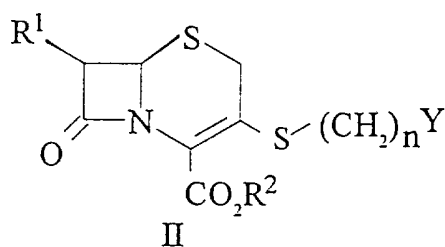
Bakterijų pasipriešinimas cefalosporinams vyksta trimis skirtingais keliais: a) β -laktamazių, galinčių inaktyvuoti cefalosporino β -laktamo žiedą, susidarymas; b) cefalosporino įsiskverbimo į bakteriją sumažėjimas, atsiradęs dėl bakterijų ląstelių sienelių sudėties pakitimų; ir c) blogas prisijungimas prie peniciliną rišančių baltymų (PBP). Pastarasis kelias yra ypatingai svarbus, nes β -laktamų prisijungimas prie PBP yra svarbiausias faktorius, inhibuojantis bakterijų ląstelių sienelių biosintezę. Kai kurios gram-teigiamos bakterijos, pavyzdžiui, meticilinui atspari *Staphylococcus aureus* ("MRSA") ir *enterococci* yra labai atsparios β -laktaminiams antibiotikams. MRSA atsparumas atsiranda dėl to, kad yra daug neįprasto PBP (PBP2a), kuris yra nejautrus, arba blogai prisijungia prie β -laktaminių antibiotikų. Buvo parodyta, kad β -laktaminių antibiotikų aktyvumas prieš PBP2a turinčius organizmus gerai koreliuoja su antibiotiko sugebėjimu susiršti su PBP2a. Dabartiniu metu MRSA bakteremijos gydymui naudojami glikopeptidai vankomicinas ir teikoplaninas. Buvo aprašyta, kad chinoloninės antibakterinės medžiagos ir kai kurie karbapenemai, tokie kaip imipenemas, yra aktyvios prieš keletą MRSA štamų, bet jų panaudojimas yra ribotas dėl atsirandančio MRSA štamų rezistentiškumo.

Eksperimentiniai junginiai, kurie galėtų būti naudingi kaip anti-MRSA arba anti-enterokokiniai baktericidai, yra glicilciklinai (žr., pvz., P.-E. Sum *et al.*, *J. Med. Chem.*, 37 (1994)), FK-037 (žr., pvz., H. Ohki *et al.*, *J. Antibiotics*, 46, 359-361 (1993)), RP-59500 (žr., pvz., S.K. Spangler *et al.*, *Antimicro. Agents Chemother.*, 36, 856-9 (1992)), everninomicino kompleksas (žr., pvz., W.E. Sanders *et al.*, *Antimicro. Agents Chemother.*, 6, 232-8 (1974)), 2-(biaril)karbapenemai (žr., pvz., JAV patentas Nr. 5025006), 3-(benzotiazoliltio)cefemai (žr., pvz., R.J. Ternansky *et al.*, *J. Med. Chem.*, 36, 1971 (1993) ir JAV patentas Nr. 5077287) ir arbekacinas (S. Kondo *et al.*, *J. Antibiotics*, 46, 531 (1993)).

Šis išradimas apima junginius ir kompozicijas, skirtas gydyti žinduolių infekcijas, kurias sukelia bakterijos, rezistentiškos β -laktaminiams antibiotikams.

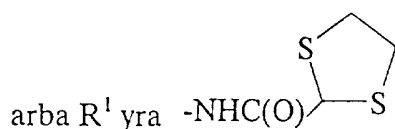
Vienu aspektu šis išradimas susijęs su (7R)-7(acilamino)-3(ariltio)-3-cefem-4-karboksirūgties cefalosporininiu antibiotiku, kuris turi antibiotinį aktyvumą prieš organizmą, atsparų β -laktaminiam antibiotikui. Tokių klasių junginių, turinčių šį aktyvumą, pavyzdžiai aprašyti žemiau, ir pateikti duomenys, rodantys tokių junginių efektyvumą *in vitro* ir *in vivo*. Tokių junginių minimali inhibitorinė koncentracija (MIC) yra mažesnė nei 50 %, geriau - mažesnė nei 10 %, ir geriausia - mažesnė nei 1 % cefotaksimo MIC atspariems β -laktamams organizmams, tokiems kaip nurodyta 1 lentelėje, teikiant pirmenybę β -laktamams atspariems stafilokokiniams arba enterokokiniams organizmams. Kiti tinkami junginiai apsaugo arba sumažina mirtingumą pelių, infekuotų β -laktamams atspariais organizmais, daugiau nei vankomicinas arba cefotaksinas.

Vienas išradimo realizavimo variantas apima cefalosporininius junginius, kurių struktūrinė formulė II:



kurioje

R^1 yra $-NHC(O)ZR^3$ arba $-NR^4R^5$, kur Z yra $-CH_2(X)_m-$, $-C(NOR^6)-$, $-CH(OR^7)-$, $-C(CHCO_2R^8)-$ arba $-CH(NR^9R^{10})-$, X yra O arba S, ir m yra 0 arba 1;



R^2 yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, heterociklas, aralkilas, heteroaralkilas arba trialkilsililas;

R^3 gali būti cianogrupė, alkilas, arilas, heterociklas ir heteroaralkilas;

R^{4-7} gali būti, nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis, alkilas, arilas ir acilas;

R^8 gali būti pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas ir arilas;

R^9 ir R^{10} yra pasirinkti, nepriklausomai vienas nuo kito, iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas, acilas ir heterociklilkarbonilas;

n yra 0 arba 1; ir

Y yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš arilo ir heterotriciklo; ir jų farmaciškai priimtinas druskas bei provaistus.

Tačiau, kai n yra 0 ir R^1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš fenilacetamido, feniltioacetamido, feniloksiacetamido, D- α -aminofenilacetamido, tienilacetamido ir D-mandeloilamido, Y nėra fenilas, turintis pakaitus, tokius kaip C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksilas arba halogenas, išskyrus 2-bromą ir 2-jodą. Be to, kai n yra 1, Y nėra fenilas, kai R^3 yra 4-(2-amino)tiazolilas, ir Z yra $-C(NOCH_2CO_2H)-$.

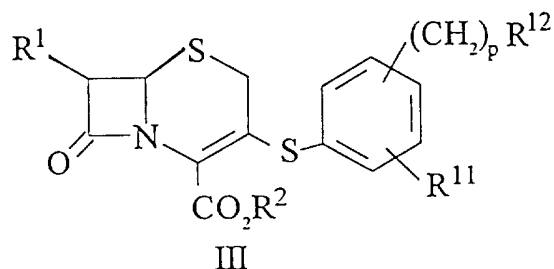
Tinkamiausi junginiai apima tokius junginius, kuriuose R^3 yra fenilas, R^2 yra vandenilis, n yra 0 ir Y yra 2-jod- arba 2-brom-pakeistas fenilas. Kitas tinkamas realizavimo variantas yra toks, kuriame R^3 , R^2 ir n yra tokie, kaip tik ką nurodyta, o Y yra dibenzfuranilas. Kitas tinkamas junginys yra toks, kuriame Y yra 2-bifenilas.

Kituose realizavimo variantuose aukščiau aprašyti junginiai turi tokius pakaitus fenilo grupėje: orto-cianą, tienilą (arba pakeistą tienilą), hidroksimetilą, trifluormetilą, metiltiogrūpę, pakeistą furanilą, nitrogrupę ir formilą. Kituose tinkamiausiuose realizavimo variantuose aukščiau aprašyti junginiai turi žiedus, tokius kaip nurodyta 54-57 junginiuose.

Dar kitame realizavimo variante šis išradimas apima kompozicijas, kuriose yra junginio, kurio formulė II, toks kiekis, kuris yra efektyvus, gydant žinduolių bakterines infekcijas, atsirandančias dėl β -laktaminiams antibiotikams rezistentiškų bakterijų.

Dar vienas šio išradimo realizavimo variantas apima minėtų junginių panaudojimą žinduolių infekcijų, atsirandančių dėl β -laktaminiams antibiotikams rezistentiškų bakterijų, gydymui, skiriant tokiam žinduoliui junginio, kurio formulė II, terapškai efektyvų kiekį.

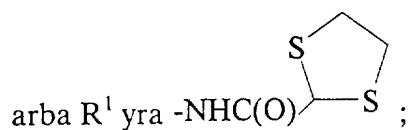
Kitu aspektu, šiame išradime siūlomi junginiai, turintys formulę:



kurioje

R^1 yra $-NHC(O)ZR^3$ arba $-NR^4R^5$, kur Z yra $-CH_2(X)_m-$, $-C(NOR^6)-$,

$-\text{CH}(\text{OR}^7)-$, $-\text{C}(\text{CHCO}_2\text{R}^8)-$ arba $-\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})-$, X yra O arba S, ir m yra 0 arba 1;



R^2 yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, heterociklas, aralkilas, heteroaralkilas arba trialkilsililas;

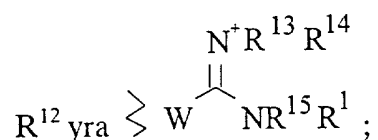
R^3 gali būti cianogrupė, alkilas, arilas, heterociklas ir heteroaralkilas;

R^{4-7} gali būti, nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis, alkilas, arilas ir acilas;

R^8 gali būti pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas ir arilas;

R^9 ir R^{10} yra pasirinkti, nepriklausomai vienas nuo kito, iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas, acilas ir heterociklilkarbonilas;

R^{11} yra H arba halogenas;



kur $\text{W} = \text{S}, \text{NH}$ arba CH_2 , ir $\text{R}^{13}-\text{R}^{16}$ yra H, alkilas, cikloalkilas, acilas, hidroksilas, aminogrupė, amidinogrupė arba fosforilas, ir kartu paimti gali sudaryti 5- arba 6-narį žiedą;

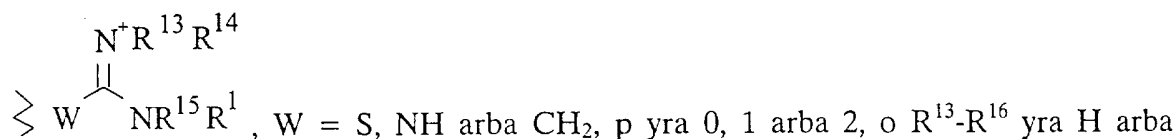
arba R^{12} yra $\text{S}-\text{R}^{17}$,

kur R^{17} yra alkilas, cikloalkilas arba 5- ar 6-naris heterociklinis žiedas, turintis 0-4 azoto atomus, 0-1 deguonies atomą ir 0-1 sieros atomą, ir kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip alkilas, hidroksilas, alkoksilas, aminogrupė, hidroksimetilas, aminometilas arba mono- arba dialkilaminometilas;

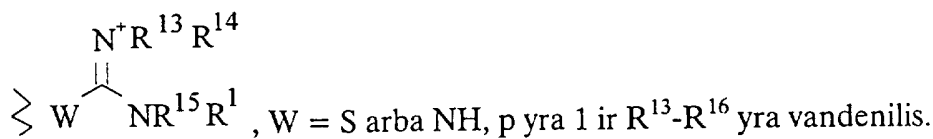
ir p yra 0, 1 arba 2;

ir jų farmakologiškai tinkamos druskos bei provaistai.

Tinkamais junginiais yra tokie, kuriuose R^{11} yra vandenilis, R^{12} yra



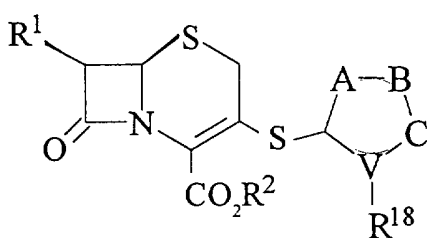
žemesnysis alkilas. Ypatingai tinkami yra junginiai, kuriuose R^{11} yra vandenilis, R^{12} yra



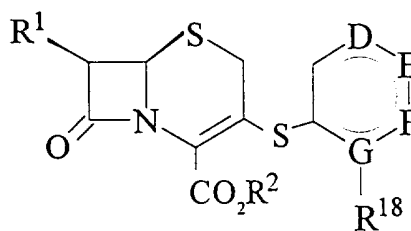
Dar kitame realizavimo variante šis išradimas siūlo kompozicijas, turinčias III formulės junginio efektyvų kiekį, skirtas žinduolių bakterinių infekcijų, atsirandančių dėl β -laktaminiams antibiotikams rezistentiškų bakterijų, gydymui.

Dar vienas išradimo realizavimo variantas yra tokių junginių panaudojimas žinduolių bakterinių infekcijų, atsirandančių dėl β -laktaminiams antibiotikams rezistentiškų bakterijų, gydymui, skiriant tokia infekcija sergančiam žinduoliui III formulės junginio terapiškai efektyvų kiekį.

Dar kitu aspektu šis išradimas apima junginius, kurių formulės:



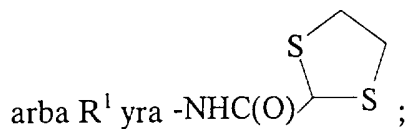
IV

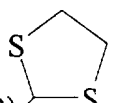


V

kuriuose

R^1 yra $-NHC(O)ZR^3$ arba $-NR^4R^5$, kur Z yra $-CH_2(X)_m-$, $-C(NOR^6)-$, $-CH(OR^7)-$, $-C(CHCO_2R^8)-$ arba $-CH(NR^9R^{10})-$, X yra O arba S , ir m yra 0 arba 1 ;



arba R^1 yra $-NHC(O)$  ;

R^2 yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, heterociklas, aralkilas, heteroaralkilas arba trialkilsililas;

R^3 gali būti cianogrupė, alkilas, arilas, heterociklas ir heteroaralkilas;

R^{4-7} gali būti, nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis, alkilas, arilas ir acilas;

R^8 gali būti pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas ir arilas;

R^9 ir R^{10} yra pasirinkti, nepriklausomai vienas nuo kito, iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas, acilas ir heterociklilkarbonilas;

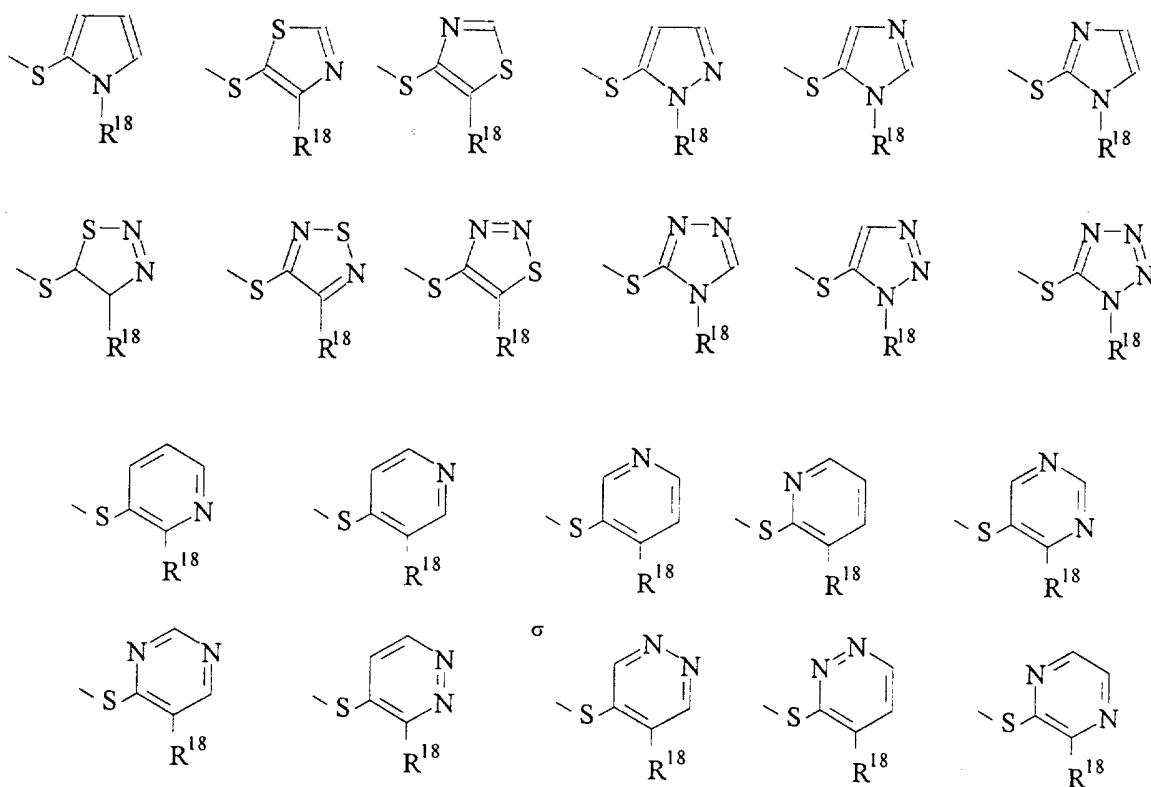
R^{18} yra fenilas, kuris gali turėti pakaitus, heteroarilas arba cianogrupę;

V = C arba N;

A-C yra CR^{19} , N arba S, kur R^{19} yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, aminogrupė, cianogrupė, hidroksimetilas arba mono- arba dialkilaminometilas;

D-G yra CR^{19} arba N, kur R^{19} yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, aminogrupė, cianogrupė, hidroksimetilas arba mono- arba dialkilaminometilas, ir jų farmakologiškai tinkamas druskas bei provaistus.

Specifinis A-C ir D-G grupių sugretinimas apribotas chemijoje žinomais heterociklinių grupių pavyzdžiais. Specifiniai tokių heterociklinių grupių pavyzdžiai yra:



Pageidautini junginiai apima tokius junginius, kuriuose A-C, V ir D-G grupės yra pirazolas, tiadiazolas ir piridinas, o R^{18} yra fenilas, kuris gali turėti pakaitus, piridilas, pirazolilas arba cianogrupė.

Dar kitame realizavimo variante šis išradimas siūlo kompozicijas, kuriuose yra IV formulės junginio efektyvus kiekis, skirtas žinduolių bakterinių infekcijų, atsirandančių dėl β -laktaminiams antibiotikams rezistentiškų bakterijų, gydymui.

Dar vienas išradimo realizavimo variantas yra tokių junginių panaudojimas žinduolių bakterinių infekcijų, atsirandančių dėl β -laktaminiams antibiotikams

rezistentiškų bakterijų, gydymui, skiriant tokia infekcija sergančiam žinduoliui IV formulės junginio terapiškai efektyvų kiekį.

Kitos išradimo ypatybės ir privalumai paaiškės iš toliau duodamo tinkamiausių realizavimo variantų aprašymo ir iš apibrėžties.

TINKAMIAUSIŲ REALIZAVIMO VARIANTŲ APRAŠYMAS

I. Apibrėžimai

Čia naudojamas terminas “alkilas” reiškia šakotą arba nešakotą angliavandenilio grandinę, turinčią nuo vieno iki šešių, geriausia nuo vieno iki keturių, anglies atomų, tokią kaip, pvz., metilas, etilas, n-propilas, izo-propilas, n-butilas, antrinis butilas, izo-butilas, tret.-butilas ir 2-metilpentilas. Šiose grupėse kaip pakaitai gali būti viena arba daugiau funkcinų grupių, kurios paprastai yra prijungtos prie tokių grandinių, pvz., hidroksilas, bromas, fluoras, chloras, jodas, merkaptogrupė arba tiogrupė, cianogrupė, alkiltiogrupė, heterociklas, arilas, heteroarilas, karboksilas, alkoksikarbonilas, alkilas, alkenilas, nitrogrupė, aminogrupė, alkoksilas, amidogrupė ir, esant reikalui, turinti pakaitus izotioureido grupė, amidino grupė, guanidino grupė ir panašios, susidarant alkilo grupėms, tokioms kaip trifluormetilas, 3-hidroksiheksilas, 2-karboksipropilas, 2-fluoretilas, karboksimetilas, 4-cianbutilas, 2-guanidinoetilas, 3-N,N'-dimetilizotiouronio propilas ir panašiai.

Terminas “alkenilas” reiškia aukščiau apibrėžtą alkilo grupę, turinčią bent vieną dvigubą jungtį, pvz., alilas, 3-hidroksi-2-buten-1-ilas, 1-metil-2-propen-1-ilas ir panašiai.

Terminas “arilas” reiškia anglies atomų grandinę, iš kurios susidaro bent vienas aromatinis žiedas, geriausiai turintis apie 6-14 anglies atomų, toks kaip, pvz., fenilas, naftilas, indenilas ir pan., ir kuriame kaip pakaitai gali būti viena arba daugiau funkcinų grupių, kurios paprastai yra prijungtos prie tokių grandinių, tokių kaip, pvz., hidroksilas, bromas, fluoras, chloras, jodas, merkapt- arba tiogrupė, cianogrupė, cianamidogrupė, alkiltiogrupė, heterociklas, arilas, heteroarilas, karboksilas, alkoksikarbonilas, alkilas, alkenilas, nitrogrupė, aminogrupė, alkoksilas, amidogrupė ir panašios, susidarant arilo grupėms, tokioms kaip bifenilas, jodbifenilas, metoksibifenilas, antrilas, bromfenilas, jodfenilas, chlorfenilas, hidroksifenilas,

metoksifenilas, formilfenilas, acetilfenilas, trifluormetitifenilas, trifluormetoksifenilas, alkiltiofenilas, trialkilamoniofenilas, amidofenilas, tiazolilfenilas, oksazolilfenilas, imidazolilfenilas, imidazolilmetilfenilas, cianofenilas, piridilfenilas, pirolilfenilas, pirazolilfenilas, triazolilfenilas, tetrazolilfenilas ir panašios.

Terminas “heterociklas” reiškia grandinę anglies atomų ir bent vieno ne anglies atomo, kurie kartu sudaro vieną arba daugiau aromatinių arba nearomatinių žiedų, geriausia turinčių apie 6-14 atomų, tokius kaip, pvz., furilas, tienilas, imidazolilas, indolilas, piridinilas, tiadiazolilas, tiazolilas, piperazinilas, dibenzfuranilas, dibenztienilas. Tokie žiedai kaip pakaitus gali turėti vieną arba daugiau funkcinų grupių, kurios paprastai yra prijungtos prie tokių žiedų, tokių kaip, pvz., hidroksilas, bromas, fluoras, chloras, jodas, merkaptio- arba tiogrupė, cianogrupė, cianamidogrupė, alkiltiogrupė, heterociklas, arilas, heteroarilas, karboksilas, oksogrupė, alkoksikarbonilas, alkilas, alkenilas, nitrogrupė, aminogrupė, alkoksilas, amidogrupė ir panašios, susidarant žiedams, tokiems kaip, pvz., 2-aminotiazol-4-ilas, 2,3-dioksopiperazinilas, 4-alkilpiperazinilas, 2-jod-3-dibenzilfuranilas ir 3-hidroksi-4-dibenztienilas ir panašiams.

Terminas “heteroaromatinis” arba “heteroarilas” (HetAr) reiškia aukščiau apibrėžtą aromatinių heterociklą.

Terminas “heterotriciklas” reiškia aukščiau apibrėžtą aromatinių heterociklinį pakaitą, kuris turi tris aromatinis žiedus.

Terminas “heterociklilkarbonilas” reiškia $-C(O)Het$ grupę, kurioje Het yra aukščiau apibrėžtas heterociklas.

Terminas “alkoksilas” reiškia $-OR$ grupę, kurioje R yra toks, kaip apibrėžta aukščiau, pvz., metoksi-, etoksi-, n-propoksi-, izo-propoksi-, n-butoksi-, antr.-butoksi-, izobutoksi-, tret-butoksi-, trifluormetoksi-, 3-hidroksiheksiloksi-, 2-karboksipropiloksi-, 2-fluoretoksi-, karboksimetoksi-, cianbutiloksigrupė ir panašios.

Terminas “alkiltiogrupė” reiškia $-SR$, kurioje R yra aukščiau apibrėžtas alkilas, tokia kaip metiltio-, etiltio-, n-propiltio-, izo-propiltio-, n-butiltio-, antr.-butiltio-, izobutiltio-, tret-butiltio-, trifluormetiltio-, 3-hidroksiheksiltio-, 2-karboksipropiltio-, 2-fluoretiltio-, karboksimetiltio-, cianbutiltiogrupė ir panašios.

Terminas “acilas” reiškia $-C(O)R$, kurioje R yra aukščiau apibrėžtas alkilas, pavyzdžiui, formilas, acetilas, propionilas arba butirilas.

Terminas “ariloksigrupė” reiškia $-OAr$ grupes, kuriose Ar yra aukščiau apibrėžta arilo grupė.

Terminas “aralkilas” reiškia $-RAr$, kur R yra aukščiau apibrėžtas alkilas, o Ar yra aukščiau apibrėžtas arilas.

Terminas “heteroaralkilas” reiškia $-RHetAr$, kur R yra alkilas, o HetAr yra aukščiau apibrėžtas heteroarilas.

Terminas “trialkilsililas” reiškia $RR'R''Si-$ grupę, kurioje R, R' ir R'' yra aukščiau apibrėžtas alkilas.

Terminas “trialkilamonis” reiškia $[RR'R''N]^+$, kur R, R' ir R'' yra aukščiau apibrėžtas alkilas.

Terminas “aminogrupė” reiškia NRR' grupę, kurioje R ir R', nepriklausomai vienas nuo kito, gali būti aukščiau apibrėžtas alkilas, arilas arba acilas, arba vandenilis.

Terminas “amidogrupė” reiškia $-C(O)NR'R''$ grupę, kurioje R ir R', nepriklausomai vienas nuo kito, gali būti aukščiau apibrėžtas alkilas, arilas arba acilas, arba vandenilis.

Terminas “cianamido” reiškia $-NH-C\equiv N$ grupę.

Terminas “β-laktamams rezistentiška bakterija” reiškia bakteriją, prieš kurią β-laktaminių antibiotikų minimali inhibitorinė koncentracija (MIC) yra didesnė nei 32 mg/ml.

Terminas “provaistas” reiškia agentą, kuris paverčiamas į pirminį vaistą *in vivo*. Kai kuriais atvejais gali būti, kad provaistą yra lengviau vartoti nei pirminį vaistą. Pavyzdžiui, gali būti, kad provaistas yra bioprieinamas peroralinio vartojimo būdu, o pirminis vaistas yra bioneprieinamas, arba provaistas gali pagerinti tirpumą ir būti tinkamas intraveniniam vartojimui.

II. Išradimo junginiai

Šiame išradime siūlomi junginiai, metodai ir kompozicijos, kurie yra efektyvūs, gydant bakterines infekcijas, ypač infekcijas, kurias sukelia bakterijos, kurios tapo rezistentiškos įprastiems β-laktaminiais antibiotikams. Dar svarbiau, šiame išradime

siūlomi junginiai, metodai ir kompozicijos, kurie yra efektyvūs, gydant bakterines infekcijas, ypač infekcijas, kurias sukelia bakterijos, kurios tapo rezistentiškos įprastiems cefalosporininiams antibiotikams.

A. Tinkamiausi II formulės junginių realizavimo variantai

Tinkamiausi realizavimo variantai apima tokius junginius, kuriuose Y yra arilas, tiksliau fenilas, kuriame kaip pakaitai gali būti acilas, alkilas, hidroksilas, halogenas, karbonilas, tioalkilas, amidogrupė, alkoksilas, trialkilamonis, cianalkilamidogrupė, imidazolilas, tiazolilas, oksazolilas, imidazolilmetilas, tiazolilmetilas, oksazolilmetilas, imidazolis, imidazoliometilas, tienilas, tienilmetilas, furilas, furilmetilas, piridinis, cianogrupė, piridilas, pirolilas, pirazolilas, triazolilas ir tetrazolilas. Labiau tinkami pakaitai fenilo grupėje yra tokie, kuriuose n yra 0, o pakaitas yra 2-je fenilo žiedo padėtyje sieros atomo, jungiančio Y grupę prie cefemo žiedo, prijungimo atžvilgiu.

Kitas pageidautinas pakaitas Y yra toks, kai Y yra fenilas, pakaitu turintis fenilą, ir susidaro bifenilas. Dar labiau tinkamas yra bifenilas, kuris gali turėti pakaitus, tokius kaip acilas, alkilas, hidroksilas, halogenas, trialkilamonis, imidazolilas, tiazolilas, oksazolilas, imidazolilmetilas, tiazolilmetilas, oksazolilmetilas, imidazolis, imidazoliometilas, tienilas, tienilmetilas, furilas, furilmetilas arba piridinis. Pageidautini pakaitai yra halogenai, ypač bromas, chloras ir jodas. Pageidautina, kad pakaitai būtų 2-je bifenilo žiedo padėtyje bifenilo grupės prijungimo prie cefalosporino liekanos atžvilgiu. Ypač tinkami pakeisti bifenilai yra 2-jod-4-bifenilas, 2-brom-4-bifenilas ir 2-chlor-4-bifenilas. Taip pat pageidautini yra 4-pakeisti 2-bifenilai, pvz., 4-jod-2-bifenilas, 4-brom-2-bifenilas ir 4-chlor-2-bifenilas.

Dar kitas tinkamas pakaitas Y yra toks, kai Y yra heteroarilas, ypač dibenzfuranilas arba dibenztienilas, kuriuose gali būti pakaitai, tokie kaip acilas, alkilas, hidroksilas, halogenas, trialkilamonis, imidazolilas, tiazolilas, oksazolilas, imidazolilmetilas, tiazolilmetilas, oksazolilmetilas, imidazolis, imidazoliometilas, tienilas, tienilmetilas, furilas, furilmetilas arba piridinis. Ypač tinkami yra dibenzfuranilas ir dibenztienilas.

Kai dėl R^3 , tai ypač tinkami realizavimo variantai yra tokie, kuriuose R^3 yra cianogrupė, alkilas, arilas, heterociklas arba heteroaralkilas. Kiti tinkami variantai yra

tokie, kuriuose R^3 yra hidroksifenilas, geriau 4-hidroksifenilas, heterociklas ir heteroaralkilas. Pageidautini heterocikliniai pakaitai yra tienilas, furilas ir tiazolilas, ypač 2-tienilas, 2-furilas, ir heterociklai, galintys turėti pakaitus, tokie kaip 2-aminotiazol-4-ilas.

Ypatingai tinkami junginiai, kuriuose yra aukščiau aprašytų pakaitų kombinacija, yra tokie:

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-bifenilmetiltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(m-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(p-chlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(o-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(p-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(dibenzofuranil-3-tio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(3-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-brom-4-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-fluor-4-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-brom-2-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(o-chlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2,5-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(3,4-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(o-karbometoksifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-(o-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(dibenzofuranil-1-tio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(Z)-(2-aminotiazol-4-il)-2-(sin-hidroksiimino)acetamido]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(4-cianofenil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2,3-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
(7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis.

(7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-(2,5-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(2-furil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2,4-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
 (7R)-7-[(p-metoksifenilacetil)amino]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
 (7R)-7-[(p-chlorfenoksiacetil)amino]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
 (7R)-7-[(p-chlorfenoksiacetil)amino]-3-(2,5-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
 (7R)-7-[(p-metoksifenilacetil)amino]-3-(2,5-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,
 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-brom-5-fluorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis.

Kai dėl Z, tinkamiausi realizavimo variantai apima junginius, kuriuose Z yra metilenas, pakeistas oksiiminometilenas (-C(NOR)-), pakeistas oksimetilenas (-CH(OR)-), pakeistas (karboksimetilen)metilenas (-C(CHCO₂R)-) ir aminometilenas (-CH(NRR')-). Tinkamiausi Z = oksiiminometilenas, oksimetilenas ir (karboksimetilen)metilenas pakaitai yra vandenilis, alkilas, arilas ir heterociklas. Tokios grupės apima, pvz., vandenilį, 2-fluoretilą, ciklopropilmetilą, ciklopentilą, alilą ir dichloralilą. Pageidautini pakaitai Z = aminometilenas yra alkilas, arilas, heterociklas ir acilas.

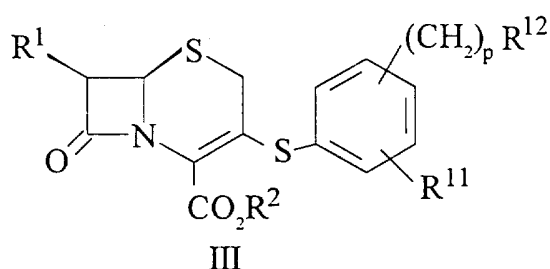
Dar viename iš tinkamų realizavimo variantų, šis išradimas apima tarpinius junginius, kurie yra ypatingai naudingi išradimo baktericidams gauti. Bendru atveju, tokios tarpinės medžiagos apima išradimo variantus, kuriuose R¹ yra -NRR', kur R ir R' yra vandenilis ir acilas. Tokių grupių pavyzdžiais yra t-butiloksikarbonilas ir benziloksikarbonilas.

Pagaliau R² gali būti pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, heterociklas, aralkilas, heteroaralkilas, alkoksilas arba trialkilsililas. Bendrai imant, biologiškai aktyvūs yra tik tokie junginiai, kuriuose R² yra vandenilis. Tačiau šiame išradime aptariami ir kitokie R² pakaitai, kurie yra lengvai hidrolizuojami biologinėse sąlygose, t.y. tokios grupės, kurios, kai į žinduolio organizmą suleidžiamas junginys arba jį virškinant, gali būti lengvai atskeliamos (žr. pvz., paraišką EP patentui Nr. 527686, Al to Tsushina *et al.*, kuri duodama kaip literatūros šaltinis). Šiame išradime taip pat aptariami tokie pakaitai R², kurie efektyviai apsaugo karboksigrupę nuo nepageidautinų reakcijų šio išradimo junginių sintezės metu. Daug tokių apsauginių grupių yra gerai žinomos specialistams (žr. pvz., Green and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Wiley 1991), kuri duodama kaip literatūros šaltinis).

Tokių grupių pavyzdžiais yra alilas, t-amilas, benzhidrilas, t-butilas, t-butildimetilsililas, benzilas, 2-chloralilas, 3,3-dimetilalilas, 2,4-dimetoksibenzilas, 4,4'-dimetoksitritilas, 4-metoksibenzilas, 2-metoksibenzilas, 4-metoksitritilas, metoksimetilas, 4-nitrobenzilas, 2-nitrobenzilas, fenacilas, 2,2,2-trichloretilas, trimetilsililas, 2-(trimetilsilil)etilas ir tritilas, o taip pat jų druskos, tokios kaip trifluoracetatas, hidrochloridas, hidrobromidas ir sulfatas.

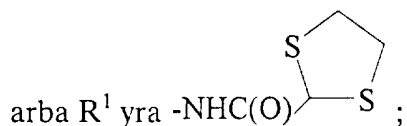
B. Tinkamiausi III formulės junginių realizavimo variantai

Kitu aspektu, šiame išradime siūlomi junginiai, turintys formulę:



kurioje

R^1 yra $-NHC(O)ZR^3$ arba $-NR^4R^5$, kur Z yra $-CH_2(X)_m-$, $-C(NOR^6)-$, $-CH(OR^7)-$, $-C(CHCO_2R^8)-$ arba $-CH(NR^9R^{10})-$, X yra O arba S , ir m yra 0 arba 1 ;



R^2 yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, heterociklas, aralkilas, heteroaralkilas arba trialkilsililas;

R^3 gali būti cianogrupė, alkilas, arilas, heterociklas ir heteroaralkilas;

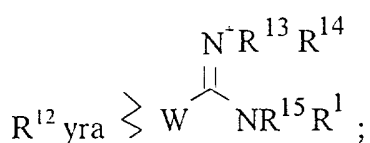
R^{4-7} gali būti, nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis, alkilas, arilas ir acilas;

R^8 gali būti pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas ir arilas;

R^9 ir R^{10} yra pasirinkti, nepriklausomai vienas nuo kito, iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas, acilas ir heterociklilkarbonilas;

$p = 1$ arba 2 ;

R^{11} yra H arba halogenas;



kur $W = S, NH$ arba CH_2 , ir $R^{13}-R^{16}$ yra H , alkilas, cikloalkilas, acilas, hidroksilas, aminogrupė, amidinogrupė arba fosforilas, ir kartu paimti gali sudaryti 5- arba 6-narį žiedą;

arba R^{12} yra $S-R^{17}$,

kur R^{17} yra alkilas, cikloalkilas arba 5- ar 6-naris heterociklinis žiedas, turintis 0-4 azoto atomus, 0-1 deguonies atomą ir 0-1 sieros atomą, ir kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip alkilas, hidroksilas, alkoksilas, aminogrupė, hidroksimetilas, aminometilas arba mono- arba dialkilaminometilas;

ir jų farmakologiškai tinkamos druskos bei provaistai.

Tinkamais junginiais yra tokie, kuriuose R^{11} yra vandenilis, R^{12} yra

$$\begin{array}{c} N^+R^{13}R^{14} \\ \diagup \quad \diagdown \\ W \quad \quad NR^{15}R^1 \end{array}, W = S, NH \text{ arba } CH_2, p \text{ yra } 0, 1 \text{ arba } 2, \text{ o } R^{13}-R^{16} \text{ yra } H \text{ arba } \text{žemesnysis alkilas. Ypatingai tinkami yra junginiai, kuriuose } R^{11} \text{ yra vandenilis, } R^{12} \text{ yra}$$

$$\begin{array}{c} N^+R^{13}R^{14} \\ \diagup \quad \diagdown \\ W \quad \quad NR^{15}R^1 \end{array}, W = S \text{ arba } NH, p \text{ yra } 1 \text{ ir } R^{13}-R^{16} \text{ yra vandenilis.}$$

Ypatingai tinkami junginiai, kuriuose yra aukščiau išvardintų pakaitų kombinacija yra tokie:

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-izotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska;

(7R)-7-[(4-izotiouroniometilfenil)acetil)amino]-3-(2-izotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska;

(7R)-7-[(4-hidroksifenil)acetil)amino]-3-(2-izotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska;

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(2-izotiouronio)etilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska;

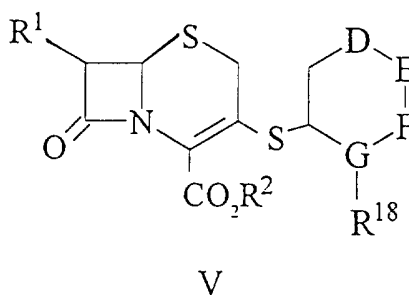
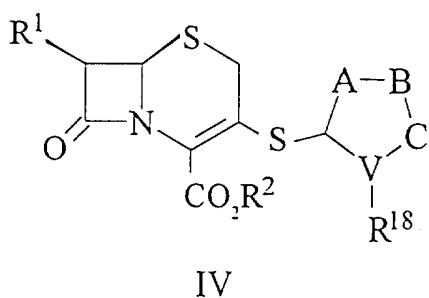
(7R)-7-[(2-aminometilfenil)acetil)amino]-3-(2-izotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska;

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-tetrametilizotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska;

- (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-N,N'-dietilizotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska;
- (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-N-metilizotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska;
- (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-N-ciklopropilizotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska;
- (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(3-izotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska;
- (7R)-7-[(2-guanidinoetiltio)acetil)amino]-3-(2-izotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska;
- (7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(hidroksiimino)acetamido]-3-(2-izotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska;
- (7R)-7-[(Z)-2-(fenil)-2-(hidroksiimino)acetamido]-3-(2-izotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska;
- (7R)-7-[(metiltioacetil)amino]-3-(2-izotiouroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska.

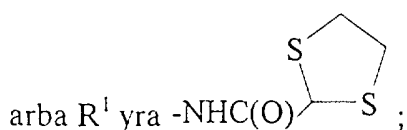
C. Tinkamiausi IV ir V formulių junginių realizavimo variantai

Dar kitu aspektu šis išradimas apima junginius, kurių formulės:



kuriose

R^1 yra $-NHC(O)ZR^3$ arba $-NR^4R^5$, kur Z yra $-CH_2(X)_m-$, $-C(NOR^6)-$, $-CH(OR^7)-$, $-C(CHCO_2R^8)-$ arba $-CH(NR^9R^{10})-$, X yra O arba S, ir m yra 0 arba 1;



R^2 yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, heterociklas, aralkilas, heteroaralkilas arba trialkilsililas;

R^3 gali būti cianogrupė, alkilas, arilas, heterociklas ir heteroaralkilas;

R^{4-7} gali būti, nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis, alkilas, arilas ir acilas;

R^8 gali būti pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas ir arilas;

R^9 ir R^{10} yra pasirinkti, nepriklausomai vienas nuo kito, iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas, acilas ir heterociklilkarbonilas;

R^{18} yra fenilas, kuris gali turėti pakaitus, heteroarilas arba cianogrupę;

$V = C$ arba N ;

$A-C$ yra CR^{19} , N arba S , kur R^{19} yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, aminogrupė, cianogrupė, hidroksimetilas arba mono- arba dialkilaminometilas;

$D-G$ yra CR^{19} arba N , kur R^{19} yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, aminogrupė, cianogrupė, hidroksimetilas arba mono- arba dialkilaminometilas, ir jų farmakologiškai tinkamas druskas bei provaistus.

Specifinis $A-C$ ir $D-G$ grupių sugretinimas apribotas chemijoje žinomais heterociklinių grupių pavyzdžiais.

Tinkamesni junginiai yra tokie, kuriuose $A-C$, V ir $D-G$ yra pirazolas, tiadiazolas ir piridinas, o R^{18} yra fenilas, galintis turėti pakaitus, piridilas, pirazolilas arba cianogrupę.

Ypatingai tinkami junginiai, turintys aukščiau nurodytų pakaitų kombinaciją, yra tokie:

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(4-chlorfenilacetil)amino]-3-(2-fenilpiridin-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-feniltetrazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-oksazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-fenil-1,2,3-triazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(cianoacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-amino-4-feniltiazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(cianoacetil)amino]-3-(2-fenilpiridin-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(ciklopentiloksiimino)acetamido]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(fluoretiloksiimino)acetamido]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(ciklopentiloksiimino)acetamido]-3-(2-fenilpiridin-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(2-aminometilfenil)acetilamino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-5-chlortiazol-4-il)-2-(2-fluoretiloksiimino)acetamido]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-cianpiridin-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(pirazol-1-il)piridin-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(3-pentiloksiimino)acetamido]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(fenil)acetilamino]-3-(1-N-(piridin-2-il)pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(metiltioacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(ciklopropilacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(ciklopropilmetiloksiimino)acetamido]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(heksanoil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(4-piridiltioacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(2-furilacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(feniloksiacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-(3-nitrofenil)pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-(4-metoksifenil)pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis,

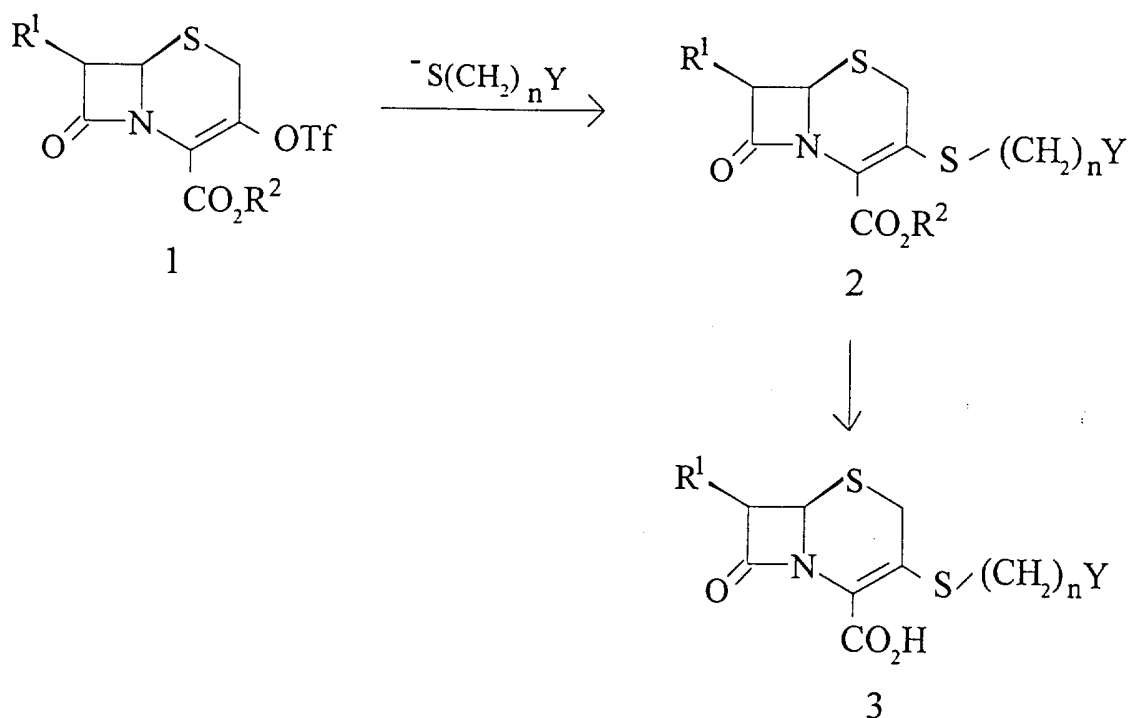
(7R)-7-[(2-ditiolanilkarbonil)amino]-3-(1-N-(3-nitrofenil)pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis.

D. II formulės junginių sintezė

Šio išradimo junginius galima lengvai pagaminti pagal toliau duodamas schemas. Tačiau reikia suprasti, kad galimi ir kiti šio išradimo junginių gavimo keliai, o tie, kurie toliau aprašomi, yra tik pavyzdžiai ir neriboja išradimo apimtys. Be to, toliau bus priimama, kad galima naudoti įvairias visuotinai priimtas grupių blokavimo ir deblokavimo strategijas (žr. pvz., Green and Wuts). Šios srities specialistams žinoma, kad tam tikros apsauginės grupės pasirinkimas (pvz., karboksigrupės blokavimui) priklauso nuo blokuotos liekanos stabilumo toliau einančių reakcijų sąlygų atžvilgiu.

Bendru atveju, šio išradimo cefalosporinai gali būti sintezuojami, naudojant gerai žinomus būdus ir lengvai gaunamas medžiagas (žr. pvz., March; Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers, 1989); ir G.I. Georg, *The Organic Chemistry of β -Lactams*, (VCH 1992), kurie duodami kaip literatūros šaltiniai). Kaip parodyta žemiau 1 schemeje, veikiant cefemo triflatą 1 norimu tiolatinium nukleofilu $S(CH_2)_nY$, naudojant standartines metodikas, tokias kaip aprašyta Farina *et al.*, *J. Org. Chem.*, 54, 4962 (1989) ir Baker *et al.* JAV patente Nr. 4870168 (abi publikacijos įeina kaip literatūros šaltiniai), gaunamas 3-tiodarinys 2. Atlikus deblokavimą pagal šios srities specialistams žinomas metodikas, gaunamas biologiškai aktyvus 4-karboksicefemas 3.

1 junginys lengvai pagaminamas iš prekybinių pradinių medžiagų, pavyzdžiui, veikiant (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-hidroksi-3-cefem-4-karboksirūgštį (Otsuka Chemical Co., Ltd., Otsuka, Japan), triflat-anhidridu (Aldrich, Milwaukee, WI), naudojant žinomas metodikas (žr. pvz., Farina; ir Baker *et al.* JAV patentą 4870168). Kiti 3-hidroksi-3-cefemai gali būti gauti, panaudojant 3-etoksimetilencefemų ozonolizę pagal žinomas metodikas (žr. pvz., Farina).



Panašiai, tioliatinis nukleofilas, turintis norimą pakaitą Y ir $-(\text{CH}_2)_n$ - tiltelį, gali būti gaunamas, panaudojant žinomas metodikas ir prekybines pradinės medžiagas. Pavyzdžiui, jei Y = pakeistas aromatinis žiedas, o $n = 0$, norimas tioliatinis nukleofilas gali būti gautas pagal gerai žinomas metodikas, įvedant nukleofilinius arba elektrofilinius pakaitus į prekybinių tiolių aromatinį žiedą (pvz., tiofenolį, gaunamą iš Aldrich), arba į aromatinčius tiolius, gautus pagal žinomas metodikas (žr. March). Kai $n \neq 0$, β -laktamo 3-tio-3-cefem-darinys gali būti veikiamas $\text{LG}-\text{CH}_2\text{Y}$, kur LG yra atitinkama atskylanti grupė, tokia kaip halogenas, pvz., jodas (žr. pvz., *J. Antibiot.*, pp. 498-506 (May 1991, duodama kaip literatūros šaltinis).

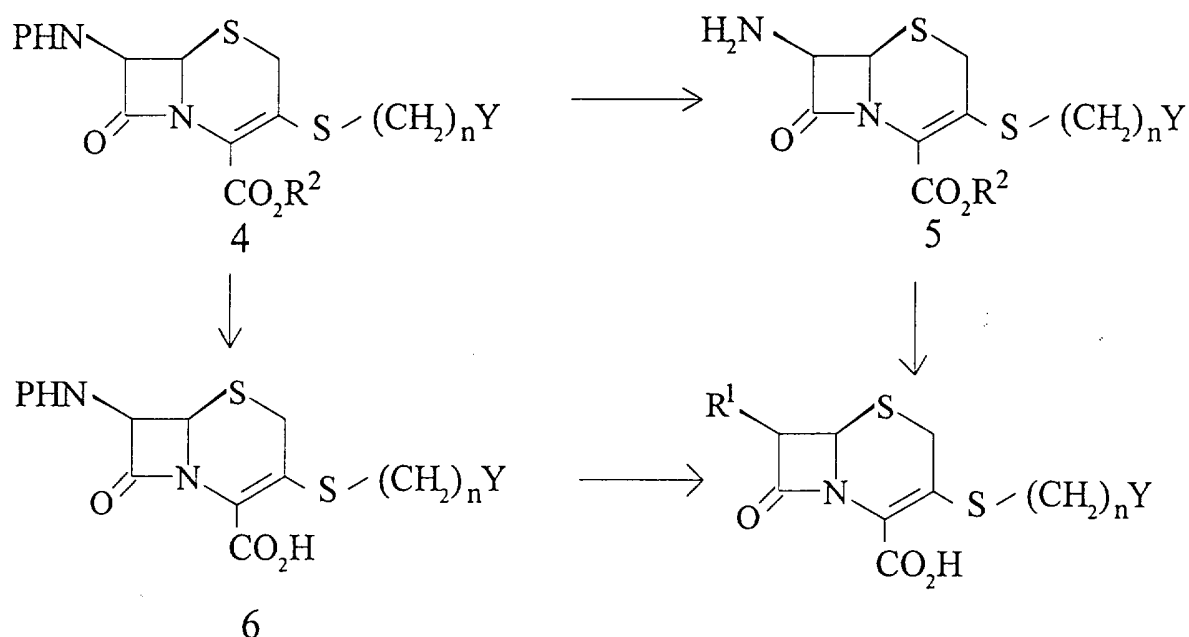
Pakaitas R^1 gali būti bet kokia iš aukščiau aprašytų grupių, ir yra arba gaunama iš prekybos (pvz., iš Aldrich, Milwaukee, WI), arba gali būti gaunama, naudojant žinomas metodikas ir žinomas medžiagas (žr. pvz., March; Larock). Tokias grupes galima įvesti, pakeičiant pradinėse medžiagose esančias grupes pagal daugybę žinomų metodikų (žr. pvz., Barrett, *J.C.S. Perkin I*, 1629 (1979) arba Chauvette, *J. Org. Chem.*, 36, 1259 (1971), abi publikacijos duodamos kaip literatūros šaltiniai), tokių kaip esančio pakaito transamininimas į norimą pakaitą, arba esamo pakaito hidrolitinis atskėlimas, o po to veikimas tinkama norimo pakaito reakinga forma, tokia kaip

acilchloridas. Vėl gi, atitinkami reagentai ir metodikos yra gerai žinomos šios srities specialistams.

Karboksilo R^2 grupės gali būti tokios apsauginės grupės, kurios yra linkę į redukcinį skilimą, tokios kaip benzilas, p- ir o-nitrobenzilas, 2,2,2-trichloretilas, alilas, cinamilas, benzhidrilas, 2-chloralilas ir panašios. Kitu atveju, R^2 gali būti apsauginė grupė, linkusi į rūgštinį skilimą, tokia kaip t-butilas, t-amilas, tritilas, 4-metoksitritilas, 4,4'-dimetoksitritilas, trimetilsililas, t-butildimetilsililas, fenacilas, β -(trimetilsilil)etilas, benzilas, 4(arba 2)-metoksibenzilas, 2,4-dimetoksibenzilas, 3,4-dimetoksibenzilas, 2,4,6-trimetoksibenzilas, metoksimetilas, benzhidrilas arba 3,3-dimetilalilas. Pageidautinos apsauginės grupės yra p-metoksibenzilas, p-nitrobenzilas, alilas ir benzhidrilas. Tokios grupės gali būti prijungtos prie pradinės cefalosporino medžiagos neblokuotos karboksigrupės, panaudojant žinomus reagentus ir žinomas metodikas, pvz. tokias, kaip aprašyta Green ir Wuts.

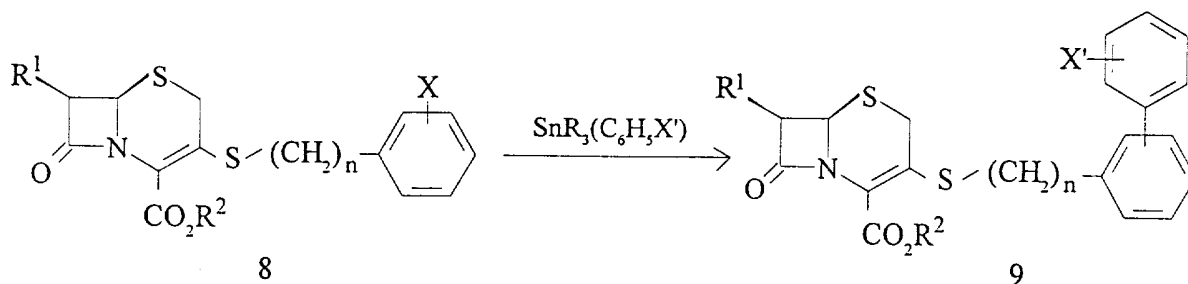
Alternatyvus norimo cefemo **3** sintezės kelias aprašytas žemiau, kuriame apdorojamas reikiamai amino-blokuotas cefemas **4** (P - apsauginė grupė), susidarant deblokuotam intermediatui **5**, kuris po to veikiamas atitinkamu acilinimo reagentu(ais) ir deblokuojamas, susidarant norimam produktui **3**. Taip pat parodytas ir kitas alternatyvus kelias, kuriame pirmiausia deblokuojamas karboksilas, susidarant intermediatui **6**, o po to pašalinama apsauginė grupė ir prijungiamas norimas acilo

darinys.



Tinkamiausios amino grupę apsaugančios grupės yra tritilas, formilas, fenoksiacetas, trichloroacetas, chloroacetas, bromoacetas, jodoacetas, uretano tipo apsauginės grupės (tokios kaip t-butoksikarbonilas, benziloksikarbonilas, 4-metoksi-benziloksikarbonilas, 4-nitrobenziloksikarbonilas, 2-chloroalilkarbonilas, aliloksi-karbonilas, 2-(trimetilsilil)etoksikarbonilas, 2,2,2-trichloroetoksikarbonilas, $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ -cikloalkaniloksikarbonilas arba 9-fluorenilmetoksikarbonilas (Fmoc)). Ypatingai tinkamos apsauginės grupės yra tritilas, aliloksikarbonilas, benziloksikarbonilas, fenoksiacetas ir t-butoksikarbonilas. Šios grupės gali būti prijungiamos ir pašalinamos, naudojant standartines metodikas (žr. Green ir Wuts). Naudotinių aminogrupę blokuojančių grupių pasirinkimas priklauso nuo blokuoto β -laktamo stabilumo tolimesnės reakcijos sąlygų atžvilgiu.

Tais atvejais, kai Y yra bifenilas arba pakaitus turintis bifenilas, bifenilo liekana gali būti įvesta, panaudojant 3-(halogenfeniltio)cefemo (arba 3-(trifluorsulfonil-oksifeniltio)cefemo) 8 anglis-anglis kopuliaciją su atitinkamai pakeistu fenil-trialkilstananu, esant paladžio katalizatoriui, ir triaril- (arba triheterociklil)fosfinui, tokiam kaip tris(dibenzilidenacetono)dipaladžio(0)-tris(2-furil)fosfinui, susidarant norimam pakaitus turinčiam (bifeniltio)cefemui 9, kaip parodyta žemiau.



E. III formulės junginių sintezė

Junginiai, kurių bendra formulė III, gaminami panašiai, kaip ir II formulės junginiai. Daugeliu atvejų pagrindinė stadija yra hidroksimetil-pakeisto benzentioliato jungimasis su cefemo triflatu 1. Tai duoda pagrindinį intermediatą, kuris, pavertus hidroksilo grupę į atitinkamą atskylančią grupę, leidžia gauti norimą grupę R^{12} , veikiant jį atitinkamu nukleofilu.

F. IV ir V formulės junginių sintezė

Junginiai, kurių bendrosios formulės yra IV ir V, gaunami panašiai, kaip ir II bendrosios formulės junginiai, jungiant heteroaromatinių tioliatų su cefemo triflatu 1. Reikalingi heteroaromatiniai tioliai pagaminami pagal daugybę literatūroje žinomų metodų, kaip aprašyta pavyzdžiuose.

III. Taikymas farmacijoje ir preparatai

Pagal šį išradimą, terapiškai arba farmaciškai efektyvus kiekis cefalosporino, ypač II formulės junginio, yra skiriamas žinduoliui, sergančiam β -laktaminiam antibiotikui rezistentiškų bakterijų, ypač *S. aureus* rezistentiškų bakterijų, sukelta infekcija; šis kiekis turi būti efektyvus bent jau dalinai palenvinant infekciją. Ypač svarbios infekcijos yra infekcijos, kurias sukelia β -laktamams rezistentiški štamai, kurie turi panašų į štamų, tokių kaip *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 25913, *S. aureus* ATCC 31432, *S. aureus* col (Meth^R)(lac⁻), *S. aureus* 76 (Meth^R)(lac⁺), *S. aureus* ColBA (Meth^S)(lac⁻), *E. faecium* ATCC 35667 arba *E. faecalis* ATCC 29212 štamai, β -laktaminį rezistentinį aktyvumą.

Kompozicijos, turinčios šio išradimo junginio(ių), gali būti skiriamos profilaktikai ir/arba gydymui. Taikant terapijoje, kompozicijos yra skiriamos pacientui,

jau sergančiam aukščiau aprašyta infekcija; skiriamas kiekis turi būti pakankamas, kad būtų išgydoma infekcija arba bent jau dalinai sulaikomi infekcijos simptomai. Kiekis, kuris gali tai įgyvendinti, vadinamas “terapiškai efektyviu kiekiu arba doze”. Tokiam panaudojimui efektyvūs kiekiai priklausys nuo infekcijos stiprumo ir eigos, ankstesnio gydymo, paciento sveikatos stovio ir atsako vaistams, ir nuo gydančiojo terapeuto sprendimo. Taikant profilaktikoje, šio išradimo junginius turinčios kompozicijos yra skiriamos pacientui, imliam tam tikrai infekcijai, arba esant tokios infekcijos grėsmei. Toks kiekis yra vadinamas “profilaktiškai efektyviu kiekiu arba doze”. Tokio naudojimo atveju, tikslūs kiekiai taip pat priklauso nuo paciento sveikatos stovio, svorio ir panašių faktorių.

Jeigu paciento būseną jau pagerėjo, esant reikalui, skiriama palaikomoji dozė. Vėliau dozė arba vartojimo dažnumas, arba ir dozė ir dažnumas, priklausomai nuo simptomų, gali būti sumažinti tiek, kad būtų išlaikoma pagerėjimo būseną. Kai simptomai palengvinami iki norimo lygio, gydymą galima nutraukti. Tačiau pacientams gali būti reikalingas kaitaliojamas ilgalaikis gydymas, jeigu vėl atsiranda ligos simptomai.

Bendru atveju, tinkama efektyvi šio išradimo junginio dozė yra 0,1-1000 miligramų (mg)/recipientui per dieną, geriausia 1-100 mg per dieną. Geriausia pageidautiną dozę suvartoti kaip vieną, dvi, tris, keturias arba daugiau subdozių atitinkamais laiko intervalais per dieną. Tokios subdozės gali būti skiriamos kaip vienetinės dozuotos formos, pavyzdžiui, turinčios 5-1000 mg, geriau 10-100 mg, veikliojo ingrediento vienetinėje dozuotoje formoje. Tinkamiausia šio išradimo junginius vartoti nuo 2,0 mg/kg iki 250 mg/kg paciento kūno svorio 1-4 kartus per dieną.

Nors šio išradimo veiklųjį ingredientą galima vartoti ir vieną, geriau vartoti jį kaip farmacinės kompozicijos dalį. Į šio išradimo kompozicijas įeina mažiausiai vieno šio išradimo junginio arba inhibitoriaus terapiškai arba farmaciškai efektyvi dozė kartu su vienu arba daugiau farmaciškai arba terapiškai priimtinių nešiklių. Kietais nešikliais gali būti, pavyzdžiui, krakmolai, laktozė, dikalcio fosfatas, mikrokristalinė celiuliozė, sacharozė ir kaolinas, o, esant reikalui, ir kiti terapiniai ingredientai. Skystais nešikliais gali būti, pavyzdžiui, sterilus vanduo, polietilenglikoliai, nejoninės paviršiaus

aktyviosios medžiagos ir valgomieji aliejai, tokie kaip kukurūzų, žemės riešutų ir sezamo aliejai. Be to, gali įeiti įvairūs paprastai šioje srityje naudojami priedai, pavyzdžiui: skonį suteikiančios medžiagos, spalvą suteikiantys agentai, konservantai ir antioksidantai, pvz., vitaminas E, askorbo rūgštis, BHT ir BHA. Aprašytos įvairios kitokios galimybės, pvz., Gilman *et al.* (eds) (1990) Goodman and Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th Ed., Pergamon Press; ir Remington's *supra*. Čia aptarti ir vartojimo būdai, pvz., peroralinis, intraveninis, intraperitoninis arba intramuskulinis ir kt. Farmaciškai tinkamais nešikliais gali būti vanduo, fiziologinis tirpalas, buferiai ir kiti aprašyti junginiai, pvz., MERK INDEX, Merck & Co., Rahway, NJ. Bendru atveju, tinkamiausi vartojimo būdai yra intraveninis ir intraperitoninis.

Šie farmakologiniai agentai gali būti įvairiose formose. Tokios formos, pavyzdžiui, yra kietos, pusiau kietos ir skystos dozuotos formos, tokios kaip tabletės, piliulės, milteliai, skysti tirpalai arba suspensijos, liposomos, tirpalai, skirti injekcijoms ir infuzijai. Tinkamiausios formos priklauso nuo numatomo vartojimo būdo ir terapinio taikymo. Bendru atveju, kompozicijos pagaminimo supaprastinimui geriausia vartoti junginio farmaciškai priimtina druską. Tinkamiausios druskos yra natrio, kalio, arginino, glicino, alanino, treonino druskos. Geriausia jas pagaminti vandenyje, sumaišytame su tinkama paviršiaus aktyvia medžiaga, tokia kaip hidroksipropilceliuliozė.

Priklausomai nuo būsenos, kurią reikia gydyti, tokie agentai gali būti sukomponuoti ir vartojami sisteminiu arba lokaliu būdu. Sukomponavimo ir vartojimo metodikas galima rasti *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990). Tinkamais vartojimo būdais gali būti peroralinis, rektalinis, transderminis, vaginalinis, transmukozinis arba įvedimas į skrandį; parenteralinis vaisto įvedimo būdas, įskaitant intramuskulinį, subkutaninį, intrameduliarinį, o taip pat intratekalinį, tiesioginį intraventrikuliarinį, intraveninį, intraperitoninį, intranazalinį arba intraokulinę injekciją, paminint tik keletą tokių būdų.

Šio išradimo agentai, skirti injekcijoms, turi būti vandeninių tirpalų formoje, geriausia fiziologiškai tinkamuose buferiuose, tokiuose kaip Hankso tirpalas, Ringerio tirpalas arba fiziologinis druskos tirpalas. Kompozicijose, skirtose transmukoziniam

vartojimui, reikia vartoti prasiskverbiančias per atitinkamą praėjimo barjerą medžiagas. Tokios prasiskverbiančios medžiagos paprastai yra žinomos šios srities specialistams.

Minkštų kapsulių atveju aktyvusis junginys gali būti ištirpintas arba suspenduotas tinkamuose skysčiuose, tokiuose kaip riebaliniai aliejai, skystas parafinas arba skysti polietilenglikoliai. Be to, galima pridėti stabilizatorių.

IV. Biologinis aktyvumas

Antibakteriniai bandymai *in vitro*

Buvo tirtas šio išradimo junginių aktyvumas prieš keletą β -laktamams rezistentiškų bakterijų štamų, nustatant kiekvieno junginio minimalią inhibitorinę koncentraciją (MIC, $\mu\text{g/ml}$) kiekvieno štamo atžvilgiu. MIC (mažiausia antibiotiko koncentracija, kuri inhibuoja tiriamojo organizmo augimą) buvo nustatoma agarų skiedimo metodu.

Norint nustatyti bakterijų izoliatų MIC, testuojami junginiai įterpiami dvigubų skiedimų eilėse į suskystintą Miulerio-Hintono agarą. Agarui sukietėjus, ant agarų paviršiaus, panaudojant replikacinį įtaisą, taškeliais inokuliuojama eilė bakterijų štamų. Inkubuojama per naktį ir nustatomas MIC lūžio taškas, t.y. mažiausia vaisto koncentracija, kuri pilnai inhibuoja augimą, neatsižvelgiant į tai, ar yra atskira kolonija, ar silpnos apnašos. Šiuose tyrimuose panaudota metodika buvo standartizuota National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), kuri NCCLS publikacijoje pavadinta *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests* (1991), duodama kaip literatūros šaltinis.

Antimikrobinių agentų mėginiai buvo pagaminti fosfatiname buferyje (PBS), pH 7,2. Esant reikalui, kaip tirpimą pagerinanti medžiaga, panaudotas Tween 20 arba DMSO. Tiriamojo agento ištirpinimui panaudotos intensyvaus maišymo, poveikio ultragarsu ir atsargaus pašildymo metodikos. Paprastai pradinio tirpalo koncentracija buvo 10 kartų didesnė už didžiausią bandomojo vaisto koncentraciją. Naudota 1,28 mg/ml pradinio tirpalo koncentracija, o didžiausia darbinė koncentracija buvo 128 $\mu\text{g/ml}$. Daroma serija dvigubų skiedimų $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ intervalais. Kiekviena vaisto koncentracija matuojama du kartus. Dvigubi vaisto skiedimai atliekami steriliuose 50 ml mėgintuvėliuose, o galutinis vaisto tūris yra 5 ml. Pridėjus 45 ml išlydyto agarų,

gaunamas 10 kartų praskiedimas. Tada įmerkiamos dvi 25 ml lėkštelės į 15x150 mm kvadratinės Petri lėkšteles su pertvarėlėmis ir leidžiama sukietėti.

Kontrolinė lėkštelė su etaloniniu vaistu (cefotaksimu, vankomicinu arba imipenemu) naudota kaip teigiama augimo kontrolė. Pagaminti etaloninių antibiotikų pradiniai tirpalai ir užšaldyti -80 °C temperatūroje. Paruoštos kontrolinės lėkštelės sandariai uždaromos ir laikomos šaldytuve iki savaitės prieš naudojimą; bet imipenemo kontrolinės lėkštelės pagamintos prieš pat naudojimą. Visos bandomosios lėkštelės naudotos 24 valandų bėgyje po pagaminimo.

Patenkinami rezultatai gaunami tada, kai inokuliate buvo apie 10^4 koloniją sudarančių vienetų (cfu) $\pm 0,5$ log. Pradedant eksperimentą su grynų testuojamų kultūrų izoliatais ant agarų lėkštelių, keletas izoliuotų kolonijų perkeliama į mėgintuvėlį su maitinančiu buljonu ir paliekama augti 4-6 valandas 35-36 °C temperatūroje, kol pasiekama log-fazė. Buljono kultūra lašinama į PBS, kol pasiekiamas 0,5 McFarlando drumstumo standartas, lygus 10^8 cfu/ml. Šis tirpalas vėl skiedžiamas 10 kartų PBS, kad darbinė inokulianto koncentracija būtų 10^7 cfu/ml. Jeigu uždedama 1 μ l darbinio inokulianto ant agarų paviršiaus, gaunama apie 10^4 cfu vienai dėmelei.

Testuojamų lėkštelių inokuliacijai naudojamos disponuojamos sterilios 1 μ l kilpos, uždedant kiekvieną izoliatą į atitinkamą gardelę ant agarų plokštelės. Kitas inokuliacijos būdas buvo replikacinio pleiterio (įtaiso su 48 plieniniais smeigtukais, duodančio galimybę vienu metu inokuliuoti daug izoliatų) panaudojimas. Išdžiūvus dėmelėms, lėkštelės inkubuojamos 35-36 °C temperatūroje 16-20 valandų. Antimikrobinio agento minimali inhibitorinė koncentracija (MIC) nustatoma, įvertinus galinius taškus.

Šie rezultatai duoti 1-je lentelėje. Pastebima, kad naujieji šio išradimo agentai pasižymi padidintu aktyvumu prieš *S. aureus* Col ir enterokokus (*E. faecium* ir *E. faecalis*). *S. aureus* Col štamai yra didelio PBP2a kiekio gamintojai, tuo tarpu kai *S. aureus* Col 8A, jo izogeninis partneris, neturi PBP2a. Kai kurie junginiai, tokie kaip 6 ((7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis) ir 9 ((7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis) rodo platų aktyvumą tiek prieš *S. aureus* Col ir *S. aureus* Col 8A, tiek ir prieš enterokokus. *S. aureus* Col 8A

štasmas buvo labai jautrus visiems testuojamiems agentams, įskaitant kontrolinį cefotaksimą. Taigi, šio išradimo junginiai yra efektyvūs prieš PBP2a produkuojančias bakterijas. 12 junginys, nors ir nepasižymintis aktyvumu prieš *S. aureus* Col, rodo potencialų aktyvumą prieš enterokokus. Kai kurie kiti šio išradimo junginiai, tokie kaip 22 ((7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(hidroksiimino)acetamido]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-karboksirūgštis) yra efektyvūs prieš *E. coli*, o taip pat ir prieš gram-teigiamus organizmus.

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	1	2	3	4	5	6
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	0,03	0,03	0,03	0,125	0,03	<0,015
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,015	<0,015	<0,015	<0,06	<0,015	<0,015
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,015	<0,015	<0,015	<0,06	<0,015	<0,015
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	16	2	2	1-2	2	1
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	32	16	16	4	16	1
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	0,03	0,03	0,015	<0,06	0,03	<0,015
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	>32	16	16	16	16	4
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	8	2	4	2	4	0,5
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	2	2	2	4	2	0,5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>X. maltophilia</i> ATCC 13637	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

1 lentelė (tesinys). 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	7	8	9	10	11	12
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	<0,06	<0,125	0,25	0,125	0,125	<0,06
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,06	<0,125	0,125	<0,06	<0,015	<0,06
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,06	<0,015	0,125	<0,06	0,03	<0,06
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	4	4	4	8	1	>32
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	16	>32	8	32	4	>32
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	0,06	<0,125	0,25	0,125	0,06	<0,06
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	---	---	0,125	---	4-8	---
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	---	---	2	---	4	---
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	1	4	4	2	2	4
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>X. maltophilia</i> ATCC 13637	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

1 lentelė (tesinys). 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	13	14	15	16	17	18
------------	-----------	----	----	----	----	----	----

<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	0,06	0,25	0,06	0,5	0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,015	0,06	0,03	---	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	0,03	0,06	0,03	<0,5	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	4	4	---	<0,5	2	4
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	16	4	8	4	4	16
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	0,06	0,25	0,06	<0,5	<0,25	<0,25
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	16	8	16	16	8	32
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	4	1	2	4	1	4
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	2	2	2	---	---	---
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>16	>64	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	---	---	---
<i>X. maltophilia</i> ATCC 13637	>32	>32	>32	>32	---	---	---

1 lentelė (tesinys). 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	19	20	21	22	23	24
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	---	---	---	---	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	4	0,5	1	2	2	1
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	16	4	4	4	8	4
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	<0,25	<0,25	<0,25	0,5	<0,25	<0,25
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	32	8	32	4	16	8
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	2	2	4	2	2	2
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	---	---	---	---	---	---
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	4	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	---	---	---	---	---	---
<i>X. maltophilia</i> ATCC 13637	>32	---	---	---	---	---	---

1 lentelė (tesinys). 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	25	26	27	28	29	30
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	---	---	---	---	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,06	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	1	0,5	1	1	1	0,5
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	4	4	4	4	4	2
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	0,125	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	16	8	16	8	16	4
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	2	2	1	2	1	1
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	---	---	---	---	---	---
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	---	---	---	---	---	---
<i>X. maltophilia</i> ATCC 13637	>32	---	---	---	---	---	---

1 lentelė (tesinys). 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	31	32	33	34	35	36
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	<0,25	<0,25	<0,25	---	---	---
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	---	---	---	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> Col (Meht ^R)(lac ⁻)	>32	1	1	1	2	0,5	2
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	4	4	4	8	2	8
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	8	16	16	8	8	16
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	4	2	1	2	1	4
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	---	---	---	2	1	2
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	---	---	---	>32	>32	>32
<i>X. maltophilia</i> ATCC 13637	>32	---	---	---	---	---	---

1 lentelė (tesinys). 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	37	38	39	40	41	42
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	---	---	---	---	---	---
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> Col (Meht ^R)(lac ⁻)	>32	2	4	0,5	4	1	4
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	8	16	4	16	4	8
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	0,5
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	16	32	8	32	16	16
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	2	4	2	4	2	2
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	2	2	2	4	4	2
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>X. maltophilia</i> ATCC 13637	>32	---	---	---	---	---	---

1 lentelė (tesinys). 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	43	44	45	46	47	48
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	---	---	---	---	---	---
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> Col (Meht ^R)(lac ⁻)	>32	4	2	4	1	1	4
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	8	4-8	16	8	8	16
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	<0,25	<0,25	0,5	<0,25	<0,25	0,5
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	16	8	32	16	16	16
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	4	4	4	2	2	4
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	4	4	4	2	4	4

LT 4193 B

<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>X. maltophilia</i> ATCC 13637	>32	---	---	---	---	---	---

1 lentelė (tesinys). 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemu antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	49	50	51	52	53	54
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	---	---	0,5	0,5	1	<0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	---	<0,25
<i>S. aureus</i> Col (Meht ^R)(lac ⁻)	>32	4	2	4	4	4	1
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	16	8	8	16	8	8
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	0,5	<0,25	<0,25	0,5	1	<0,25
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	32	8	32	16	8	16
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	4	4	4	2	8	4
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	4	4	4	4	8	---
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	8	>32	>32	1	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	8	>32
<i>X. maltophilia</i> ATCC 13637	>32	---	---	---	---	---	---

1 lentelė (tesinys). 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemu antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	55	56	57
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	---	---	---
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> Col (Meht ^R)(lac ⁻)	>32	4	1	0,5
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	16	4	2
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	16	16	4
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	8	4	1
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	16	2	2
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	32
<i>X. maltophilia</i> ATCC 13637	>32	---	---	---

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemu antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	58	59	60	61	62	63
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	---	---	---	---	---	---
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> Col (Meht ^R)(lac ⁻)	>32	<0,25	2	0,5	4	4	4
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	4	8	4	16	16	16
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	<0,25	<0,25	<0,25	0,5	<0,25	<0,25

<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	4	16	4-8	>32	32	32
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	0,5	4	1	4	4	1
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	1	4	1	4	2	1
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	32	>32	>32	>32	>32	8
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	64	65	66	67	68	69
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	<0,25	<0,25	---	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	0,5	8	2	4	8	4
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	4	32	8	16	16	16
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	8	32	8	16	32	32
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	0,5	2	1	2	4	2
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	1	1	4	2	4	2
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	70	71	72	73	74	75
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	4	16	4	4	16	8
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	16	>32	32	32	>32	>32
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	32	>32	32	32	>32	>32
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	2	2	2	1	2	2
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	0,5	1	1	0,5	1	1
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	76	77	78	79	80
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	<0,25	<0,25	0,25	0,06	<0,06
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,25	<0,25	---	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	---	---	---
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	2	8	4	4	2
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	8	32	16	8	8
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	<0,25	<0,25	0,25	0,06	<0,06

<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	32	>32	>32	32	8
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	2	2	4	2	2
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	1	1	4	1	1
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	16
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	81	82	83	84	85	86
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	---	---	---	---	<0,25	1
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	---
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	2	4	4	2	4	8
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	4	16	16	8	16	16
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^R)(lac ⁻)	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	1
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	16	32	32	8	16	16
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	1	4	2	1	2	2
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	2	1	1	1	4	4
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	2
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	32

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	87	88	89	90	91	92
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	---	---	0,5	1	---	<0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,25	<0,25	<0,25	0,5	<0,25	<0,25
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	1	4	2	8	4	2
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	4	16	4	16	16	16
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	<0,25	<0,25	0,5	1	<0,25	<0,25
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	16	16	8	32	>32	8
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	1-2	2	4	16	2	16
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	2	4	2	32	1	16
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	2	4	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	8	16	>32	>32

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	93	94	95	96	97	98
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	<0,25	---	---	0,25	0,06	0,5
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	<0,25	<0,25	<0,25	---	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	<0,25	<0,25	<0,25	---	---	---
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	2	4	4	8	2	2
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	8	16	8	16	4	8
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	<0,25	<0,25	<0,25	0,5	0,125	---

<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	8	>32	16	16	8	8
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	0,5	2	4	4	1	4
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	<0,25	1	4	1	0,5	1
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	8
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	8	16	>32	16

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	99	100	101	102	103	104
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	0,125	<0,06	0,25	0,125	0,25	0,5
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	---	---	---	---	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	---	---	---	---	---	---
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	4	4	4	4	2	2
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	16	8	8	16	8	4
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	---	---	0,25	0,125	0,25	0,5
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	16	16	16	32	4	4
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	1	4	2	4	2	4
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	1	1	1	2	1	2
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	32	>32	8
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	16

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	105	106	107	108	109	110
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	0,25	0,25	0,25	0,5	0,125	0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	---	---	---	---	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	---	---	---	---	---	---
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	4	1	4	4	4	2
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	16	8	16	8	16	8
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	0,25	0,125	0,25	0,5	0,125	0,25
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	32	32	32	16	32	>16
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	2	4	8	16	4	2
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	1	4	8	16	4	2
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	4	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	16	>32	>32

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	111	112	113	114	115	116
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	0,5	≤0,06	0,125	0,25	0,25	0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	---	---	---	---	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	---	---	---	---	---	---
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	8	4	4	4	4	4
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	16	16	16	16	8	16
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	0,25	≤0,06	0,125	0,125	0,25	0,125

LT 4193 B

<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	32	32	>32	32	32	16
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	4	4	4	2	8	2
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	4	4	1	1	4	2
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemu antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	117	118	119	120	121	122
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	0,25	0,25	0,125	0,25	0,5	0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	---	---	---	---	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	---	---	---	---	---	---
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	8	4	2	8	4	4
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	16	8	8	16	8	8
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	0,125	0,125	0,06	0,25	0,5	0,25
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	32	32	16	32	16	16
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	1	4	1	8	2	4
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	2	4	1	4	0,5-1	4
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemu antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	123	124	125	126	127	128
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	0,06	0,25	0,5	0,125	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	---	---	---	---	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	---	---	---	---	---	---
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	4	4	4	8	4	8
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	8	16	8	16	8	16
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	≤ 0,06	0,25	0,5	0,125	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	16	16	8	---	---	---
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	4	1	2	2	1	2
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	2	1	0,25	1	1	2
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemu antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	129	130	131	132	133	134
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	≤ 0,06	0,125	≤ 0,06	0,125	0,125	0,125
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	---	---	---	---	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	---	---	---	---	---	---
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	8	2	1	8	2-4	2
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	8	4	4	32	8	8
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	≤ 0,06	0,25	≤ 0,06	0,25	0,125	0,125

<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	16	4	32	>32	16	16
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	---	0,5	1	4	1	1
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	0,25	0,25	0,5	4	1	0,5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	2	>32	>32	>32	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32	>32	>32	>32

1 lentelė. 7-(Acilamido)-3-(ariltio)cefemų antimikrobinės savybės

Organizmas	Cefotaks.	135	136	137
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	0,125	0,125	0,125
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<1	---	---	---
<i>S. epidermidis</i> ATCC 31432	2	---	---	---
<i>S. aureus</i> Col (Meth ^R)(lac ⁻)	>32	8	2	2
<i>S. aureus</i> 76 (Meth ^R)(lac ⁺)	>32	16	4	4
<i>S. aureus</i> Col8A(Meth ^S)(lac ⁻)	2	≤0,06	---	0,06
<i>S. haemolyticus</i> (Meth ^R)	>32	32	4	16
<i>E. faecium</i> ATCC 35667	>32	2-4	1	0,25
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>32	2-4	0,5	0,5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	<1	>32	>32	4
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	8-16	>32	>32	>32

Tiriamas
junginys

Pavadinimas

Cefotaksimas 7(R)-3-acetoksimetil-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(metoksimino)acetamido]-3-
cefem-4-karboksirūgštis

- 1 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(p-fluorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 2 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(m-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 3 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(p-chlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 4 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(o-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 5 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(p-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 6 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 7 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(dibenzofuranil-3-tio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 8 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 9 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 10 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(3-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 11 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-brom-4-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 12 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-bifenilmetiltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 13 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-fluor-4-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 14 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-brom-2-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 15 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(o-chlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 16 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2,5-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 17 7(R)-7-[(cianacetil)amino]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 18 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(3,4-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 19 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(o-karbometoksifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 20 7(R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-(o-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 21 7(R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(dibenzofuranil-1-tio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

- 22 (7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(hidroksiimino)acetamido]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 23 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(4-cianfenil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 24 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2,3-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 25 (7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 26 (7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-(2,5-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 27 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(2-furil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 28 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2,4-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 29 (7R)-7-[(p-metoksifenilacetil)amino]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 30 (7R)-7-[(p-chlorfenoksiacetil)amino]-3-(o-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 31 (7R)-7-[(p-chlorfenoksiacetil)amino]-3-(2,5-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 32 (7R)-7-[(p-metoksifenilacetil)amino]-3-(2,5-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 33 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-brom-5-fluorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 34 (7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-(2-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 35 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2,5-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 36 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-vinilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 37 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(2-tienil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 38 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-hidroksimetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 39 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2,4-dibromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 40 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-trifluormetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 41 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-cianfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 42 (7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(hidroksiimino)acetamido]-3-(2-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 43 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(2-(4-metoksifenilmetil)tien-5-il)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 44 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-metiltiofeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 45 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(2-(N-metilimidazoliometil)tien-5-il)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 46 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-tret-butilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 47 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-izopropiloksifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 48 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(3-(N-metilimidazoliometil)furan-2-il)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 49 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-cian-2-nitrofeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 50 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-formilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 51 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2,4-dicianfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 52 (7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-(2-cianfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 53 (7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(ciklopentiloksiimino)acetamido]-3-(2-cianfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 54 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-naftaleniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 55 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 56 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 57 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-bromnaftalen-2-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

- 58 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-izotiuroniometil-2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 59 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-(2-imidazolin-2-iltiometil)-2-jodfeniltio)-3-cefe-4-karboksirūgštis
- 60 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-(N-amidino)izotiuroniometil-2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 61 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-(N-morfolinoetil)izotiuroniometil-2-jodfeniltio)-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 62 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-tetrametilizotiuroniometil-2-jodfeniltio)-3-cefe-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 63 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 64 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 65 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 66 (7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-(4-izotiuroniometil-2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 67 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(1,2,4-triazol-5-iltiometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 68 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(2-imidazolin-4-on-2-il)tiometil)feniltio)-3-cefe-4-karboksirūgštis
- 69 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-tetrametilizotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 70 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(piridin-4-il)tiometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 71 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-metiltetrazol-5-il)tiometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 72 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(2-imidazolin-2-il)tiometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 73 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(N-metilpiridin-4-inio)tiometil)feniltio)-3-cefem-karboksirūgšties vidinė druska
- 74 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-N,N'-dietilizotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 75 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(pirimidin-2-il)tiometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 76 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-N-metilizotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 77 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 78 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-N-acetilamidinttiometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 79 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-N-ciklopropilizotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 80 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(3-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 81 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-fenilpiridin-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

- 82 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-fenil-N-metilpiridin-3-iotio)-3-cefem-4-karboksilatas
- 83 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-fenil-N-benzilpiridin-3-iotio)-3-cefem-4-karboksilatas
- 84 (7R)-7-[(4-chlorfenilacetil)amino]-3-(2-fenilpiridin-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 85 (7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-(2-fenilpiridin-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 86 (7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(ciklopentiloksiimino)acetamido]-3-(2-fenilpiridin-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 87 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 88 (7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 89 (7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(ciklopentiloksiimino)acetamido]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 90 (7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(2-fluoretiloksiimino)acetamido]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 91 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-fenil-1,2,3-triazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 92 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-amino-4-feniltiazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 93 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 94 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-feniltetrazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 95 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-oksazol-5-ilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 96 (7R)-7-[(2-aminometilfenil)acetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 97 (7R)-7-[(4-izotiuronometilfenil)acetil)amino]-3-(2-izotiuronometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis trifluoracto rūgštis druska
- 98 (7R)-7-[(Z)-2-amino-5-chlortiazol-4-il)-2-(2-fluoretiloksiimino)acetamido]-3-(1-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 99 (7R)-7-[(4-hidroksifenilacetil)amino]-3-(2-izotiuronometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis vidinė druska
- 100 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(2-izotiuronio)etilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis vidinė druska
- 101 (7R)-7-[(2-aminometilfenil)acetil)amino]-3-(2-izotiuronometilfenil-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis trifluoracto rūgštis druska
- 102 (7R)-7-[(fenil)acetil)amino]-3-(2-cianpiridin-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 103 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(pirazol-1-il)piridin-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 104 (7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(3-pentiloksiimino)acetamido]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 105 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-(piridin-2-il)pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 106 (7R)-7-[(metiltioacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 107 (7R)-7-[(ciklopropilacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 108 (7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(ciklopropilmetiloksiimino)acetamido]-3-(1-pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

- 109 (7R)-7-[(heksanoil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 110 (7R)-7-[(4-piridiltioacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 111 (7R)-7-[(furilacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 112 (7R)-7-[(feniloksiacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 113 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-(3-nitrofenil)pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 114 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-(4-metoksifenil)pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 115 (7R)-7-[(2-ditiolanilkarbonil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 116 (7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūg
- 117 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-N-(3-metoksifenil)pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 118 (7R)-7-[(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)acetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-cefem-4-karboksirūgštis
- 119 (7R)-7-[(feniltioacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūg
- 120 (7R)-7-[(2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)acetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-cefem-4-karboksirūgštis
- 121 (7R)-7-[(2-(2-furil)-2-(hidroksiimino)acetamido]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 122 (7R)-7-[(cianmetiltioacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 123 (7R)-7-[(feniltioacetil)amino]-3-(1-N-(4-fluorfenil)pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 124 (7R)-7-[(4-aminometilfenil)acetil)amino]-3-(2-izotiuroniometilfenililtio)-3-cefe-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska
- 125 (7R)-7-[(N,N'-diizopropilizotiuronio)acetil)amino]-3-(2-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska
- 126 (7R)-7-[(metiltioacetil)amino]-3-(2-(N-amidino)izotiuroniometilfeniltio)-3-cefe-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 127 (7R)-7-[(metiltioacetil)amino]-3-(2-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 128 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-guanidiniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 129 (7R)-7-[(Z)-2-(aminotiazol-4-il)-2-(hidroksiimino)acetamido]-3-(2-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 130 (7R)-7-[(Z)-2-(fenil)-2-(hidroksiimino)acetamido]-3-(1-N-(fenil)pirazol-5-iltio)-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 131 (7R)-7-[(Z)-2-chlorvinil)tioacetil)amino]-3-(1-N-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 132 (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(pirazol-1-il)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis
- 133 (7R)-7-[(metiltioacetil)amino]-3-(2-(N-amino)izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 134 (7R)-7-[(3-jodprop-1-iltioacetil)amino]-3-(2-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska

- 135 (7R)-7-[(metiltioacetil)amino]-3-(2-guanidiniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 136 (7R)-7-[(Z)-2-(fenil)-2-(hidroksiimino)acetamido]-3-(2-izotiuroniometilfeniltio)-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska
- 137 (7R)-7-[(2-guanidinioetiltioacetil)amino]-3-(2-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

Antibakteriniai bandymai *in vivo*

Junginiai, kurie parodė didžiausią aktyvumą *in vitro*, lyginant su etaloniniais antibiotikais, buvo toliau tyrinėti, naudojant murininį modelį letaliniam bakteriniam peritonitui.

Grupėms iš 5 Swiss-Webster pelių patelių (Simonsen, Gilroy, CA) intraperitoniniu būdu (IP) buvo suleista bakterinio inokulianto dešimties kartų inkrementų. Tai leido išskaičiuoti vidutinę letalinę dozę (LD_{50}) ir LD_{100} . Preliminariniam naujojo antibiotiko įvertinimui pelės buvo apdorojamos IP LD_{100} bakterijų titru. Grupės iš 10 pelių vienodomis dozėmis, suleidžiamomis bakterinio apdorojimo metu ir po 2 valandų, subkutaniškai veikiamos dvigubais testuojamo vaisto inkrementais ir antibiotiku, kurio efektyvumas pelėms ir žmonėms yra žinomas (t.y. teigiama kontrolė). Pelės stebimos 72 valandas. Pelės, kurios išgyveno 72 valandas, laikomos ilgalaikio išgyvenimo pelėmis. Bendra vaisto dozė (mg/kg), kuri 50 % pelių grupėje apsaugojo nuo mirties, vadinama vidutine apsaugine doze (PD_{50}). Panašiai nustatomos PD_{50} keletui patogenų. Tada kiekybiniai galiniai taškai naujiesiems vaistams palyginami su taškais, gautais etaloniniais antibiotikams.

Šeši dešimt kartų praskiesti inokulianto mėginiai, suspenduoti 0,5 ml sterilizuoto 7% hog gastrinio mucino (Sigma), suleidžiami IP kiekvienai grupės, susidedančios iš 5 pelių, pelei. Kontrolinė 5 pelių grupė gavo tik muciną. Pelės stebėtos 72 valandas. Tos pelės, kurios išgyveno 72 valandas, laikomos ilgalaikio išgyvenimo pelėmis. Panaudojant probit-testą, nustatyta vidutinė letalinė dozė (LD_{50}) ir 100 % letalinė dozė (LD_{100}).

Antibiotinio efektyvumo tyrimuose pelės apdorojamos bakterijų titrais, kurie tiriamam štamui duoda LD_{100} . Kiekviena grupės, kurią sudaro 10 pelių, pelė subkutaniniu būdu (SC) dviem vienodomis dozėmis, suleidžiamomis bakterinio apdorojimo metu ir po 2 valandų, apdorojama dvigubais tiriamojo antibiotiko inkrementais; kita grupė panašiai apdorojama etaloniniu antibiotiku, kurio efektyvumas

pelėms ir žmonėms yra žinomas. Vaistų dozės gali būti 0,01-512 mg/kg ribose. Jeigu vaistas yra blogai tirpus, vaisto tirpumui padidinti naudojamas Tween 20 arba propilenglikolis. Gyvuliukai stebimi 72 valandas. Probit-metodu išskaičiuojama 50 % apsauginė dozė (PD₅₀). PD₅₀ yra ta pati, kaip ir 50 % efektyvi dozė (ED₅₀) ir 50 % gydomoji dozė (CD₅₀).

Ant smegenų-širdies infuzinio agaro kultivuojami kraujo iš visų žuvusių ir pusės išgyvenusių pelių širdžių mėginiai. Gyvuliukai, kurie gavo apsauginę tiriamojo vaisto dozę, išgyvena 72 valandas, nors jie atrodo vidutiniškai arba labai sergantys per visą stebėjimo laiką. Infekuotos, apdorotos placebo kontrolinės pelės ir pelės, gavusios neefektyvią, t.y. mažesnę tiriamojo vaisto dozę, rodo labai didelį mirtingumo greitį. Dauguma tokių pelių miršta per 6-48 valandas. Tos pelės, kurios išgyveno 72 valandas, laikomos ilgalaikio išgyvenimo pelėmis.

(Junginių numeriai atitinka MIC lentelėse nurodytus numerius; duomenys duoti paveikus meticilinui imliu *S. aureus* štamu ATCC 13709).

Junginys: Dozė:	Mirtingumas				
	Vankomicinas	6	17	81	87
16 mg/kg	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10
8 mg/kg	0/10	1/10	0/10	5/10	0/10
4 mg/kg	2/10	5/10	5/10	10/10	3/10
2 mg/kg	8/10	8/10	8/10	8/10	4/10
ED ₅₀ (mg/kg)	2,81	3,65	3,41	8,46	1,89
Apdor. štamo MIC (μg/ml)	1	<0,5	0,125	0,125	0,06

Junginys: Dozė:	Mirtingumas				
	Vankomicinas	Cefotaksimas	6	41	88
40 mg/kg		0/10			
20 mg/kg		4/10			
10 mg/kg	2/10	3/10	1/10	0/10	0/10
5 mg/kg	5/10	5/10	1/10	0/10	0/10
2,5 mg/kg	5/10	8/10	4/10	0/10	0/10
1,25 mg/kg	6/10		4/10	6/10	1/10
0,625 mg/kg	8/10		9/10	8/10	2/10
0,3125 mg/kg					

LT 4193 B

ED ₅₀ (mg/kg)	2,79	7,47	1,57	1,13	0,31
95% patikimumo intervalas	0,79-4,80	2,91-12,04	0,83-2,31	0,81-1,45	0,12-0,74
Apdor. štamo MIC (μg/ml)	1	2	0,03	0,06	0,25

Mirtingumas					
Junginys:	89	97	101	103	104
Dozė:					
40 mg/kg					
20 mg/kg					
10 mg/kg	8/10		0/10	0/10	9/10
5 mg/kg	8/10	0/10	0/10	5/10	8/10
2,5 mg/kg	9/10	2/10	0/10	7/10	8/10
1,25 mg/kg	9/10	3/10	2/10	7/10	10/10
0,625 mg/kg	9/10	5/10	5/10	7/10	6/10
0,3125 mg/kg		8/10			
ED ₅₀ (mg/kg)	>10	0,74	0,65	2,67	>10
95% patikimumo intervalas		0,39-1,08	0,36-0,94	1,13-4,21	-
Apdor. štamo MIC (μg/ml)	0,5	0,062	0,125	0,125	0,5

Mirtingumas					
Junginys:	102	106	115	108	110
Dozė:					
40 mg/kg					
20 mg/kg					
10 mg/kg			0/10	10/10	0/10
5 mg/kg	0/10		4/10	10/10	6/10
2,5 mg/kg	5/10	1/10	7/10	9/10	8/10
1,25 mg/kg	7/10	2/10	9/10	8/10	7/10
0,625 mg/kg	8/10	6/10	8/10	9/10	8/10
0,3125 mg/kg	10/10	9/10			
0,1562 mg/kg		9/10			
ED ₅₀ (mg/kg)	1,75	0,72	3,04	>10	3,45
95% patikimumo intervalas	1,12-2,38	0,44-1,00	1,73-4,34	-	1,13-4,21
Apdor. štamo MIC (μg/ml)	0,125	0,125	0,25	0,5	0,25

Mirtingumas					
Junginys:	107	118	119	122	125

Dozė:

40 mg/kg					
20 mg/kg					
10 mg/kg	0/10	2/10		0/10	7/10
5 mg/kg	0/10	4/10	8/10	0/10	4/9
2,5 mg/kg	5/10	8/10	7/10	0/10	7/10
1,25 mg/kg	6/10	6/10	10/10	6/10	10/10
0,625 mg/kg	8/10	8/10	9/10	8/10	9/10
0,3125 mg/kg			10/10		
0,1562 mg/kg					
ED ₅₀ (mg/kg)	1,58	3,38	>5	1,13	>10
95% patikimumo intervalas	0,99-2,17	1,10-5,66	-	0,81-1,45	-
Apdor. štamo MIC (μg/ml)	0,125	0,06	0,25	0,125	-

Mirtingumas

Junginys:

Dozė:

	127	130	131	137
40 mg/kg				
20 mg/kg				
10 mg/kg		6/10	0/10	
5 mg/kg	1/10	6/10	0/10	
2,5 mg/kg	2/10	9/10	4/10	
1,25 mg/kg	4/10	7/10	7/10	
0,625 mg/kg	5/10	10/10	9/10	6/10
0,3125 mg/kg	6/10			5/10
0,1562 mg/kg				7/10
0,0781 mg/kg				9/10
0,0391 mg/kg				8/10
ED ₅₀ (mg/kg)	0,59	>10	1,73	0,75
95% patikimumo intervalas	0,11-1,07	-	1,18-2,27	0-1,75
Apdor. štamo MIC (μg/ml)	-	0,125	0,06	0,06

PAVYZDŽIAI

Detaliau šis išradimas bus pailiustruotas toliau duodamais specifiniais pavyzdžiais, kurie jokių būdu neriboja jo apimties.

1 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

I maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-trifluormetansulfoniloksi-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio (760 mg, 1,2 mmol) tirpalą sausame DMF (12 ml) -60 °C temperatūroje azoto atmosferoje pridedamas natrio 4-fenilbenzentioliato, pagaminto iš 4-fenilbenzentiolio (320 mg, 1,56 mmol) ir natrio heksametildisilazido (1,2 ml 1 M tirpalas THF, 1,2 mmol), tirpalo DMF (3 ml). Po 25 min. reakcija sustabdoma, pridedant 10 % vandeninio amonio chlorido tirpalo (1 ml) ir vandens (120 ml). Gautas pieno pavidalo tirpalas ekstrahuojamas dichlormetanu (3x50 ml) ir 10 % EtOAc/heksane (3x50 ml). Organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir filtruojami, ir rotoriniu garintuvu nugarinamas tirpiklis. Pirminis produktas valomas chromatografuojant per silikagelį (chromatotron, 4 mm plokštelė, 5 % EtOAc/heksane, po to 0,25 % MeOH/dichlormetane) ir gaunama 450 mg (56 %) norimo junginio. ¹H BMR (CDCl₃) δ 3,17 (d, 1H, J=18), 3,31 (d, 1H, J=17), 3,63 (d, 1H, J=16), 3,69 (d, 1H, J=16), 5,01 (d, 1H, J=4), 5,79 (dd, 1H, J=4,9), 6,06 (d, 1H, J=9), 7,00 (s, 1H), 7,2-7,7 (m, 25H).

2 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

I gerai maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-trifluormetansulfoniloksi-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio (190 mg, 0,30 mmol) suspensiją sausame THF (20 ml) -78 °C temperatūroje azoto atmosferoje pridedama natrio 4-brombenzentioliato, pagaminto iš 4-fenilbenzentiolio (62 mg, 0,33 mmol) ir natrio heksametildisilazido (0,30 ml 1M tirpalas THF, 0,30 mmol), suspensija THF (5 ml). Po 1 val. reakcija sustabdoma, pridedant 5 % vandeninio amonio chlorido tirpalo (3 ml). Gautas mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu (3x25 ml) ir ekstraktai plaunami vandeniu ir sočiu natrio chlorido tirpalu.. Organinė fazė džiovinama natrio sulfatu ir filtruojama, ir rotoriniu garintuvu nugarinamas tirpiklis. Pirminis produktas valomas chromatografuojant per silikagelį (chromatotron, 2 mm plokštelė, 0,25 % MeOH/dichlormetane), ir gaunama 85 mg (42 %) norimo junginio. ¹H BMR (CDCl₃) δ 3,10 (d, 1H, J=18), 3,28 (d, 1H, J=17), 3,63 (d, 1H, J=16), 3,69 (d, 1H, J=16), 5,00 (d, 1H, J=4), 5,81 (dd, 1H, J=4,9), 6,07 (d, 1H, J=9), 6,98 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 20H).

Pagal 1 ir 2 pavyzdžiuose aprašytas metodikas gaunami žemiau 3-14 pavyzdžiuose išvardinti šio išradimo junginiai.

3 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-(jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 4-fenil-tioliatas.

4 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-brom-4-(fenil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 2-brom-4-(fenil)feniltioliatas.

5 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-fenil-4-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 2-fenil-4-bromfeniltioliatas.

6 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(3-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 3-jod-feniltioliatas.

7 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2,4-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 2,4-dichlorfeniltioliatas.

8 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-(2-imidazolil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 4-(2-imidazolil)feniltioliatas.

9 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(dibenzofuran-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties
benzhidrilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio dibenzofuran-3-tioliatas.

10 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(dibenzofuran-2-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties
benzhidrilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio dibenzofuran-2-tioliatas.

11 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(dibenzofuran-1-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties
benzhidrilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio dibenzofuran-1-tioliatas.

12 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(dibenzofuran-4-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties
benzhidrilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio dibenzofuran-4-tioliatas.

13 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[6-(hidroksimetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-
karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 6-(hidroksimetil)dibenzofuran-3-tioliatas.

14 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[7-(hidroksimetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-
karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 7-(hidroksimetil)dibenzofuran-3-tioliatas.

15 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-trifluormetansulfoniloksi-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (700 mg, 1,2 mmol) tirpalą sausame DMF (12 ml) -60 °C temperatūroje azoto atmosferoje pridedamas natrio 2-fenilbenzentioliato, pagaminto iš 2-fenilbenzentiolio (320 mg, 1,56 mmol) ir natrio heksametilidisilazido (1,2 ml 1 M tirpalas THF, 1,2 mmol), tirpalo DMF (3 ml). Po 25 min. reakcija sustabdoma, pridedant 10 % vandeninio amonio chlorido tirpalo (1 ml) ir vandens (120 ml). Gautas pieno pavidalo tirpalas ekstrahuojamas dichlormetanu (3x50 ml) ir 10 % EtOAc/heksane (3x50 ml). Organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir filtruojami, ir rotoriniu garintuvu nugarinamas tirpiklis. Pirminis produktas valomas chromatografuojant per silikagelį (chromatotron, 4 mm plokštelė, 5 % EtOAc/heksane, po to 0,25 % MeOH/dichlormetane) ir gaunama 450 mg (56 %) norimo junginio.

Pagal 15 pavyzdyje aprašytą metodiką gaunami žemiau 16-32 pavyzdžiuose išvardinti šio išradimo junginiai.

16 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[2-(4-cianfenil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 2-(4-cianfenil)feniltioliatas.

17 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[2,3-dichlorfeniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 2,3-dichlorfeniltioliatas.

18 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[2,5-dichlorfeniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 2,5-dichlorfeniltioliatas.

19 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-brom-5-fluorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties, 4-
metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 2-brom-5-fluorfeniltioliatas.

20 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-
metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 2-bromfeniltioliatas.

21 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-chlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-
metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 4-chlorfeniltioliatas.

22 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[4-(etoksikarbonil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-
metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 4-(etoksikarbonil)feniltioliatas.

23 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[2-(etoksikarbonil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-
metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 2-(etoksikarbonil)feniltioliatas.

24 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[2-jodfeniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo
esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 2-jodfeniltioliatas.

25 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[2-chlorfeniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-
metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 2-chlorfeniltioliatas.

26 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[4-brom-3-(trifluormetoksi)feniltio]-3-cefem-4-
karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 4-brom-3-(trifluormetoksi)feniltioliatas.

27 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[[4-(2-imidazolil)metil]feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties
4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas kalio 4-[(2-imidazolil)metil]feniltioliatas.

28 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[[4-(1-metil-2-imidazolil)metil]feniltio]-3-cefem-4-
karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas kalio 4-[(1-metil-2-imidazolil)metil]feniltioliatas.

29 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[2-fluor-4-(2-fenil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-
metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas kalio 2-fluor-4-(fenil)feniltioliatas.

30 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[3-(2-tienil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-
metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 3-(2-tienil)feniltioliatas.

31 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[3,4-dichlorfeniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas natrio 3,4-dichlorfeniltioliatas.

32 pavyzdys

(7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-[5-brom-4-(1-metil-2-imidazolil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, panašią į aprašytą 15 pavyzdyje, išskyrus tai, kad panaudotas (7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-trifluormetansulfoniloksi-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris ir natrio 5-brom-4-(1-metil-2-imidazolil)-feniltioliatas.

33 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-(2-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Į (7R)-7-(fenilacetil)amino-3-(2-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio (812 mg, 1,21 mmol) ir piridino (195 μ l, 2,42 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) 0 °C temperatūroje lėtai pridedamas fosforo pentachlorido (403 mg, 1,94 mmol) tirpalas dichlormetane (9 ml). Po 15 min. 0 °C temperatūroje iš karto pridedama izobutilo alkoholio (1,1 ml, 12,1 mmol). Mišinys praskiedžiamas dichlormetanu (20 ml) ir plaunamas 5 % vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (20 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu, o tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu. Liekana chromatografuojama ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį (nuo 33 iki 50 % acetato/heksane) ir gaunama 300 mg (45 %) norimo junginio.

34 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Į (7R)-7-(fenilacetil)amino-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (850 mg, 1,21 mmol) ir piridino (195 μ l, 2,42 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) 0 °C temperatūroje lėtai pridedamas fosforo pentachlorido (403 mg, 1,94 mmol) tirpalas dichlormetane (9 ml). Po 15 min. 0 °C temperatūroje iš karto pridedama izobutilo alkoholio (1,1 ml, 12,1 mmol). Mišinys praskiedžiamas dichlormetanu (20 ml) ir plaunamas 5 % vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (20 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu, o tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu. Liekana

chromatografuojama ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį (nuo 33 iki 50 % acetato/heksane) ir gaunama 300 mg (50 %) norimo junginio.

Pagal 33 ir 34 pavyzdžiuose aprašytas metodikas gaunami žemiau 35-50 pavyzdžiuose išvardinti šio išradimo junginiai.

35 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-(4-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

36 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[4-(2-imidazolil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[4-(2-imidazolil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

37 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[3-brom-4-(fenil)feniltiotio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[3-brom-4-(fenil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

38 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[(2-trifluormetoksi)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[(2-trifluormetoksi)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

39 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-(dibenzofuran-2-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(dibenzofuran-2-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

40 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[4-(2-tienil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[4-(2-tienil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

41 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[(6-chlormetil)dibenzofuran-2-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[6-(hidroksimetil)dibenzofuran-2-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris, esant antram fosforo pentachlorido ir piridino ekvivalentui.

42 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[(7-chlormetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[7-(hidroksimetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris, esant antram fosforo pentachlorido ir piridino ekvivalentui.

43 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-(2,5-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2,5-dichlorfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

44 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[4-(2-oksazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[4-(2-oksazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

45 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[4-(1-imidazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[4-(1-imidazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

46 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[4-(1-imidazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[4-(1-imidazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

47 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[2-brom-4-(etoksikarbonil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[2-brom-4-(etoksikarbonil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

48 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[4-(2-tiazolil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[4-(2-tiazolil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

49 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[4-(cianamido)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[4-(cianamido)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

50 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-[4-(2-furil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama 33 pavyzdyje aprašyta metodika, išskyrus tai, kad imamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[4-(2-furil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

51 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-metoksiimino)acetil]-amino]-3-(4-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Į 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-metoksiimino)acto rūgštis (40 mg, 0,20 mmol) ir 1-hidroksibenzotriazolo (27 mg, 0,20 mmol) tirpalą DMF (2 ml) pridedama dicikloheksilkarbodiimido (45 mg, 0,22 mmol). Pamašius 15 min., pridedamas (7R)-7-amino-3-(2-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio (110 mg, 0,20 mmol) tirpalo DMF (1,5 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to paskirstomas tarp 20 % heksano/EtOAc (20 ml) ir vandens (50 ml). Organinis sluoksnius džiovinamas natrio sulfatu, o tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu. Pirminis produktas chromatografuojamas per silikagelį (30 % EtOAc/heksane) ir gaunama 74 mg (50 %) norimo junginio.

Naudojant iš esmės tą pačią metodiką, kaip aprašyta 51 pavyzdyje, pagaminami 52-82 pavyzdžiuose nurodyti junginiai.

52 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-metoksiimino)acetil]-amino]-3-(bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-metoksiimino)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-(bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

53 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-hidroksiimino)acetil]-amino]-3-(bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-hidroksiimino)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-(bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

54 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-hidroksiimino)acetil]-amino]-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-hidroksiimino)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

55 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-hidroksiimino)acetil]-amino]-3-[4-(etoksikarbonil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-hidroksiimino)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[4-(etoksikarbonil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

56 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[*sin*-(tret-butoksi)karbonil-metoksiimino]acetil]-amino]-3-[4-(2-tienil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[*sin*-(tret-butoksi)karbonilmetoksiimino]acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[4-(2-tienil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

57 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[[*sin*-(tret-butoksi)karbonilmetoksi-imino]acetil]-amino]-3-[4-(2-furil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-[*sin*-(tret-butoksi)karbonilmetoksiimino]acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[4-(2-furil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

58 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-2-fluoretoksiimino)acetil]-amino]-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-2-fluoretoksiimino)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

59 pavyzdys

(7R)-[(2-tienilacetil)amino]-3-[6-(chlormetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidriolo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-tienilacetilchloridas-piridinas ir (7R)-7-amino-3-[6-(chlormetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

60 pavyzdys

(7R)-[(2-tienilacetil)amino]-3-[6-(chlormetil)dibenzofuran-1-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-tienilacetilchloridas-piridinas ir (7R)-7-amino-3-[6-(chlormetil)dibenzofuran-1-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

61 pavyzdys

(7R)-[(2-amino-4-tiazolil)acetil]amino]-3-(2-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra (2-amino-4-tiazolil)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-(2-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

62 pavyzdys

(7R)-[(2-amino-4-tiazolil)acetil]amino]-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra (2-amino-4-tiazolil)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

63 pavyzdys

(7R)-[(2-furilacetil)amino]-3-[4-(2-oksazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-furilacto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[4-(2-oksazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

63a pavyzdys

(7R)-[(2-furilacetil)amino]-3-[4-(2-imidazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-furilacto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[4-(2-imidazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

64 pavyzdys

(7R)-[(4-bromfenilacetil)amino]-3-(dibenzofuran-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 4-bromfenilacetilo chloridas ir (7R)-7-amino-3-(dibenzofuran-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

65 pavyzdys

(7R)-[(2-jodfenilacetil)amino]-3-(2-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-jodfenilacetilo chloridas ir (7R)-7-amino-3-(2-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

66 pavyzdys

(7R)-[[(2-jodfeniltio)acetil]amino]-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(jodfeniltio)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

67 pavyzdys

(7R)-[[(2-jodfeniltio)acetil]amino]-3-(bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(jodfeniltio)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-(bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

68 pavyzdys

(7R)-[[(trifluormetiltio)acetil]amino]-3-[4-(2-oksazolil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra (trifluormetiltio)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[4-(2-oksazolil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

69 pavyzdys

(7R)-[[[(trifluormetiltio)acetil]amino]-3-[2-brom-4-(etoksikarbonil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra (trifluormetiltio)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[2-brom-4-(etoksikarbonil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

70 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-furil)-2-(*sin*-metoksiimino)acetil]amino]-3-(2-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(2-furil)-2-(*sin*-metoksiimino)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-(2-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

71 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-furil)-2-(*sin*-metoksiimino)acetil]amino]-3-(dibenzofuran-2-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(2-furil)-2-(*sin*-metoksiimino)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-(dibenzofuran-2-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

72 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-furil)-2-(*sin*-metoksiimino)acetil]amino]-3-[4-(1-meti-2-imidazolil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(2-furil)-2-(*sin*-metoksiimino)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[4-(1-metil-2-imidazolil)]feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

73 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-furil)-2-(metoksiimino)acetil]amino]-3-[6-(hidroksimetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra 2-(2-furil)-2-(*sin*-metoksiimino)acto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[6-(hidroksimetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris.

74 pavyzdys

(7R)-7-[(D-fenilglicil)amino]-3-(dibenzofuran-1-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Šis junginys gautas, reaguojant D-fenilglicilchlorido hidrochloridui ir (7R)-7-amino-3-(dibenzofuran-1-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterui, esant tetrahidrofuranui ir natrio bikarbonato vandeniniam tirpalui.

75 pavyzdys

(7R)-7-[(D-fenilglicil)amino]-3-(dibenzofuran-2-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Šis junginys gautas, reaguojant D-fenilglicilchlorido hidrochloridui ir (7R)-7-amino-3-(dibenzofuran-2-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterui, esant tetrahidrofuranui ir natrio bikarbonato vandeniniam tirpalui.

76 pavyzdys

(7R)-7-[(D-fenilglicil)amino]-3-(dibenzofuran-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Šis junginys gautas, reaguojant D-fenilglicilchlorido hidrochloridui ir (7R)-7-amino-3-(dibenzofuran-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterui, esant tetrahidrofuranui ir natrio bikarbonato vandeniniam tirpalui.

77 pavyzdys

(7R)-[(D-(2-formiloksi)fenilacetil)amino]-3-[4-(2-furil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra D-(2-formiloksi)fenilacto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[4-(2-furil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris.

78 pavyzdys

(7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-[3-(imidazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra cianacto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[3-(imidazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilo esteris.

79 pavyzdys

(7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-[3-dibenzotien-1-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra cianacto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[3-dibenzotien-1-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilo esteris.

80 pavyzdys

(7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-[4-(trifluormetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilo esteris

Naudojama ta pati metodika kaip ir 51 pavyzdyje tik reagentai yra cianacto rūgštis ir (7R)-7-amino-3-[4-(trifluormetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilo esteris.

81 pavyzdys

(7R)-7-[(α -[D-4-etil-2,3-diokso-1-piperazinkarboksamido]- α -fenilacetil)amino]-3-[2-jod-4-(cianamido)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gautas, reaguojant α -[D-4-etil-2,3-diokso-1-piperazinkarboksamido]- α -fenilacetilchloridui ir (7R)-7-amino-3-[2-jod-4-(cianamido)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilo esterui, esant tetrahidrofuranui ir natrio bikarbonato vandeniniam tirpalui.

82 pavyzdys

(7R)-7-[(α -[D-4-etil-2,3-diokso-1-piperazinkarboksamido]- α -fenilacetil)amino]-3-[dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gautas, reaguojant α -[D-4-etil-2,3-diokso-1-piperazinkarboksamido]- α -fenilacetilchloridui ir (7R)-7-amino-3-[dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilo esterui, esant tetrahidrofuranui ir natrio bikarbonato vandeniniam tirpalui.

83 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[6-(chlormetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-
karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[6-(hidroksimetil)-dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterui su 1,1 ekvivalento tionilo chlorido ir piridino metileno chloride 0°C temperatūroje.

Pagal iš esmės tą pačią metodiką, kaip aprašyta 83 pavyzdyje, gaunami toliau duodamuose 84-88 pavyzdžiuose nurodyti junginiai.

84 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[7-(chlormetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-
karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[7-(hidroksimetil)-dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 1,1 ekvivalento tionilo chlorido ir piridino metileno chloride 0°C temperatūroje.

85 pavyzdys

(7R)-7-[(2-furilacetil)amino]-3-[7-(chlormetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-
karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[(2-furilacetil)amino]-3-[7-(hidroksimetil)-dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 1,1 ekvivalento tionilo chlorido ir piridino metileno chloride 0°C temperatūroje.

86 pavyzdys

(7R)-7-[2-(2-tienilacetil)-2-(*sin*-metoksiimino)acetil]amino]-3-[4-[4'-
(chlormetil)fenil]fenililtio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-[4-[4'-(hidroksimetil)fenil]fenililtio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 1,1 ekvivalento tionilo chlorido ir piridino metileno chloride 0°C temperatūroje.

87 pavyzdys

(7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-fluoretoksiimino)acetil]amino]-3-[4-
[(chlormetil)fenililtio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-2-fluoretoksiimino)acetil]amino]-3-[4-(hidroksimetil)fenililtio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksi-

benzilo esterui su 1,1 ekvivalento tionilo chlorido ir piridino metileno chloride 0°C temperatūroje.

88 pavyzdys

(7R)-7-[(α-[D-4-etil-2,3-diokso-1-piperazinkarboksamido]-α-fenilacetil)amino]-3-[4-(chlormetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gautas, reaguojant 7-[(α-[D-4-etil-2,3-diokso-1-piperazinkarboksamido]-α-fenilacetil)amino]-3-[4-(hidroksimetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 1,1 ekvivalento tionilo chlorido ir piridino metileno chloride 0°C temperatūroje.

89 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[6-(piridin-1-iometil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio hidrochloridas

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[6-(chlormetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterui su 4 ekvivalentais piridino acetonitrile. Norima medžiaga gaunama, nusodinant dietilo eteriu.

90 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[6-(N-metilimidazol-1-iometil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio hidrochloridas

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[6-(chlormetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterui su 4 ekvivalentais 1-metilimidazolo acetonitrile. Norima medžiaga gaunama, nusodinant dietilo eteriu.

91 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[7-(piridin-1-iometil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio hidrochloridas

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[7-(chlormetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterui su 4 ekvivalentais piridino acetonitrile. Norima medžiaga gaunama, nusodinant dietilo eteriu.

92 pavyzdys

(7R)-7-[(2-furilacetil)amino]-3-[7-(N-metilimidazol-1-iometil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio hidrochloridas

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[(2-furilacetil)amino]-3-[7-(chlormetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 4 ekvivalentais 1-metilimidazolo acetonitrile. Norima medžiaga gaunama, nusodinant dietilo eteriu.

93 pavyzdys

(7R)-7-[(2-furilacetil)amino]-3-[6-(piridin-1-iometil)dibenzofuran-2-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio hidrochloridas

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[(2-furilacetil)amino]-3-[6-(chlormetil)dibenzofuran-2-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 4 ekvivalentais piridino acetonitrile. Norima medžiaga gaunama, nusodinant dietilo eteriu.

94 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-tienil)-2-(sin-metoksiimino)acetil]amino]-3-[4-(N-piridin-1-iometil)fenililtio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio hidrochloridas

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[[2-(2-tienilacetil)-2-(sin-metoksiimino)acetil]amino]-3-[4-(chlormetilmetil)fenililtio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 4 ekvivalentais piridino acetonitrile. Norima medžiaga gaunama, nusodinant dietilo eteriu.

95 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(sin-2-fluoretoksiimino)acetil]amino]-3-[4-(N-metilimidazol-1-iometil)fenililtio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio hidrochloridas

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(sin-2-fluoretoksiimino)acetil]amino]-3-[4-(chlormetilmetil)fenililtio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 4 ekvivalentais 1-metilimidazolo acetonitrile. Norima medžiaga gaunama, nusodinant dietilo eteriu.

96 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(sin-(tret-butoksi)karbonilmetoksiimino)acetil]amino]-3-[4-(N-metilimidazol-1-iometil)fenililtio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio hidrochloridas

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-(tret-butoksi)-karbonilmetoksiimino)acetil]amino]-3-[4-(chlormetilmetil)fenililtio]-3-cefem-4-karboksi-rūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 4 ekvivalentais 1-metilimidazolo acetonitrile. Norima medžiaga gaunama, nusodinant dietilo eteriu.

97 pavyzdys

(7R)-7-[(α-[D-4-etil-2,3-diokso-1-piperazinkarboksamido]-α-fenilacetil)amino]-3-[4-(pirinin-1-iometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio hidrochloridas

Šis junginys gautas, reaguojant 7-[(α-[D-4-etil-2,3-diokso-1-piperazinkarboksamido]-α-fenilacetil)amino]-3-[4-(chlormetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 4 ekvivalentais piridino acetonitrile. Norima medžiaga gaunama, nusodinant dietilo eteriu.

98 pavyzdys

(7R)-7-[(2,4-dibromfenilacetil)amino]-3-[4'-(piridin-1-iometil)bifeniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio hidrochloridas

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[(2,4-dibromfenilacetil)amino]-3-[4'-(chlormetil)bifenililtio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 4 ekvivalentais piridino acetonitrile. Norima medžiaga gaunama, nusodinant dietilo eteriu.

99 pavyzdys

(7R)-7-[[[(2,4-dichlorfeniltio)acetil]amino]-3-[2-brom-4-(N-metilimidazol-1-iometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio hidrochloridas

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[[[(2,4-dichlorfeniltio)acetil]amino]-3-[2-brom-4-(chlormetil)fenililtio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 4 ekvivalentais 1-metilimidazolo acetonitrile. Norima medžiaga gaunama, nusodinant dietilo eteriu.

100 pavyzdys

(7R)-7-[[[(2,4-dichlorfeniltio)acetil]amino]-3-[2-brom-4-(piridin-1-iometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio hidrochloridas

Šis junginys gautas, reaguojant (7R)-7-[[[(2,4-dichlorfeniltio)acetil]amino]-3-[2-brom-4-(chlormetil)fenililtio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterui su 4 ekvivalentais piridino acetonitrile. Norima medžiaga gaunama, nusodinant dietilo eteriu.

101 pavyzdys(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris (450 mg, 0,670 mmol) ir anizolas (0,4 ml) dichlormetane (3 ml) 0 °C temperatūroje veikiami trifluoracto rūgštimi (4 ml). Po 1 valandos lakios medžiagos nugarinamos rotoriniu garintuvu. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę (dichlormetanas, po to 10 % AcOH/dichlormetane) ir gaunama 232 mg (69 %) norimo junginio. ¹H BMR (d₆-acetone) δ 3,37 (d, 1H, J=18), 3,63 (d, 1H, J=18), 3,84 (d, 1H, J=16), 3,92 (d, 1H, J=16), 5,25 (d, 1H, J=5), 5,93 (dd, 1H, J=5,9), 7,2-7,8 (m, 14H), 8,15 (d, 1H, J=9); IR (KBr) 1513, 1619, 1713, 1784, 3377 cm⁻¹.

102 pavyzdys(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

I (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio (80 mg, 0,12 mmol) tirpalą fenolyje (230 mg) 45 °C temperatūroje pridedama trifluoracto rūgšties (9 μl). Po 1,5 valandos lakios medžiagos nugarinamos rotoriniu garintuvu ir liekana trinama su izopropanoliu/heksanu. Gauta balta kieta medžiaga plaunama eteriu ir džiovinama vakuume. Gaunama 48 mg (79 %) norimo junginio. ¹H BMR (d₆-acetone) δ 3,67 (d, 1H, J=16), 3,75 (d, 1H, J=16), 3,64 (d, 1H, J=18), 3,67 (d, 1H, J=18), 5,25 (d, 1H, J=5), 5,92 (d, 1H, J=5), 7,2-7,7 (m, 9H); IR (KBr) 1347, 1386, 1606, 1756, 3276 cm⁻¹.

103 pavyzdys(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(sin-metoksiimino)acetil]amino]-3-(4-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

I (7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(sin-metoksiimino)acetil]amino]-3-(4-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio (71 mg, 0,096 mmol) ir anizolo (0,2 ml) mišinį 0 °C temperatūroje pridedama trifluoracto rūgšties. Po 1 valandos lakios medžiagos nugarinamos rotoriniu garintuvu. Pirminis produktas chromatografuojamas atvirkštinių fazių chromatografijos būdu, naudojant C₁₈ adsorbentą (acetonitrilas/vanduo 3:2), ir gaunama 11,6 mg (21 %) norimo junginio.

Naudojant iš esmės tas pačias metodikas, kaip aprašyta 101-103 pavyzdžiuose, panašiai gali būti gaunamos 104-141 pavyzdžiuose nurodytos medžiagos.

104 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)acetil)amino]-3-(2-bromfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

105 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)acetil)amino]-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

106 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-hidroksiimino)acetil)amino]-3-[4-(etoksikarbonil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

107 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-metoksiimino)acetil)amino]-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

108 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-fluoretoksiimino)acetil)amino]-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

109 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-karboksimetoksiimino)acetil)amino]-3-[4-(2-tienil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

110 pavyzdys

(7R)-7-[(α -[D-4-etil-2,3-diokso-1-piperazinkarboksamido]- α -(hidroksifenil)acetil)amino]-3-[2-jod-4-(cianamido)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

111 pavyzdys

(7R)-7-[(α -[D-4-etil-2,3-diokso-1-piperazinkarboksamido]- α -(hidroksifenil)acetil)amino]-3-[dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

112 pavyzdys

(7R)-7-[(2-jodfeniltioacetil)amino]-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

113 pavyzdys

(7R)-7-[(2-jodfeniltioacetil)amino]-3-(bifeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

114 pavyzdys

(7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-[3-(imidazolimetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

115 pavyzdys

(7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-(dibenzotien-1-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

116 pavyzdys

(7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-[4-(trifluormetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

117 pavyzdys

(7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-[6-(chlormetil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

118 pavyzdys

(7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-[dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

119 pavyzdys

(7R)-7-[(2-furilacetil)amino]-3-[4-(2-oksazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

120 pavyzdys

(7R)-7-[(2-furilacetil)amino]-3-[4-(1-imidazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

121 pavyzdys

(7R)-7-[[trifluormetil]tioacetil]amino]-3-[4-(2-oksazolilmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

122 pavyzdys

(7R)-7-[[trifluormetil]tioacetil]amino]-3-[2-brom-4-(etoksikarbonil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

123 pavyzdys

(7R)-7-[(D-(2-formiloksi)fenilacetil)amino]-3-[4-(2-furil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis

124 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(dibenzofuran-1-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

125 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(dibenzofuran-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

126 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(6-hidroksimetildibenzofuran-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

127 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(7-hidroksimetildibenzofuran-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

128 pavyzdys

(7R)-7-[(D-fenilglicil)amino]-3-(dibenzofuran-1-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

129 pavyzdys

(7R)-7-[(D-fenilglicil)amino]-3-(dibenzofuran-2-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

130 pavyzdys

(7R)-7-[(2-(2-furil)-2-(*sin*-metoksiimino)acetil)amino]-3-(dibenzofuran-1-iltio)-3-cefem-4-
karboksirūgštis

131 pavyzdys

(7R)-7-[(2-(2-furil)-2-(*sin*-metoksiimino)acetil)amino]-3-(dibenzofuran-2-iltio)-3-cefem-4-
karboksirūgštis

132 pavyzdys

(7R)-7-[(2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-metoksiimino)acetil)amino]-3-(6-
hidroksimetildibenzofuran-2-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

133 pavyzdys

(7R)-7-[(2-(2-amino-4-tiazolil)acetil)amino]-3-(6-hidroksimetildibenzofuran-3-iltio)-3-
cefem-4-karboksirūgštis

134 pavyzdys

(7R)-7-[(2-(2-furil)-2-(metoksiimino)acetil)amino]-3-(7-hidroksimetildibenzofuran-3-
iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

135 pavyzdys

(7R)-7-[(2-(2-furil)-2-(metoksiimino)acetil)amino]-3-(7-hidroksimetildibenzofuran-1-
iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

136 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[6-(piridiniometil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-
karboksirūgšties vidinė druska

137 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[6-(N-metilimidazol-1-iometil)dibenzofuran-3-iltio]-3-
cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska

138 pavyzdys

(7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-[6-(N-metilimidazol-1-iometil)dibenzofuran-3-iltio]-3-
cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska

139 pavyzdys

(7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-[6-(piridiniometil)dibenzofuran-3-iltio]-3-cefem-4-
karboksirūgšties vidinė druska

140 pavyzdys

(7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-[6-(piridiniometil)dibenzofuran-2-iltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties vidinė druska

141 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-hidroksiimino)acetil]amino]-3-(2-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

142 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[4-[(3-hidroksimetil)fenil]feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska (Pd kupeliacija)

I maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(4-jodfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštes (25,0 mg, 0,045 mmol), 3-hidroksimetil-1-trimetilstanilbenzeno (16,3 mg, 0,060 mmol), tri(2-furil)fosfino (1,1 mg), natrio bikarbonato (4,2 mg, 0,045 mmol) ir 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenolio (2 mg) tirpalą N-metilpirolidinone (0,3 ml) pridedama tris(dibenziliden-acetono)dipaladžio(0) (4,5 mg, 0,0049 mmol). Mišinys šildomas 65 °C temperatūroje 2 valandas, o po to reakcija stabdoma, pridedant 1 % vandeninio natrio bikarbonato tirpalo (10 ml). Gautas tirpalas chromatografuojamas, panaudojant atvirkštinių fazių chromatografiją (C₁₈ adsorbentas, 30 % acetonitrilas/vandenyje) ir gaunama 9,2 mg (37 %) norimo junginio. ¹H BMR (d₆-acetone) δ 3,35 (d, 1H, J=16), 3,38 (d, 1H, J=16), 3,64 (d, 1H, J=18), 3,67 (d, 1H, J=18), 5,23 (d, 1H, J=5), 5,83 (dd, 1H, J=5,9), 7,2-7,8 (m, 13H), 8,15 (d, 1H, J=9); IR (KBr) 1387, 1610, 1654, 1762, 3264 cm⁻¹.

Pagal metodiką, smulkiai aprašytą aukščiau duotame 142 pavyzdyje, gali būti gaunami 143-156 pavyzdžiuose nurodyti šio išradimo junginiai.

143 pavyzdys

(7R)-7-[(tienilacetil)amino]-3-[4-[(2-imidazolil)]feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

144 pavyzdys

(7R)-7-[(2,4-dichlorfeniltio)acetilamino]-3-[4-[(1-metilimidazol-4-il)]feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

145 pavyzdys

(7R)-7-[(2,4-difluorfeniltio)acetilamino]-3-[4-[(1-metilimidazol-4-il)]feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

146 pavyzdys

146 pavyzdys

(7R)-7-[[2-(2-furil)-2-(*sin*-metoksiimino)acetil]amino]-3-[4-[(1-metilimidazol-4-il)]feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

147 pavyzdys

(7R)-7-[α-[D-4-etil-2,3-diokso-1-piperazinkarboksamido]feniltiacetilamino]-3-[4-[(1-metilimidazol-4-il)]feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

148 pavyzdys

(7R)-7-[D-[(2-formiloksi)fenilacetil]amino]-3-[4-[(1-metilimidazol-4-il)]feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

149 pavyzdys

(7R)-7-[(2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-metoksiimino)acetil)amino]-3-[4-[(1-metilimidazol-4-il)]feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

150 pavyzdys

(7R)-7-[(2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-ciklopentoksiimino)acetil)amino]-3-[4-[(1-metilimidazol-4-il)]feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

151 pavyzdys

(7R)-7-[(2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(*sin*-ciklobutoksiimino)acetil)amino]-3-[4-[(1-metilimidazol-4-il)]feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

152 pavyzdys

(7R)-7-[(D-(2-formiloksi)fenilacetilacetil)amino]-3-[4-(2-furil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

153 pavyzdys

(7R)-7-[(4-chloefenilacetil)amino]-3-[2-(2-furil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

154 pavyzdys

(7R)-7-[[4-metoksifeniltio)acetil]amino]-3-[4-(trifluormetoksi)-2-(fenil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

155 pavyzdys

(7R)-7-[(2-tienilacetil)amino]-3-[2-[(3,4-dicianfenil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

156 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[2-(2-furil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

157 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-hidroksimetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Natrio 2-hidroksimetilbenzentioliato tirpalas buvo pagamintas, pridedant natrio bis(trimetilsilil)amido (1,0 M THF, 1,86 ml, 1,86 mmol) tirpalą į 2-merkaptobenzilo alkoholio (276 mg, 1,96 mmol) tirpalą DMF (8 ml). Po 10 minučių, gautas geltonai oranžinis tirpalas koncentruojamas rotoriniu garintuvu, norint pašalinti THF. Šis tirpalas lašinamas į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(trifluormetansulfoniloksi)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio (1,00 g, 1,58 mmol) tirpalą sausame DMF (15 ml) -45 °C temperatūroje argono atmosferoje. Palaikius 20 min. -45 °C temperatūroje, mišinys skaldomas pridedant sotaus amonio chlorido tirpalo ir išpilamas į maišomą vandenį (200 ml). Po 10 min. gautos baltos nuosėdos nufiltruojamos ir džiovinamos. Gaunama 0,93 g (95 %) norimo junginio. ¹H BMR (CDCl₃) δ 3,03 (d, 1H, J=18), 3,09 (d, 1H, J=18), 3,62 (d, 1H, J=16), 3,66 (d, 1H, J=16), 4,72 (d, 1H, J=14), 4,76 (d, 1H, J=16), 4,97 (d, 1H, J=4), 5,75 (dd, 1H, J=4,9), 6,05 (d, 1H, J=9), 6,98 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 19H).

158 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-brommetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esteris

Į maišomą trifenilfosfino (90,5 mg, 0,34 mmol) tirpalą THF (5 ml) kambario temperatūroje ir argono atmosferoje pridedama anglies tetrabromido (80 mg, 0,24 mmol). Po 20 min. į šį drumstą baltą mišinį pridedamas (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-hidroksimetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio (124 mg, 0,20 mmol) tirpalas THF (3 ml). Pamaišius per naktį kambario temperatūroje, mišinys koncentruojamas rotoriniu garintuvu, o liekana chromatografuojama ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį (5 g, 2 % metanolis/dichlormetane), ir gaunama 66 mg (48 %) norimo junginio. ¹H BMR (CDCl₃) δ 3,15 (d, 1H, J=18), 3,23 (d, 1H, J=18), 3,60 (d, 1H, J=16), 3,64 (d, 1H, J=16), 4,61 (s, 2H), 5,00 (d, 1H, J=4), 5,78 (dd, 1H, J=4,9), 6,17 (d, 1H, J=9), 6,99 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 19H).

159 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties
benzhidrilo esterio hidrobromidas

Į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-brommetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksi-rūgšties benzhidrilo esterio (66 mg, 0,096 mmol) tirpalą acetonitrile (1 ml) pridedama tiokarbamido (6,0 mg, 0,079 mmol). Po 1,5 val. mišinys sukonzentruojamas iki geltonos alyvos ir chromatografuojamas ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį (10 % metanolis/dichlormetane). Gaunama 30 mg (50 %) norimo junginio. ¹H BMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 2,80 (d, 1H, J=18), 3,31 (d, 1H, J=18), 3,63 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,05 (d, 1H, J=4), 5,57 (d, 1H, J=4), 6,91 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 19H).

160 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties
trifluoracto rūgšties druska

Į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-izotiuroniometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio hidrobromido (30 mg) tirpalą dichlormetane (0,5 ml) 0 °C temperatūroje pridedamas anizolo (0,2 ml) tirpalas trifluoracto rūgštyje (0,4 ml). Palaikius 0 °C temperatūroje 1 valandą, mišinys koncentruojamas rotoriniu garintuvu ir liekana trinama su eteriu, filtruojama ir džiovinama. Gaunama 11,8 mg norimo junginio. ¹H BMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 3,12 (d, 1H, J=18), 3,21 (d, 1H, J=18), 3,58 (d, 1H, J=16), 3,62 (d, 1H, J=16), 4,60 (d, 1H, J=12), 4,71 (d, 1H, J=12), 5,01 (d, 1H, J=4), 5,58 (d, 1H, J=4), 6,89 (d, 1H, J=10), 7,2-7,5 (m, 7H), 7,58 (d, 1H, J=10).

161 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-hidroksimetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-
metoksibenzilo esteris

Į natrio metoksido (969 mg, 17,9 mmol) mišinį sausame THF (50 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas 2-merkaptobenzilo alkoholio (2,51 g, 17,9 mmol) tirpalas sausame THF (25 ml). Gautas geltonas tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 30 min., o po to vakuume nugarinamas tirpiklis. Į gautą tioliato druską pridedama (7R)-[(fenilacetil)amino]-3-trifluormetansulfoniloksi-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (10,0 g, 17,0 mmol), ir šis kietas mišinys atšaldomas iki -40 °C. Per piltuvėlį -45 °C temperatūroje į šį mišinį pridedama sauso DMF (100 ml), ir susidariusį mišinį maišant -45 °C temperatūroje, gaunamas geltonas tirpalas. Po 30 min. mišinio temperatūrai per 30 mi.

leidžiama pakilti iki $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, ir mišinys išpilamas į ledinį vandenį (1 l). Pamašius 15 min., mišinys nufiltruojamas, nuosėdos kruopščiai perplaunamos vandeniu ir džiovinamos ore. Perplovus eteriu, gaunamas norimas junginys (6,90 g, 71 %), kuris yra nebalta kieta medžiaga. ^1H BMR (CDCl_3) δ 2,43 (pl.s, 1H), 3,06 (d, 1H, $J=18$), 3,15 (d, 1H, $J=18$), 3,60 (d, 1H, $J=16$), 3,63 (d, 1H, $J=16$), 3,81 (s, 3H), 4,75 (d, 1H, $J=14$), 4,78 (d, 1H, $J=14$), 4,93 (d, 1H, $J=4$), 5,24 (s, 2H), 5,70 (dd, 1H, $J=4,9$), 6,32 (d, 1H, $J=9$), 6,88 (d, 2H, $J=10$), 7,2-7,6 (m, 11H).

162 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-brommetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Šis junginys gaunamas pagal 158 pavyzdyje aprašytą metodiką, tik naudojamas (7R)-[(fenilacetil)amino]-3-(2-hidroksimetilfeniltio)-3-cefem-karboksirūgšties 4-metoksi-benzilo esteris.

163 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-(2-brommetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-brommetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksi-rūgšties 4-metoksibenzilo esterio (1,24 g, 1,98 mmol) ir piridino (0,320 ml, 3,96 mmol) tirpalą dichlormetane (7 ml) $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje lėtai pridedama fosforo pentachlorido tirpalo dichlormetane (7,32 ml, 3,17 mmol). Po 2,5 val. $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje mišinys atšaldomas iki $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir pridedama izobutanolio (1,82 ml, 19,8 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, jis pamašomas 1 val. ir paskirstomas tarp vandens ir dichlormetano. Organinė fazė plaunama 10 % vandeniniu HCl ir sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu, džiovinama (natrio sulfatu) ir koncentruojama rotoriniu garintuvu. Gauta nebalta kieta medžiaga trinama su eteriu ir džiovinama. Gaunama 504 mg (48 %) norimo junginio. ^1H BMR (CD_3OD) δ 3,26 (d, 1H, $J=18$), 3,42 (d, 1H, $J=18$), 3,58 (s, 3H), 4,71 (d, 1H, $J=8$), 4,77 (d, 1H, $J=8$), 4,82 (s, 2H), 5,01 (d, 1H, $J=4$), 5,28 (d, 1H, $J=4$), 6,86 (d, 2H, $J=10$), 7,33 (d, 2H, $J=10$), 7,3-7,6 (m, 4H).

164 pavyzdys

(7R)-7-[(4-brommetilfenilacetil)amino]-3-(2-brommetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Į maišomą (7R)-7-amino-3-(2-brommetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (200 mg, 0,374 mmol) ir 4-brommetilfenilacto rūgšties (103 mg, 0,449 mmol) suspensiją THF (2 ml) -40 °C temperatūroje pridedama fosforo oksichlorido (41,7 μl, 0,449 mmol), o po to diizopropiletilamino (0,26 ml, 1,50 mmol). Mišinys maišomas per naktį -10 °C temperatūroje. Pridedama vandens, ir mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinė fazė plaunama sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu, 1M fosforo rūgšties tirpalu ir natrio chlorido tirpalu, džiovinama (natrio sulfatu), nufiltruojama ir koncentruojama rotoriniu garintuvu. Pirminis produktas valomas kolonėlių chromatografijos būdu per silikagelį (0,5 % metanolis/dichlormetane), ir gaunama 168 mg (61 %) norimo produkto. ¹H BMR (CDCl₃) δ 3,15 (d, 1H, J=18), 3,27 (d, 1H, J=18), 3,61 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,65 (d, 1H, J=8), 4,68 (d, 1H, J=8), 4,95 (d, 1H, J=4), 5,26 (s, 2H), 5,74 (dd, 1H, J=4,9), 6,20 (d, 1H, J=9), 6,86 (d, 2H, J=10), 7,2-7,5 (m, 10H).

165 pavyzdys

(7R)-7-[(4-izotiuroniometilfenilacetil)amino]-3-(2-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio dibromidas

Į maišomą (7R)-7-[(4-brommetilfenilacetil)amino]-3-(2-brommetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (168 mg, 0,229 mmol) tirpalą acetonitrile (5 ml) pridedama tiokarbamido (34,9 mg, 0,458 mmol). Pamašius kambario temperatūroje per naktį, tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu, ir gaunama 203 mg (100 %) norimo junginio, kuris yra gelsvi smulkūs milteliai. ¹H BMR (CD₃OD) δ 4,01 (d, 1H, J=18), 4,31 (s, 2H), 4,36 (d, 1H, J=18), 4,54 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,40 (d, 1H, J=10), 5,43 (d, 1H, J=10), 5,95 (d, 1H, J=12), 5,99 (d, 1H, J=12), 6,02 (d, 1H, J=4), 6,50 (dd, 1H, J=4,9), 7,65 (d, 2H, J=10), 8,0-8,2 (m, 10H), 8,39 (d, 1H, J=9), 9,97 (m, 8H).

166 pavyzdys

(7R)-7-[(4-izotiuroniometilfenilacetil)amino]-3-(2-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

Į maišomą (7R)-7-[(4-izotiuroniometilfenilacetil)amino]-3-(2-izotiuroniometilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio dibromido (203 mg, 0,229 mmol) ir anizolo (0,1 ml) suspensiją dichlormetane (1 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trifluoracto rūgšties (1 ml). Suspensija pavirsta į tirpalą, ir reakcijos mišinys maišomas 30

min. Po to tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu. Liekana tirpinama vandenyje (150 ml, panaudojant ultragarsą), plaunama dietilo eteriu ir nufiltruojama. Filtratas liofilizuojamas ir gaunama 205 mg norimo junginio. ^1H BMR (D_2O) δ 3,20 (d, 1H, $J=18$), 3,38 (d, 1H, $J=18$), 3,61 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,61 (d, 1H, $J=8$), 4,64 (d, 1H, $J=8$), 5,15 (d, 1H, $J=4$), 5,59 (d, 1H, $J=4$), 7,2-7,6 (m, 8H).

167 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-fenilpirid-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrido esteris

2-Brom-3-hidroksipiridino (2,20 g, 12,6 mmol), fenilboro rūgšties (2,00 g, 16,3 mmol) ir paladžio(tetrakis)trifenilfosfino (250 mg) mišinys toluene (30 ml), etanolyje (15 ml) ir 5 % vandeniniame natrio hidrokside (15 ml) degazuojamas azoto srove ir intensyviai maišomas 100 °C temperatūroje per naktį. Mišinys praskiedžiamas vandeniu (50 ml) ir etilacetatu (100 ml), organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir koncentruojamas. Gaunama geltona kieta medžiaga. Ši medžiaga suspenduojama vandenyje (100 ml), pridedama keletas ml 1N HCl, ir gautas tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu. Vandeninis sluoksnis neutralizuojamas sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu ir vėl ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukcentruojami iki alyvuotos kietos medžiagos, kuri trinama su 2:1 heksanu/etilacetatu. Gaunama 0,98 g 3-hidroksi-2-fenilpiridino.

Į maišomą 3-hidroksi-2-fenilpiridino (425 mg, 2,48 mmol) tirpalą DMF (8 ml) kambario temperatūroje pridedama natrio bis(trimetilsilil)amido DMF (2M, 1,36 ml, 2,72 mmol). Po kelių minučių į šį mišinį pridedamas N,N-dimetiltiokarbamoilchlorido (338 mg, 2,72 mmol) tirpalas DMF (2 ml). Pamaišius per naktį, mišinys paskirstomas tarp vandens ir etilacetato, organinė fazė koncentruojama ir chromatografuojama ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį. Gaunama 536 mg 3-N,N-dimetiltiokarbamoil-2-fenilpiridino. ^1BMR (CDCl_3) δ 3,23 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 7,3-7,7 (m, 7H), 8,60 (d, 1H, $J=6$). Ši medžiaga kaitinama užlydytoje ampulėje 250-255 °C temperatūroje 1,5 val. Produktas ištirpinamas etanolyje (10 ml), pridedama 10 % vandeninio kalio hidroksido (4 ml), ir gautas mišinys šildomas azoto atmosferoje 95-100 °C temperatūroje 2 val. Mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandeninio acto rūgšties tirpalo, organinė fazė koncentruojama, o liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 6:1

heksanu/etilacetatu. Gaunama 337 mg 3-merkaptio-2-fenilpiridino. ^1H BMR (CDCl_3) δ 3,47 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,64 (m, 3H), 8,47 (d, 1H, $J=5$).

Į maišomą 3-merkaptio-2-fenilpiridino (65 mg, 0,35 mmol) tirpalą DMF (1 ml) 0 °C temperatūroje pridedamas natrio bis(tetrametilsilil)amido THF (0,175 ml 2M tirpalo, 0,35 mmol). Gautas tirpalas per piltuvėlį supilamas į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(trifluormetansulfoniloksi)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio (233 mg, 0,368 mmol) tirpalą DMF (5 ml) -40 °C temperatūroje. Palaikius -40 °C temperatūroje 30 minučių, reakcija stabdoma, pridedant 10 % vandeninio amonio chlorido tirpalo, ir mišinys paskirstomas tarp vandens ir etilacetato. Organinė fazė džiovinama natrio sulfatu ir koncentruojama rotoriniu garintuvu. Pirminis produktas valomas, chromatografuojant per silikagelį (5 % metanolis/dichlormetane), ir gaunama 165 mg norimo junginio. ^1H BMR (CDCl_3) δ 3,02 (d, 1H, $J=18$), 3,23 (d, 1H, $J=18$), 3,61 (d, 1H, $J=16$), 3,64 (d, 1H, $J=16$), 4,81 (d, 1H, $J=4$), 5,79 (dd, 1H, $J=4,9$), 6,20 (d, 1H, $J=9$), 7,01 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 21H), 7,67 (d, 1H, $J=10$), 8,61 (d, 1H, $J=5$).

168 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-fenilpirid-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

Į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-fenilpirid-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties benzhidrilo esterio (32 mg) ir anizolo (0,1 ml) tirpalą dichlormetane (1 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trifluoracto rūgšties (1 ml). Po 0,5 val. 0 °C temperatūroje mišinys koncentruojamas rotoriniu garintuvu. Pirminis produktas trinamas su eteriu, nufiltruojamas ir džiovinamas. Gaunama 20,1 mg norimo junginio, kuris yra nebalta kieta medžiaga. ^1H BMR (CD_3OD) δ 3,22 (d, 1H, $J=18$), 3,49 (d, 1H, $J=18$), 3,55 (d, 1H, $J=16$), 3,60 (d, 1H, $J=16$), 5,03 (d, 1H, $J=5$), 5,71 (d, 1H, $J=5$), 7,27 (m, 5H), 7,55 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 8,08 (d, 1H, $J=10$), 8,59 (d, 1H, $J=5$).

169 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-cianpirid-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Į 3-hidroksipikolinamido (2,00 g, 14,5 mmol) tirpalą fosforo oksichloride (10 ml) kambario temperatūroje pridedama fosforo pentachlorido (6,00 g, 28,8 mmol). Mišinys šildomas su grįžtamu šaldytuvu 90 min., ir nudistiliuojamas tirpiklis. Liekana išpilama į

vandenį, vandeninis tirpalas neutralizuojamas, pridedant natrio bikarbonato, ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinė fazė filtruojama per silikagelį, filtratas koncentruojamas, ir liekana chromatografuojama ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį. Gaunama 300 mg 3-chlor-2-cianpiridino. ^1H BMR (CDCl_3) δ 7,50 (dd, 1H, $J=4,8, 8,4$), 7,89 (dd, 1H, $J=1,6, 8,4$), 8,63 (dd, 1H, $J=1,6, 4,8$).

Į maišomą 4-metoksi- α -toluentolio (268 mg, 1,74 mmol) tirpalą DMF (1 ml) 0 °C temperatūroje pridedama natrio bis(trimetilsilil)amido tirpalo THF (1,3 ml, 1M, 1,3 mmol). Gautas tirpalas per piltuvėlį supilamas į 2-cian-3-chlorpiridino (200 mg, 1,45 mmol) tirpalą DMF (1 ml) 0 °C temperatūroje. Pamašius 2 val. 0 °C temperatūroje, mišinys išpilamas į vandenį ir ekstrahuojama etilacetatu, o organiniai ekstraktai sukcentruojami. Pirminis produktas gryninamas kolonėlių chromatografijos per silikagelį būdu, ir gaunama 2-cian-3-(4-metoksibenziltio)piridinas, kurio išeiga yra kiekybinė. ^1H BMR (CDCl_3) δ 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,83 (d, 2H, $J=10$), 7,22 (d, 2H, $J=10$), 7,34 (dd, 1H, $J=5, 8$), 7,66 (d, 1H, $J=8$), 8,50 (d, 1H, $J=5$). Į šio junginio (245 mg, 0,96 mmol) ir anizolo (0,52 ml, 4,8 mmol) tirpalą trifluoracto rūgštyje (1,5 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trifluormetansulfurūgšties (0,25 ml, 2,8 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, o po to jis maišomas 1 val., filtruojamas per silikagelio sluoksnelį, plaunant 1:1 dichlormetanu/etilacetatu. Sukcentravus filtratą, produktas valomas ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį, ir gaunama 158 mg (90 %) norimo junginio. ^1H BMR (CDCl_3) δ 3,15 (d, 1H, $J=18$), 3,60 (d, 1H, $J=18$), 3,63 (d, 1H, $J=16$), 3,68 (d, 1H, $J=16$), 3,80 (s, 3H), 5,04 (d, 1H, $J=4$), 5,15 (d, 1H, $J=12$), 5,27 (d, 1H, $J=12$), 5,90 (dd, 1H, $J=4, 9$), 6,00 (d, 1H, $J=9$), 6,81 (d, 2H, $J=10$), 7,2-7,5 (m, 8H), 7,70 (d, 1H, $J=8$), 8,55 (d, 1H, $J=5$).

170 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-cianpirid-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

Į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-cianpirid-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (158 mg, 0,277 mmol) ir anizolo (0,4 ml) tirpalą dichlormetane (1 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trifluoracto rūgšties (1 ml). Po 1 val. 0 °C temperatūroje tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu ir liekana trinama su eteriu, filtruojama ir džiovinama. Gaunama 104 mg (83 %) norimo junginio. ^1H BMR (CDCl_3) δ 3,15 (d, 1H, $J=18$), 3,54 (d, 1H, $J=18$), 3,65 (d, 1H, $J=16$), 3,69 (d, 1H, $J=16$), 3,80 (d,

1H, J=4), 5,89 (dd, 1H, J=4, 9), 6,18 (d, 1H, J=9), 7,2-7,5 (m, 5H), 7,53 (dd, 1H, J=5,8), 7,90 (d, 1H, J=8), 8,66 (d, 1H, J=5).

171 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Į maišomą 1-fenilpirazolo (1,44 g, 10,0 mmol) tirpalą THF (7 ml) -30 °C temperatūroje pridedama n-butilličio tirpalo heksane (1,6M, 6,88 ml, 11,0 mmol). Po 30 min -30 °C temperatūroje pridedama sieros (352 mg, 11,0 mmol), mišiniui leidžiama sušilti iki 0 °C temperatūros ir maišoma 7 val. Pridedama sotaus amonio chlorido tirpalo ir 10 % vandeninio HCl, ir mišinys ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis ekstrahuojamas 5 % vandeniniu kalio karbonato tirpalu, vandeninė fazė parūgštinama 10 % vandeniniu HCl, ekstrahuojama etilacetatu. Organinė fazė džiovinama (natrio sulfatu), nufiltruojama ir koncentruojama. Gaunama 1,03 g 5-merkpto-1-fenilpirazolo. ¹H BMR (CDCl₃) δ 3,42 (s, 1H), 6,50 (d, 2H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,67 (d, 2H).

Į maišomą 5-merkpto-1-fenilpirazolo (396 mg, 2,25 mmol) tirpalą THF (3 ml) 0 °C temperatūroje pridedama natrio bis(trimetilsilil)amido tirpalo THF (2M, 1,02 ml, 2,04 mmol). Po 5 min. tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana ištirpinama DMF (3 ml) ir gautas tirpalas, panaudojant švirkštą, supilamas į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(trifluormetansulfoniloksi)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (1,20 g, 2,04 mmol) tirpalą DMF (10 ml) -50 °C temperatūroje. Po 10 min. -50 °C temperatūroje pridedama sotaus vandeninio amonio chlorido tirpalo, mišinys išpilamas į 0 °C temperatūros vandenį ir maišoma 1 val. Iškritęs į nuosėdas produktas nufiltruojamas ir perkristalinamas iš izopropanolio. Gaunama 856 mg (68 %) norimo junginio. ¹H BMR (CDCl₃) δ 2,93 (d, 1H, J=18), 2,99 (d, 1H, J=18), 3,59 (d, 1H, J=16), 3,63 (d, 1H, J=16), 3,81 (s, 3H), 4,63 (d, 1H, J=4), 5,18 (d, 1H, J=12), 5,22 (d, 1H, J=12), 5,66 (dd, 1H, J=4, 9), 5,95 (d, 1H, J=9), 6,70 (d, 1H, J=2), 6,90 (d, 2H, J=10), 7,2-7,5 (m, 12H), 7,76 (d, 1H, J=2).

172 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

Į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksi-rūgšties 4-metoksibenzilo esterio (80 mg, 0,12 mmol) ir anizolo (0,02 ml) tirpalą

dichlormetane (2 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trifluoracto rūgštis (0,5 ml). Po 2 val. 0 °C temperatūroje tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu ir liekana chromatografuojama ekspres-chromatografijos būdu per silikagelį (3 % acto rūgštis/etilacetate). Gaunama 49 mg (83 %) norimo junginio. ^1H BMR (d_3 -acetone) δ 3,21 (s, 2H), 3,60 (d, 1H, $J=16$), 3,65 (d, 1H, $J=16$), 4,69 (d, 1H, $J=4$), 5,71 (dd, 1H, $J=4, 9$), 6,83 (d, 1H, $J=2$), 7,2-7,6 (m, 10H), 7,80 (d, 1H, $J=2$), 8,05 (d, 1H, $J=9$).

173 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-(1-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilų esterio hidrochloridas

Į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksi-rūgštis 4-metoksibenzilų esterio (1,60 g, 2,61 mmol) ir piridino (0,53 ml, 6,5 mmol) tirpalą sausame dichlormetane (10 ml) 0 °C temperatūroje pridedamas fosforo pentachlorido (1,09 g, 5,2 mmol) tirpalas dichlormetane (12 ml). Po 2,5 val. 0 °C temperatūroje pridedama izobutanolio (2,4 ml, 26 mmol), ir mišinys maišomas 1,5 val. Pridedama vandens, atskiriami sluoksniai, ir organinė fazė plaunama 5 % vandeniniu natrio bikarbonatu ir 5 % vandeniniu HCl, džiovinama natrio sulfatu, filtruojama ir koncentruojama rotoriniu garintuvu. Gauta geltona alyva trinama su eteriu, filtruojama ir išdžiovinus gaunama 1,25 g (90 %) norimo junginio. ^1H BMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 2,74 (d, 1H, $J=18$), 3,17 (d, 1H, $J=18$), 4,65 (d, 1H, $J=4$), 4,84 (d, 1H, $J=4$), 6,65 (d, 1H, $J=2$), 6,75 (d, 2H, $J=9$), 7,20 (d, 2H, $J=9$), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,64 (d, 1H, $J=2$).

174 pavyzdys

(7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-(1-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilų esteris

Į maišomą (7R)-7-amino-3-(1-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilų esterio hidrochlorido (110 mg, 0,222 mol) ir cianacto rūgštis (36 mg, 0,42 mmol) tirpalą sausame THF (4 ml) -30 °C temperatūroje pridedama diizopropiletilamino (0,19 ml, 1,11 mmol), o po to fosforo oksichlorido (39,5 μl , 0,42 mmol). Po 1 val. -20 °C temperatūroje mišinys paskirstomas tarp vandens ir etilacetato. Organinė fazė plaunama 5 % vandeniniu natrio bikarbonatu ir 5 % vandeniniu HCl, džiovinama natrio sulfatu ir koncentruojama. Pirminis produktas valomas chromatografuojant per silikagelį (1 % metanolis/dichlormetane), ir gaunama 105 mg (85 %) norimo junginio. ^1H BMR (CDCl_3)

δ 2,93 (d, 1H, J=18), 3,09 (d, 1H, J=18), 3,40 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,67 (d, 1H, J=4), 5,20 (d, 1H, J=12), 5,22 (d, 1H, J=12), 5,61 (dd, 1H, J=4, 9), 6,72 (d, 1H, J=2), 6,87 (d, 2H, J=10), 7,10 (d, 1H, J=9), 7,3-7,5 (m, 7H), 7,76 (d, 1H, J=2).

175 pavyzdys

(7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-(1-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

Į maišomą (7R)-7-[(cianacetil)amino]-3-(1-fenilpirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (105 mg, 0,187 mmol) ir anizolo (0,2 ml) tirpalą dichlormetane (2 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trifluoracto rūgšties (0,5 ml). Po 1 val. 0 °C temperatūroje tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu. Liekana ištirpinama natrio bikarbonato vandeniniame tirpale ir chromatografuojama atvirkštinių fazių chromatografijos būdu per C₁₈, eliuuojant vandeniu, o po to 20 % acetonitrilu/vandenyje. Frakcijos, kuriose yra norimas produktas, liofilizuojamos, ir gaunama 47,5 mg (50 %) norimo produkto. ¹H BMR analizei produktas paveiktas HCl ir išdžiovintas. ¹H BMR (d₃-acetone) δ 3,24 (d, 1H, J=18), 3,30 (d, 1H, J=18), 3,79 (s, 2H), 5,06 (d, 1H, J=4), 5,76 (d, 1H, J=4), 6,87 (d, 1H, J=2), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,82 (d, 1H, J=2).

176 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-(pirid-2-il)pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Į maišomą 2-piridilhidrazino (3,30 g, 30,2 mmol) ir malonaldehido bis(dimetil-acetalio) (4,96 g, 30,2 mmol) tirpalą absoliučiaame etanolyje (60 ml) kambario temperatūroje dedamas koncentruotas HCl, kol mišinys pasidaro rūgštus (3 ml). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val. ir paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros. Mišinys koncentruojamas rotoriniu garintuvu, o liekana trinama su eteriu ir nufiltruojama. Likusi kieta medžiaga ištirpinama vandenyje, pašarminama sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu ir ekstrahuojama etilacetatu. Organiniai ekstraktai plaunami vandeniu ir valgomosios druskos tirpalu, džiovinami (natrio sulfatu) ir koncentruojami rotoriniu garintuvu. Gaunama 3,10 g (70 %) 1-(pirid-2-il)pirazolo. ¹H BMR (CDCl₃) δ 6,48 (dd, 1H, J=1, 2), 7,20 (dd, 1H, J=8, 10), 7,75 (d, 1H, J=1), 7,82 (dt, 1H, J=2, 10), 8,00 (d, 1H, J=10), 8,42 (dd, 1H, J=2, 8), 8,59 (d, 1H, J=2).

Į maišomą 1-(pirid-2-il)pirazolo (1,00 g, 6,88 mmol) tirpalą THF (20 ml) -78 °C temperatūroje pridedama n-butillio tirpalo heksane (4,70 ml, 1,6M, 7,52 mmol). Po 15 min. -78 °C temperatūroje pridedama sieros (243 mg, 7,59 mmol). Mišinys maišomas -78 °C temperatūroje 15 min., sušildomas iki 0 °C ir maišomas 30 min. Pridedama vandens, o THF nugarinamas rotoriniu garintuvu. Liekana plaunama etilacetatu, parūgštinama iki pH 6 ir ekstrahuojama etilacetatu. Pastarasis organinis ekstraktas plaunamas valgomosios druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu) ir, sukonzentravus rotoriniu garintuvu, gaunama 873 mg (73 %) 5-merkpto-1-(pirid-2-il)pirazolo. ^1H BMR (CDCl_3) δ 6,30 (pl.s., 1H), 6,30 (d, 1H, J=2), 7,22 (dd, 1H, J=8, 10), 7,63 (d, 1H, J=2), 7,87 (dt, 1H, J=2, 10), 8,01 (d, 1H, J=10), 8,44 (dd, 1H, J=2, 8).

Į maišomą 5-merkpto-1-(pirid-2-il)pirazolo (95 mg, 0,540 mmol) tirpalą DMF (2 ml) 0 °C temperatūroje pridedamas natrio bis(trimetilsililamido) tirpalas THF (0,40 ml, 1M, 0,40 mmol). šis tirpalas supilamas į (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(trifluormetan-sulfoniloksi)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (235 mg, 0,400 mmol) tirpalą DMF (12 ml) -40 °C temperatūroje. Palaikius 20 min. -40 °C temperatūroje, reakcija stabdoma, pridedant sotaus amonio chlorido tirpalo (2 ml) ir vandens. Mišinys ekstrahuojamas du kartus etilacetatu, organiniai ekstraktai plaunami vandeniu ir valgomosios druskos tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir koncentruojami rotoriniu garintuvu. Gaunama 240 mg (98 %) norimo junginio, kuriame yra apie 10 % $\Delta 2$ izomero. ^1H BMR (d_6 -acetonas) δ 3,54 (d, 1H, J=18), 3,63 (d, 1H, J=16), 3,70 (d, 1H, J=16), 3,78 (s, 3H), 3,80 (d, 1H, J=18), 5,17 (d, 1H, J=10), 5,21 (d, 1H, J=10), 5,25 (d, 1H, J=4), 5,90 (dd, 1H, J=4, 9), 6,33 (d, 1H, J=2), 6,80 (d, 2H, J=12), 7,2-7,4 (m, 8H), 7,74 (d, 1H, J=2), 7,94 (d, 1H, J=10), 8,03 (dt, 1H, J=2, 10), 8,20 (d, 1H, J=9), 8,46 (dd, 1H, J=2, 8).

177 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-(pirid-2-il)pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis

Į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(1-(pirid-2-il)pirazol-5-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (100 mg, 0,16 mmol) ir anizolo (0,6 ml) suspensiją dichlormetane (1,2 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trifluoracto rūgšties (1,2 ml). Po 30 min. 0 °C temperatūroje tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu. Liekana ištirpinama etilacetate ir ekstrahuojama sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Vandeniniai ekstraktai plaunami eteriu, ir vandeniniu HCl parūgštinama iki pH 4-5. Šis

tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu, organiniai ekstraktai plaunami vandeniu ir valgomosios druskos tirpalu, džiovinami (natrio sulfatu) ir koncentruojami. Gauta alyva trinama su heksanu, ir gaunamas norimas junginys (60 mg, 75 %), kuris yra šiek tiek gelsva kieta medžiaga. ^1H BMR (d_6 -acetonas) δ 3,55 (d, 1H, J=18), 3,63 (d, 1H, J=16), 3,71 (d, 1H, J=16), 3,79 (d, 1H, J=18), 5,25 (d, 1H, J=4), 5,89 (dd, 1H, J=4, 9), 6,44 (d, 1H, J=2), 7,2-7,4 (m, 6H), 7,78 (d, 1H, J=2), 7,92 (d, 1H, J=10), 8,02 (dt, 1H, J=2, 10), 8,18 (d, 1H, J=9), 8,48 (dd, 1H, J=2, 8).

178 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(pirazol-1-il)pirid-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

2-Chlor-3-nitropiridino (942 mg, 5,94 mmol), pirazolo (967 mg, 14,2 mmol) ir kalio karbonato miltelių (2 g) mišinys DMF (10 ml) intensyviai maišomas kambario temperatūroje 4 dienas. Praskiedus mišinį vandeniu, iškrenta kieta medžiaga, kuri nufiltruojama ir džiovinama. Gaunama 670 mg (63 %) 3-nitro-2-(pirazol-1-il)piridino. ^1H BMR (CDCl_3) δ 6,51 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H, J=5, 8), 7,76 (m, 1H), 8,03 (dd, 1H, J=2, 8), 8,40 (m, 1H), 8,60 (dd, 1H, J=2, 5).

Į 3-nitro-2-(pirazol-1-il)piridino (670 mg, 3,72 mmol) suspensiją etanolyje (10 ml) pridedama 1M $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ tirpalo 6N vandeniniame HCl (14,5 ml, 14,5 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 10 min., ir tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu. Pilama 10 % vandeninio natrio hidroksido tirpalo tol, kol didžioji dalis medžiagos ištirpsta, ir mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu. Organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Gaunama 376 mg (68 %) 3-amino-2-(pirazol-1-il)piridino, kuris yra ruda alyva. ^1H BMR (CDCl_3) δ 5,62 (pl.s, 2H), 6,46 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H, J=5, 8), 7,24 (dd, 1H, J=2, 8), 7,74 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H, J=2, 5), 8,54 (d, 1H, J=3).

Į maišomą 3-amino-2-(pirazol-1-il)piridino (376 mg, 2,50 mmol) tirpalą 3M vandeniniame HCl (4,3 ml) 0 °C temperatūroje per 10 min. supilamas natrio nitrito (181 mg, 2,63 mmol) tirpalas vandenyje (1 ml). Po 30 min. šis tirpalas supilamas į kalio etilksantato (800 mg, 5,0 mmol) tirpalą vandens ir sotaus vandeninio natrio bikarbonato (1:1, 22 ml) mišinyje 60 °C temperatūroje. Mišinys šildomas 60 °C temperatūroje 10 min. ir ekstrahuojamas etilacetatu, džiovinamas natrio sulfatu ir koncentruojamas. Pirminis

produktas valomas chromatografuojant per silikagelį (heksanas/etilaetate 4:1), ir gaunama 250 mg etilksantato darinio. Ši medžiaga ištirpinama etanolyje (4 ml) ir veikiama 30 % vandeniniu natrio hidroksido tirpalu (2 ml). Po 3 val. mišinys neutralizuojamas pridodant 0,5M citrinos rūgšties tirpalu, ekstrahuojamas etilacetatu, ekstraktas džiovinamas natrio sulfatu ir koncentruojamas. Pirminis produktas valomas chromatografuojant per silikagelį ir gaunama 166 mg (40 %) 3-merkpto-2-(pirazol-1-il)piridino. ^1H BMR (CDCl_3) δ 5,92 (pl.s, 1H), 6,47 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H, $J=5, 8$), 7,72 (dd, 1H, $J=2, 8$), 7,78 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H, $J=2, 5$), 8,42 (d, 1H, $J=3$).

Į 3-merkpto-2-(pirazol-1-il)piridino (77 mg, 0,435 mmol) tirpalą DMF (1 ml) kambario temperatūroje pridodama 1M natrio bis(trimetilsilil)amido tirpalu THF (0,42 ml, 0,42 mmol). Po 10 min. šis tirpalas per piltuvėlį supilamas į (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(trifluormetansulfoniloksi)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksi-benzilo esterio (267 mg, 0,457 mmol) tirpalą DMF (2 ml) -40 °C temperatūroje. Po 1 val. -40 °C temperatūroje mišinys išpilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami natrio sulfatu ir koncentruojami rotoriniu garintuvu. Liekana trinama su 1:1 heksano/etilacetato mišiniu, išdžiovinama ir gaunama 291 mg norimo junginio. ^1H BMR (CDCl_3) δ 3,10 (d, 1H, $J=18$), 3,52 (d, 1H, $J=18$), 3,65 (d, 1H, $J=16$), 3,69 (d, 1H, $J=16$), 3,75 (s, 3H), 5,01 (d, 1H, $J=4$), 5,26 (d, 1H, $J=12$), 5,28 (d, 1H, $J=12$), 5,89 (dd, 1H, $J=4, 9$), 6,05 (d, 1H, $J=9$), 6,50 (m, 1H), 6,72 (d, 2H, $J=10$), 7,13 (dd, 1H, $J=5, 8$), 7,20 (d, 2H, $J=10$), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,59 (dd, 1H, $J=2, 8$), 7,78 (m, 1H), 8,28 (dd, 1H, $J=2, 5$), 8,40 (m, 1H).

179 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(pirazol-1-il)pirid-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

Į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-(pirazol-1-il)pirid-3-iltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (80 mg) ir anizolo (0,1 ml) tirpalą dichlormetane (1 ml) 0 °C temperatūroje pridodama trifluoracto rūgšties (1 ml). Po 30 min. 0 °C temperatūroje mišinys sukcentruojamas iki alyvos ir paskirstomas tarp vandens ir sotaus vandeninio natrio bikarbonato tirpalu. Vandinė fazė chromatografuojama atvirkštinių fazių chromatografijos būdu per C_{18} , eliuuojant vandeniu, o po to acetonitrilu/vandenyje. Frakcijos, kuriose yra produktas, liofilizuojamos,

ir gaunama 43 mg norimo produkto. ^1H BMR (D_2O) δ 3,10 (d, 1H, $J=18$), 3,50 (d, 1H, $J=18$), 3,64 (d, 1H, $J=16$), 3,69 (d, 1H, $J=16$), 5,10 (d, 1H, $J=4$), 5,62 (d, 1H, $J=4$), 6,61 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,52 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,93 (pl.d, $J=8$), 8,14 (m, 1H), 8,37 (m, 1H).

180 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[2-(N,N'-(bis)tret-butiloksikarbonilguanidiniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Į maišomą 2-merkaptobenzilo alkoholio (1,00 g, 7,10 mmol) tirpalą dichlormetane (20 ml) 0 °C temperatūroje pridedama metilakrilato (0,70 ml, 7,70 mmol), o po to trietilamino (50 μl , 0,35 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, ir maišoma 4 val., o tada rotoriniu garintuvu nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę (0-10 % etilacetato dichlormetane), ir gaunama 1,40 g (86 %) 3-(2-hidroksimetilfeniltio)metilpropionato. ^1H BMR (CDCl_3) δ 2,63 (t, 2H, $J=7$), 3,18 (t, 2H, $J=7$), 3,68 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,43 (m, 2H).

Į maišomą 3-(2-hidroksimetilfeniltio)metilpropionato (1,40 mg, 5,10 mmol), trifenilfosfino (2,00 g, 7,60 mmol) ir N,N'-(bis)tret-butiloksikarbonilguanidino (2,60 g, 10,2 mmol) tirpalą THF (30 ml) 0 °C temperatūroje lėtai pridedama diizopropilazodikarboksilato (1,50 ml, 7,60 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 5 val. Tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu, o liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę. Gaunama 1,62 g (68 %) 3-[2-(N,N'-(bis)tret-butiloksikarbonilguanidinometil)feniltio]metilpropionato. ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,25 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 2,62 (t, 2H, $J=7$), 3,13 (t, 2H, $J=7$), 3,69 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 7,0-7,4 (m, 4H), 9,42 (pl.s, 1H), 9,53 (pl.s, 1H).

Į maišomą 3-[2-(N,N'-(bis)tret-butiloksikarbonilguanidinometil)feniltio]metilpropionato (63 mg, 0,13 mmol) tirpalą DMF (1 ml) kambario temperatūroje pridedama kalio tret-butoksido (15 mg, 0,13 mmol). Po 4 val. mišinys supilamas per piltuvėlį į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-trifluormetansulfoniloksi-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (79 mg, 0,13 mmol) tirpalą DMF (0,5 ml) -40 °C temperatūroje. Mišinys maišomas -40 °C temperatūroje 40 min., ir reakcija sustabdoma, pridedant sotaus amonio chlorido tirpalo. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu/heksanu, organinė fazė džiovinama natrio sulfatu ir koncentruojama rotoriniu garintuvu. Kolonėlių

chromatografija per silikagelį (50 % etilacetatas heksane) davė 44 mg (40 %) norimo junginio. ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,28 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 3,05 (d, 1H, $J=18$), 3,33 (d, 1H, $J=18$), 3,59 (d, 1H, $J=16$), 3,62 (d, 1H, $J=16$), 3,81 (s, 3H), 5,00 (d, 1H, $J=4$), 5,07 (d, 1H, $J=18$), 5,26 (s, 2H), 5,32 (d, 1H, $J=18$), 5,78 (dd, 1H, $J=4, 9$), 6,15 (d, 1H, $J=9$), 6,89 (d, 2H, $J=12$), 7,03 (d, 1H, $J=10$), 7,2-7,4 (m, 9H), 7,52 (d, 1H, $J=10$), 9,39 (pl.s, 1H), 9,44 (pl.s, 1H).

181 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[2-(guanidiniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis vidinė druska

Į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-[2-(N,N'-(bis)tert-butoksikarbonilguanidiniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilo esterio (44 mg, 0,055 mmol) ir anizolo (0,2 ml) tirpalą dichlormetane (0,4 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trifluoracto rūgštis (1 ml). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 40 min. Tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana trinama su eteriu ir filtruojama. Gaunamas norimas junginys (25 mg, 95 %), kuris yra gelsvi milteliai. ^1H BMR (CD_3OD) δ 3,10 (d, 1H, $J=17$), 3,41 (d, 1H, $J=17$), 3,54 (d, 1H, $J=12$), 3,58 (d, 1H, $J=12$), 4,48 (s, 2H), 5,04 (d, 1H, $J=5$), 5,59 (d, 1H, $J=5$), 7,2-7,4 (m, 9H).

182 pavyzdys

(7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-chlormetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis 4- metoksibenzilo esteris

Į sausą DMF (100 ml) 0 °C temperatūroje pridedama tionilo chlorido (1,3 ml, 17,8 mmol). Po 30 min. 0 °C temperatūroje į šį tirpalą pridedama (7R)-[(fenilacetil)amino]-3-(2-hidroksimetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgštis 4-metoksibenzilo esterio (6,90 g, 12,0 mmol). Gautas tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 30 min. ir išpilamas į ledinį vandenį (800 ml). Po 30 min. mišinys nufiltruojamas, nuosėdos plaunamos vandeniu ir džiovinamos ore. Gauta rusva kieta medžiaga ištirpinama dichlormetane (500 ml), tirpalas plaunamas vandeniu ir sočiu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir koncentruojamas rotoriniu garintuvu. Liekana trinama su eteriu, nufiltruojama ir išdžiovinama. Gaunamas norimas junginys (4,35 g, 61 %), kuris yra nelabai balta kieta medžiaga. ^1H BMR (CDCl_3) δ 3,08 (d, 1H, $J=18$), 3,25 (d, 1H, $J=18$),

3,60 (d, 1H, J=16), 3,63 (d, 1H, J=16), 3,81 (s, 3H), 4,75 (d, 1H, J=14), 4,79 (d, 1H, J=14), 4,94 (d, 1H, J=4), 5,25 (s, 2H), 5,75 (dd, 1H, J=4, 9), 6,04 (d, 1H, J=9), 6,86 (d, 2H, J=10), 7,2-7,6 (m, 11H).

183 pavyzdys

(7R)-7-amino-3-(2-chlormetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio trifluoracto rūgšties druska

Į maišomą (7R)-7-[(fenilacetil)amino]-3-(2-chlormetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (11,6 g, 19,5 mmol) ir piridino (3,20 ml, 39,6 mmol) tirpalą dichlormetane (50 ml) 0 °C temperatūroje lėtai supilamas fosforo pentachlorido (6,40 g, 30,7 mmol) tirpalas dichlormetane (75 ml). Po 2 val. 0 °C temperatūroje pridedama izobutanolio (1,82 ml, 19,8 mmol). Mišinys maišomas 2 val. 0 °C temperatūroje, pridedama dichlormetano (500 ml), ir gautas tirpalas plaunamas sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu (2x400 ml), vandeniu (2x400 ml), 1M vandeniniu HCl (2x400 ml) ir valgomosios druskos tirpalu (2x400 ml). Organinė fazė džiovinama (natrio sulfatu), pridedama trifluoracto rūgšties (1,6 ml, 20,8 mmol), ir mišinys koncentruojamas rotoriniu garintuvu. Gauta nebalta kieta medžiaga trinama su eteriu ir džiovinama. Gaunamas norimas junginys (6,53 g, 57 %), kuris yra rusva kieta medžiaga. ¹H BMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 2,85 (d, 1H, J=18), 3,34 (d, 1H, J=18), 3,72 (s, 3H), 4,62 (d, 1H, J=8), 4,74 (d, 1H, J=8), 4,74 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,80 (d, 2H, J=10), 7,2-7,6 (m, 6H).

184 pavyzdys

(7R)-7-[(2-N,N'-(bis)-tret-butiloksikarbonilguanidinetiltio)acetil)amino]-3-[2-chlormetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

Į maišomą N,N'-(bis)-di-tret-butiloksikarbonil-S-metilzotiokarbamido (2,37 g, 8,17 mmol) ir 2-merkptoetilamino hidroklorido (0,88 g, 7,78 mmol) tirpalą THF (40 ml) kambario temperatūroje pridedama trietilamino (1,2 ml, 8,56 mmol). Reakcijos mišinys šildomas 45-50 °C temperatūroje 7 val., po to rotoriniu garintuvu nugarinamas tirpiklis. Liekana trinama su heksano/etilacetato mišiniu, ir nufiltruojamas trietilamino hidrokloridas. Filtratas sukonzentruojamas, ir chromatografuojama per silikagelio kolonėlę (2-5 % etilacetato/heksane). Gaunama 1,08 g (44 %) 2-(N,N'-di-tret-

butiloksikarbonilguanidino)etantiolio. ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,43 (t, 1H, $J=8$), 1,48 (s, 18H), 2,73 (dt, 2H, $J=8, 6$), 3,63 (kv, 2H, $J=6$), 8,67 (pl.s, 2H).

Į maišomą 2-(N,N'-di-tret-butiloksikarbonilguanidino)etantiolio (1,08 g, 3,37 mmol) ir metilbromacetato (516 mg, 3,37 mmol) tirpalą THF (10 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trietilamino (0,56 ml, 4,04 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma per naktį. Mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišytos organinės fazės plaunamos vandeniu ir valgomosios druskos tirpalu, džiovinama natrio sulfatu ir koncentruojama. Liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę (5-10 % etilacetato/heksane), ir gaunama 1,24 g (95 %) metil-[2-(N,N'-di-tret-butiloksikarbonilguanidino)etil]tioacetato. ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,48 (s, 18H), 2,83 (t, 2H, $J=8$), 3,26 (s, 2H), 3,65 (kv, 2H, $J=8$), 3,73 (s, 3H), 8,59 (pl.s, 2H).

Į maišomą metil-[2-(N,N'-di-tret-butiloksikarbonilguanidino)etil]tioacetato (1,24 g, 3,17 mmol) tirpalą etanolyje (15 ml) kambario temperatūroje pridedama 10 % vandeninio natrio hidroksido tirpalo (3 ml). Po 2 val. mišinys koncentruojamas, ir liekana veikiama 10 % vandeniniu HCl tirpalu. Gautas mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, organiniai ekstraktai plaunami vandeniu ir valgomosios druskos tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir koncentruojami. Gaunama 1,06 g [2-(N,N'-di-tret-butiloksikarbonilguanidino)etil]tioacto rūgšties, kuri yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,50 (s, 18H), 2,89 (t, 2H, $J=8$), 3,34 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 8,82 (pl.s, 2H).

Į maišomą [2-(N,N'-di-tret-butiloksikarbonilguanidino)etil]tioacto rūgšties (153 mg, 0,406 mmol) ir (7R)-7-amino-3-(2-chlormetilfeniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio trifluoracto rūgšties druskos (200 mg, 0,0334 mmol) tirpalą THF (8 ml) -20 °C temperatūroje pridedama diizopropiletilamino (233 μl , 1,34 mmol), o po to fosforo oksichlorido (39 μl , 0,406 mmol). Po 2 val. mišinys paskirstomas tarp etilacetato ir vandens, atskiriami sluoksniai, ir organinis sluoksnis plaunamas sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, vandeniu, 10 % vandeniniu HCl tirpalu ir valgomosios druskos tirpalu. Išdžiovinus natrio sulfatu, mišinys koncentruojamas rotoriniu garintuvu, ir liekana chromatografuojama per silikagelį (0-3 % MeOH/dichlormetane). Gaunama 228 mg (82 %) norimo junginio. ^1H BMR (CDCl_3) δ 1,51 (s, 18H), 2,80 (t, 2H, $J=8$), 3,22 (d, 1H, $J=18$), 3,30 (d, 1H, $J=18$), 3,34 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 5,01 (d,

1H, J=4), 5,31 (s, 2H), 5,75 (dd, 1H, J=4, 9), 6,90 (d, 2H, J=10), 7,3-7,6 (m, 7H), 8,60 (pl.s, 2H).

185 pavyzdys

(7R)-7-(((2-N,N'-(bis)-tret-butiloksikarbonilguanidinetiltio)acetil)amino)-3-[2-(jodmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

I maišomą (7R)-7-(((2-N,N'-(bis)-tret-butiloksikarbonilguanidinoetiltio)acetil)-amino)-3-[2-(chlormetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (228 mg, 0,273 mmol) tirpalą acetonitrile (3 ml) kambario temperatūroje pridedama natrio jodido (205 mg, 1,34 mmol). Pamaišius per naktį, mišinys paskirstomas tarp vandens ir etilacetato, ir organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir valgomosios druskos tirpalu. Tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu, ir gaunama 239 mg (94 %) norimo junginio. ¹H BMR (CDCl₃) δ 1,51 (s, 18H), 2,80 (t, 2H, J=8), 3,28 (d, 1H, J=18), 3,35 (s, 2H), 3,37 (d, 1H, J=18), 3,62 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,60 (d, 1H, J=9), 4,63 (d, 1H, J=9), 5,06 (d, 1H, J=4), 5,29 (s, 2H), 5,77 (dd, 1H, J=4, 9), 6,89 (d, 2H, J=10), 7,3-7,6 (m, 7H), 8,60 (pl.s, 2H).

186 pavyzdys

(7R)-7-(((2-N,N'-(bis)-tret-butiloksikarbonilguanidinetiltio)acetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esteris

I maišomą (7R)-7-(((2-N,N'-(bis)-tret-butiloksikarbonilguanidinoetiltio)acetil)-amino)-3-[2-(jodmetil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (239 mg, 0,258 mmol) tirpalą acetonitrile (2 ml) kambario temperatūroje pridedama tiokarbamido (19 mg, 0,258 mmol). Po 4 val. tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu, o liekana trinama su eteriu, filtruojama, džiovinama ir gaunama 240 mg (9 %) norimo junginio. ¹H BMR (CDCl₃) δ 1,48 (s, 18H), 2,81 (m, 2H), 3,21 (d, 1H, J=18), 3,40 (s, 2H), 3,42 (d, 1H, J=18), 3,60 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,70 (d, 1H, J=11), 4,87 (d, 1H, J=11), 5,12 (d, 1H, J=4), 5,27 (s, 2H), 5,56 (dd, 1H, J=4, 9), 6,50 (pl.s, 1H), 6,89 (d, 2H, J=10), 7,3-7,6 (m, 6H), 8,15 (d, 1H, J=9), 8,50 (labai pl.s, 1H), 8,66 (pl.s, 1H).

187 pavyzdys

(7R)-7-(((2-guanidinetiltio)acetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

I (7R)-7-(((2-N,N'-(bis)-tret-butiloksikarbonilguanidinoetiltio)acetil)amino-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties 4-metoksibenzilo esterio (240 mg, 0,240 mmol) ir anizolo (100 μ l) mišinį kambario temperatūroje pridedama trifluoracto rūgšties (1,5 ml). Po 1,5 val. lakios medžiagos nugarinamos vakuume, o liekana trinama su eteriu. Gauta kieta medžiaga išdžiovinama, suspenduojama vandenyje (50 ml), nufiltruojama ir liofilizuojama. Gaunama 131 mg (82 %) norimo junginio. ^1H BMR (D_2O) δ 2,83 (t, 2H, J=7), 3,25 (d, 1H, J=18), 3,38 (s, 2H), 3,42 (t, 2H, J=7), 3,48 (d, 1H, J=18), 4,59 (s, 2H), 5,20 (d, 1H, J=4), 5,59 (d, 1H, J=4), 7,2-7,6 (m, 4H).

Pagal iš esmės tokias pačias metodikas, kaip aprašyta 184-187 pavyzdžiuose, gali būti pagaminti 188-219 pavyzdžiuose nurodyti junginiai.

188 pavyzdys

(7R)-7-(((3-guanidinpropiltio)acetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

189 pavyzdys

(7R)-7-(((4-guanidinbutiltio)acetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

190 pavyzdys

(7R)-7-(((2-N,N'-dimetilguanidinetiltio)acetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

191 pavyzdys

(7R)-7-(((3-N,N'-dimetilguanidinpropiltio)acetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

192 pavyzdys

(7R)-7-(((4-N,N'-dimetilguanidinbutiltio)acetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

193 pavyzdys

(7R)-7-(((2-izotiuronio)etiltioacetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

194 pavyzdys

(7R)-7-(((3-izotiuronio)propil)tioacetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

195 pavyzdys

(7R)-7-(((4-izotiuronio)butil)tioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

196 pavyzdys

(7R)-7-(((2-N,N'-dimetilizotiuronio)etiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

197 pavyzdys

(7R)-7-(((3-N,N'-dimetilizotiuronio)propiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

198 pavyzdys

(7R)-7-(((4-N,N'-dimetilizotiuronio)butiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

199 pavyzdys

(7R)-7-(((2-tetrametilizotiuronio)etiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

200 pavyzdys

(7R)-7-(((3-tetrametilizotiuronio)propiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

201 pavyzdys

(7R)-7-(((4-tetrametilizotiuronio)butiltioacetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

202 pavyzdys

(7R)-7-[2-((iminometil)amino)etiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

203 pavyzdys

(7R)-7-[2-((N-metiliminometil)amino)etiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

204 pavyzdys

(7R)-7-[3-((iminometil)amino)propiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

205 pavyzdys

(7R)-7-[(3-((N-metiliminometil)amino)propiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

206 pavyzdys

(7R)-7-[(4-((iminometil)amino)butiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

207 pavyzdys

(7R)-7-[(4-((N-metiliminometil)amino)butiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

208 pavyzdys

(7R)-7-[(2-amidinio)etiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

209 pavyzdys

(7R)-7-[(3-amidiniopropil)tioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

210 pavyzdys

(7R)-7-[(4-amidiniobutil)tioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

211 pavyzdys

(7R)-7-[(2-(N,N'-dimetilamidinio)etiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

212 pavyzdys

(7R)-7-[(3-(N,N'-dimetilamidinio)propil)tioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

213 pavyzdys

(7R)-7-[(4-(N,N'-dimetilamidinio)butil)tioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

214 pavyzdys

(7R)-7-[(2-(tetrametilamidinio)etiltioacetil)amino]-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio]-3-cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

215 pavyzdys

(7R)-7-(((3-(tetrametilamidinio)propil)tioacetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-
cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

216 pavyzdys

(7R)-7-(((4-(tetrametilamidinio)butil)tioacetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-
cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

217 pavyzdys

(7R)-7-(((2-amidinio)metiltioacetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-cefem-4-
karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

218 pavyzdys

(7R)-7-(((2-N,N'-dimetilamidinio)metiltioacetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-
cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

219 pavyzdys

(7R)-7-(((2-(tetrametilamidinio)metiltioacetil)amino)-3-[2-(izotiuroniometil)feniltio)-3-
cefem-4-karboksirūgšties trifluoracto rūgšties druska

Taigi, reikia pažymėti, kad šio išradimo junginiai, metodai ir kompozicijos yra efektyvios prieš įvairius β -laktamams rezistentiškus bakterijų štamus, kurie kelia vis didėjančią pavojų žmonių sveikatai.

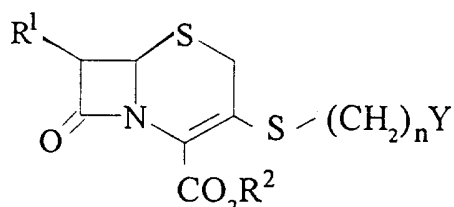
Nors šio išradimo aprašyme buvo panaudoti tam tikri realizavimo variantai ir pavyzdžiai, šios srities specialistams suprantama, kad yra galimi realizavimo variantų ir duotų pavyzdžių pakeitimai, nenukrypstant nuo išradimo objekto arba prasmės.

Tie literatūros šaltiniai, kurie anksčiau nebuvo įtraukti į literatūros sąrašą, įskaitant tiek patentus, tiek ir nepatentinę literatūrą, yra čia specialiai įtraukti kaip šaltiniai visiems tikslams.

Kiti realizavimo variantai yra toliau duodamoje apibrėžtyje.

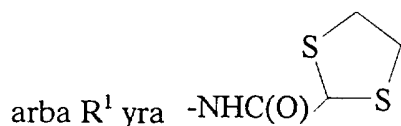
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė:



kurioje

R^1 yra $-NHC(O)ZR^3$ arba $-NR^4R^5$, kur Z yra $-CH_2(X)_m-$, $-C(NOR^6)-$, $-CH(OR^7)-$, $-C(CHCO_2R^8)-$ arba $-CH(NR^9R^{10})-$, kur X yra O arba S , ir m yra 0 arba 1 ; R^3 yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro cianogrupė, alkilas, arilas, heterociklas ir heteroarilas; R^{4-7} yra pasirinkti nepriklausomai vienas nuo kito iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas, arilas ir acilas; R^8 yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas ir arilas; o R^9 ir R^{10} yra pasirinkti nepriklausomai vienas nuo kito iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas, acilas ir heterociklilkarbonilas;



arba R^1 yra $-NHC(O)$

R^2 yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, heterociklas, aralkilas, heteroaralkilas arba trialkilsililas;

n yra 0 arba 1 ; ir

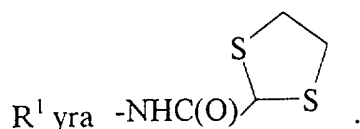
Y yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš arilo ir heterotriciklo;

su sąlyga, kad kai n yra 0 ir R^1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš fenilacetamido, feniltioacetamido, feniloksiacetamido, D - α -aminofenilacetamido, tienilacetamido ir D -mandeloilamido, Y nėra fenilas, turintis pakaitus, tokius kaip C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksilas arba halogenas, išskyrus 2-bromą ir 2-jodą; ir

su sąlyga, kad kai n yra 1 , Y nėra fenilas, kai R^3 yra 4-(2-amino)tiazolilas, ir Z yra $-C(NOCH_2CO_2H)-$;

ir jo farmaciškai tinkamos druskos bei provaistai.

2. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^1 yra $NHC(O)ZR^3$ arba



3. Junginys pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^3 yra alkilas, cianogrupė, arilas arba heterociklas.

4. Junginys pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^3 yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro metilas, cianogrupė, fenilas, tienilas, furanilas ir 2-aminotiazolilas.

5. Junginys pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad Z yra $-CH_2(X)_m-$, X yra S, o m yra 0 arba 1.

6. Junginys pagal 5 punktą, besiskiriantis tuo, kad m yra 1, o R^3 yra alkilas, kuriame yra pakaitai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš guanidino, izotioureido ir amidino grupių.

7. Junginys pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad Z yra $-C(NOR^6)-$, R^6 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio ir alkilo, o R^3 yra arilas arba heterociklas.

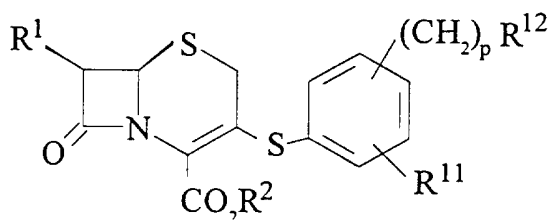
8. Junginys pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^6 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-fluoretilo, ciklopropilmetilo, alilo, dichloralilo ir ciklopentilo, o R^3 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, 2-tienilo, 2-furilo ir 2-aminotiazol-4-ilo.

9. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad Y yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 1-dibenzfuranilo, 2-dibenzfuranilo, 3-dibenzfuranilo, 4-dibenzfuranilo, 1-dibenztienilo, 2-dibenztienilo, 3-dibenztienilo, 4-dibenztienilo, 2-bifenilo, 3-bifenilo ir 4-bifenilo.

10. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad Y, esant reikalui, yra pakeistas acilu, alkilu, hidroksilu, halogenu, karbonilu, tioalkilu, amidogrupe, alkoksigrupe, trialkilamonio grupe, cianoalkilamido grupe, imidazolilu, tiazolilu, oksazolilu, imidazolilmetilu, tiazolilmetilu, oksazolilmetilu, imidazolio grupe, imidazoliometilu, tienilu, tienilmetilu, furilu, furilmetilu, piridinio grupe, cianogrupe, piridilu, pirolilu, pirazolilu, triazolilu ir tetrazolilu.

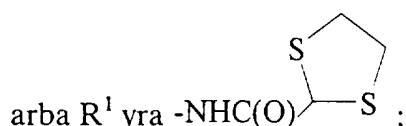
11. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad Y yra, esant reikalui, pakeistas fenilas, bifenilas, dibenzfuranilas arba dibenztienilas; n yra 0; o minėtas pakaitas, esant reikalui, pakeistame žiede yra 2-je padėtyje žiedo prijungimo prie sieros atomo atžvilgiu.

12. Junginys, kurio formulė:



kurioje

R^1 yra $-NHC(O)ZR^3$ arba $-NR^4R^5$, kur Z yra $-CH_2(X)_m-$, $-C(NOR^6)-$, $-CH(OR^7)-$, $-C(CHCO_2R^8)-$ arba $-CH(NR^9R^{10})-$, kur X yra O arba S , o m yra 0 arba 1 ;



arba R^1 yra $-NHC(O)$;

R^2 yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, heterociklas, aralkilas, heteroaralkilas arba trialkilsililas;

R^3 gali būti cianogrupė, alkilas, arilas, heterociklas ir heteroaralkilas;

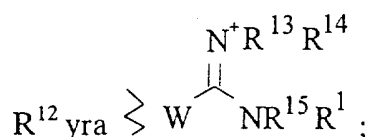
R^{4-7} gali būti, nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis, alkilas, arilas ir acilas;

R^8 gali būti pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas ir arilas;

R^9 ir R^{10} yra pasirinkti, nepriklausomai vienas nuo kito, iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas, acilas ir heterociklilkarbonilas;

$p = 1$ arba 2 ;

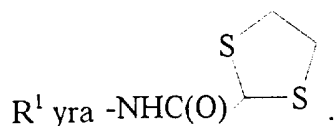
R^{11} yra H arba halogenas;



kur $W = S, NH$ arba CH_2 , ir $R^{13}-R^{16}$ yra H , hidroksilas, aminogrupė, amidinogrupė, alkilas, cikloalkilas, acilas arba fosforilas, ir kartu paimti gali sudaryti 5- arba 6-narį žiedą;

arba R^{12} yra $S-R^{17}$, kur R^{17} yra alkilas, cikloalkilas arba 5- ar 6-naris heterociklinis žiedas, turintis 0-4 azoto atomus, 0-1 deguonies atomą ir 0-1 sieros atomą, ir kuriame gali būti pakaitai, tokie kaip alkilas, hidroksilas, alkoksilas, aminogrupė, hidroksimetilas, aminometilas arba mono- arba dialkilaminometilas; ir jo farmakologiškai tinkamos druskos bei provaistai.

13. Junginys pagal 12 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^1 yra $-NHC(O)ZR^3$ arba



14. Junginys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^3 yra alkilas, cianogrupė, arilas arba heterociklas.

15. Junginys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^3 yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro metilas, cianogrupė, fenilas, tienilas, furanilas ir 2-aminotiazolilas.

16. Junginys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad Z yra $-CH_2(X)_m$, X yra S, o m yra 0 arba 1.

17. Junginys pagal 16 punktą, besiskiriantis tuo, kad m yra 1, o R^3 yra alkilas, kuriame yra pakaitas, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro guanidino, izotioureido arba amidino grupės.

18. Junginys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad Z yra $-C(NOR^6)-$, R^6 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio ir alkilo, o R^3 yra heterociklas.

19. Junginys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^6 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-fluoretilo, ciklopropilmetilo, alilo, dichloralilo ir ciklopentilo, o R^3 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, 2-tienilo, 2-furilo ir 2-aminotiazol-4-ilo.

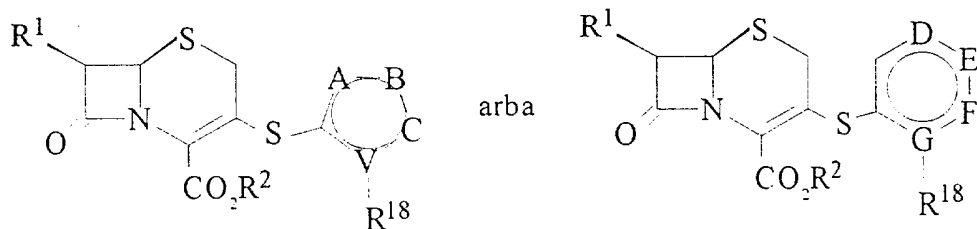
20. Junginys pagal 12 punktą, besiskiriantis tuo, kad p yra 0, 1 arba 2, R^{11} yra H

arba halogenas, R^{12} yra $\begin{matrix} N^+R^{13}R^{14} \\ || \\ W \\ | \\ NR^{15}R^1 \end{matrix}$, kur $W = S, NH$ arba CH_2 , o $R^{13}-R^{16}$ yra vandenilis arba žemesnysis alkilas.

21. Junginys pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad p yra 1, R^{11} yra vandenilis, R^{12}

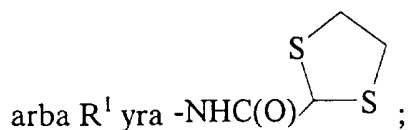
yra $\begin{matrix} N^+R^{13}R^{14} \\ || \\ W \\ | \\ NR^{15}R^1 \end{matrix}$, kur $W = S$ arba NH , o $R^{13}-R^{16}$ yra vandenilis.

22. Junginys, kurio formulė yra:



kurioje

R^1 yra $-NHC(O)ZR^3$ arba $-NR^4R^5$, kur Z yra $-CH_2(X)_m$, $-C(NOR^6)$, $-CH(OR^7)$, $-C(CHCO_2R^8)$ arba $-CH(NR^9R^{10})$, kur X yra O arba S, o m yra 0 arba 1;



R^2 yra vandenilis, alkilas, alkenilas, arilas, heterociklas, aralkilas, heteroaralkilas arba trialkilsililas;

R^3 gali būti cianogrupė, alkilas, arilas, heterociklas ir heteroaralkilas;

R^{4-7} gali būti, nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis, alkilas, arilas ir acilas;

R^8 gali būti pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas ir arilas;

R^9 ir R^{10} yra pasirinkti, nepriklausomai vienas nuo kito, iš grupės, kurią sudaro vandenilis, alkilas, acilas ir heterociklikarbonilas;

R^{18} yra fenilas, kuris gali turėti pakaitus, heteroarilas arba cianogrupė;

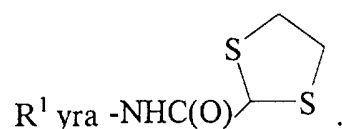
$V = C$ arba N ;

$A-C$ yra CR^{19} , N arba S , kur R^{19} yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, aminogrupė, cianogrupė, hidroksimetilas arba mono- arba dialkilaminometilas;

$D-G$ yra CR^{19} arba N , kur R^{19} yra vandenilis, alkilas, hidroksilas, aminogrupė, cianogrupė, hidroksimetilas arba mono- arba dialkilaminometilas;

ir jo farmakologiškai tinkamos druskos bei provaistai.

23. Junginys pagal 22 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^1 yra $-NHC(O)ZR^3$ arba



24. Junginys pagal 23 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^3 yra alkilas, cianogrupė, arilas arba heterociklas.

25. Junginys pagal 23 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^3 yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro metilas, cianogrupė, fenilas, tienilas, furanilas ir 2-aminotiazolilas.

26. Junginys pagal 23 punktą, besiskiriantis tuo, kad Z yra $-CH_2(X)_m$, X yra S, o m yra 0 arba 1.

27. Junginys pagal 26 punktą, besiskiriantis tuo, kad m yra 1, o R^3 yra alkilas, kuriame yra pakaitas, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro guanidino, izotioureido arba amidino grupės.

28. Junginys pagal 23 punktą, besiskiriantis tuo, kad Z yra $-C(NOR^6)-$, R^6 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio ir alkilo, o R^3 yra arilas arba heterociklas.

29. Junginys pagal 23 punktą, besiskiriantis tuo, kad R^6 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-fluoretilo, ciklopropilmetilo, alilo, dichloralilo ir ciklopentilo, o R^3 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, 2-tienilo, 2-furilo ir 2-aminotiazol-4-ilo.

30. Junginys pagal 22 punktą, besiskiriantis tuo, kad A-C, Y ir D-G grupės yra, esant reikalui pakaitus turintis pirazolas, tiadiazolas ir piridinas, ir kuriose R^{18} yra, esant reikalui, pakeistas fenilas, piridilas, pirazolilas arba cianogrupė.

31. Junginio pagal bet kurį iš 1, 12 arba 22 punktų panaudojimas farmacinių kompozicijų, skirtų žinduolių, sergančių β -laktaminiais antibiotikams rezistentiškų bakterijų sukeltoms ligoms gydyti, gamyboje.

32. Panaudojimas pagal 31 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas gyvūnas yra infekuotas β -laktamams rezistentiškais stafilokokiniais arba enterokokiniais organizmais.

33. Antibakterinė kompozicija β -laktaminiais antibiotikams rezistentiškų bakterinių infekcijų gydymui, besiskirianti tuo, kad joje yra junginio pagal 1, 12 arba 22 punktą terapiškai efektyvus kiekis farmaciškai tinkamame nešiklyje.

34. Kompozicija pagal 33 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta bakterija yra β -laktamams rezistentiškas stafilokokinis arba enterokokinis organizmas.