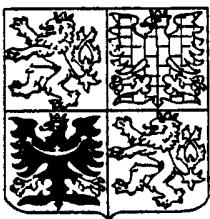


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 22.05.92
(32) 24.05.91
(31) 91/4116937
(33) DE
(40) 11.08.93

(21) 1547-92

(13) A3

5(51)

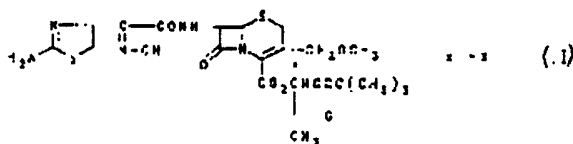
C 07 D 501/34
C 07 D 501/12
C 07 D 501/18
C 07 D 501/32

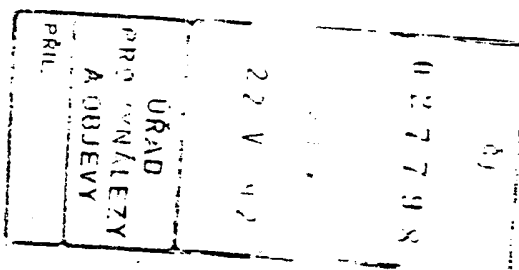
// A 61 K 31/545

- (71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE;
(72) Defossa Elisabeth dr., Idstein, DE;
Fischer Gerd dr., Limburg, DE;
Jendralla Joachim-Heiner dr., Frankfurt am Main, DE;
Lattrell Rudolf dr., Königstein/Taunus, DE;
Wollmann Theodor dr., Hofheim am Taunus, DE;
Isert Dieter dr., Eschborn, DE;

(54) Krystalické kyselé adiční soli diastereomerně čistých 1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylesterů kyseliny 3-cefem-4-karboxylové

- (57) Řešení se týká krystalických kyselých adičních solí obou diastereomerů 1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylesteru kyseliny 3-cefem-4-karboxylové obecného vzorce II, ve kterém značí X aniont fyziologicky neškodné, jednobasické nebo vícebasické, anorganické nebo organické kyseliny a skupina =N-OH je v poloze syn, dále farmaceutických přípravků, účinných proti bakteriálním infekcím, které tyto cefemové deriváty obsahují, způsobu výroby těchto cefemových derivátů, jakož i použití těchto látek pro potírání bakteriálních infekcí.

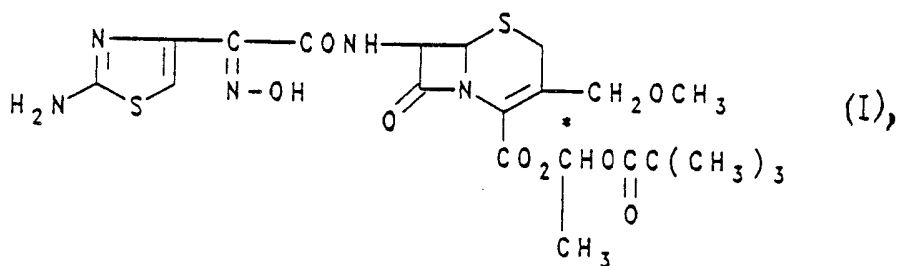




Krystalické kyselé adiční soli diastereomerně čistých
1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylesterů kyseliny 3-ce-
fem-4-karboxylové

Oblast techniky

Vynález se týká krystalických, enterálně re-
sorbovatelných solí diastereomerů 1-/2,2-dimethylpropi-
onyloxy/-ethylesteru kyseliny 7-/2-/2-aminothiazol-4-
-yl/-2-/2/-hydroxyimino-acetanido_7-3-methoxymethyl-3-
-cefem-4-karboxylové vzorce I



jakož i způsobu výroby těchto sloučenin, farmaceutických
přípravků tyto látky obsahujících, způsobu výroby těchto
farmaceutických přípravků a jejich použití pro potírání
bakteriálních infekcí.

Dosavadní stav techniky

V německé patentové přihlášce P 38 04 841 /EP-A-0 329 008/ jsou popsány estery kyseliny 7-[2-aminothiazol-4-yl]-2-[Z]-hydroxyimino-acetamido-7-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové. Z těchto má ester obecného vzorce I obzvláštní význam, neboť je dobře enterálně resorbovatelný různými druhy zvířat a po resorpci se potom působením enzymů těla vlastních opět rychle úplně rozštěpí na antibioticky aktivní cefalosporin s volnou karboxylovou skupinou.

Dále byly v německé patentové přihlášce P 39 19 259 /EP-A-0 402 806/ popsány stechiometrické, krystalické soli z esteru vzorce I a sulfonových kyselin, které na základě své vysoké stability vykazují výhody oproti volné basi vzorce I .

Ester vzorce I má asymetrický uhlíkový atom v poloze 1 ethylesterové skupiny. Soli popsané v německé patentové přihlášce P 39 19 259 se vyskytují jako směsi diastereomerů.

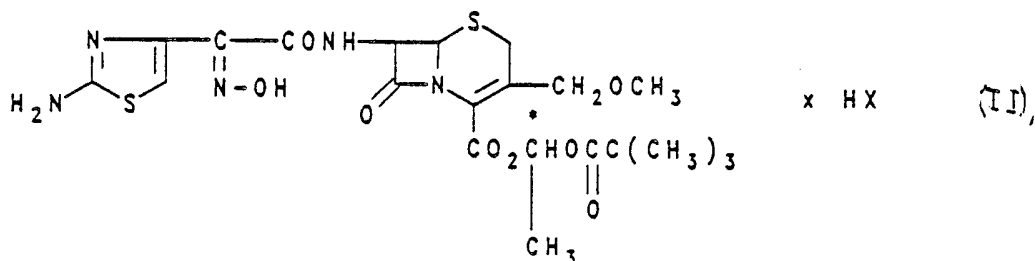
Srovnatelné směsi diastereomerů se vyskytují u preparátů Cefotiam-Hexetil , Cefuroxim-Axetil , Cefpodoxim-Proxetil a BMY 28271 .

Podle dosavadních pokusů na mechanismus enterální resorpce takovýchto cefem-průrugesterů nemá stereochemie v 1-poloze ethylesterové skupiny žádný vliv na enterální resorpční schopnost. Toto bylo možno experimentálně ukázat pro diastereomery Cefotiam-Hexetilu /T. Nishimura a kol., The Journal of Antibiotics, Vol. XL /1987/ 81-90/ .

Podstata vynálezu

S ohledem na výše uvedené bylo velmi překvapivé, že soli oddělených diastereomerů vzorce I vykazují podstatné rozdíly při enterální resorpci, takže lépe resorbovatelné diastereomery vykazují vyšší biovyžitelnost než směs diastereomerů, popsaná v německé patentové přihlášce P 39 19 259 .

Předmětem předloženého vynálezu tedy jsou diastereomerně čisté soli obecného vzorce II , ve kterém skupina =N-OH je v poloze syn .



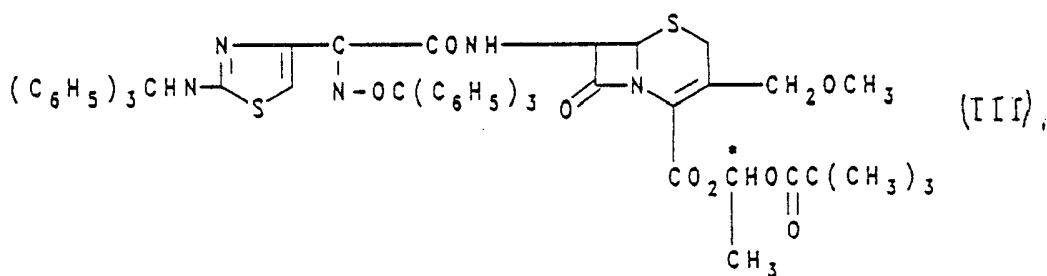
Jako výhodný je méně polární z obou diastereomerů s konfigurací /1S/ v esterové části, který vykazuje vyšší biologickou využitelnost.

V obecném vzorci II značí HX jednobasickou nebo vícebasickou kyselinu, přičemž X může být anorganický nebo organický, fyziologicky neškodný aniont.

Jako anorganická kyselina značí HX například stechiometrické množství kyseliny chlorovodíkové,

kyseliny bromovodíkové, kyseliny jodovodíkové, kyseliny tetrafluorborité / HBF_4 /, kyseliny dusičné, kyseliny chloristé nebo kyseliny sírové a kyseliny fosforečné. Jako organická kyselina značí HI alifatickou nebo aromatickou sulfonovou kyselinu. Jako výhodné je možno uvést anorganické kyseliny - kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou a kyselinu sírovou a organické kyseliny - kyselinu methansulfonovou, kyselinu ethansulfonovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu p-toluensulfonovou a kyselinu 4-ethylbenzensulfonovou. Obzvláště výhodné jsou kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová a kyselina 4-ethylbenzensulfonová.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby diastereomerních sloučenin obecného vzorce II, jehož podstata spočívá v tom, že se vyrobí sloučenina vzorce III /postup 1./



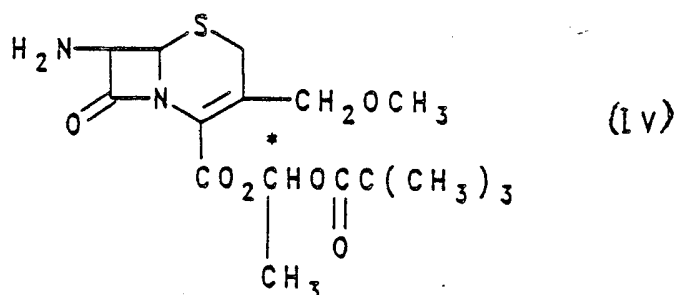
diastereomery se oddělí chromatografií, tritylové skupiny se odštěpí a vyrobí se adiční produkty s kyselinami,

nebo se

2. ze směsi diastereomerů vzorce II krystalizací zvýší obsah méně polárního diastereomeru,

nebo se

3. vyrobí mezistupeň vzorce IV ve formě oddělených diastereomerů



a uvedené oddělené diastereomery se převedou na diastereomery vzorce II .

Výroba směsi diastereomerů vzorce III , potřebné pro postup 1. , byla již popsána v německé patentové přihlášce P 38 04 841 .

Rozdělování diastereomerů se provádí pomocí chromatografie na silikagelu za použití pohyblivé fáze z toluenu a ethylesteru kyseliny octové. Poměr toluenu k ethylacetátu je proměnlivý a je v rozmezí 3 : 1 až 20 : 1 , přičemž výhodné je rozmezí 10 : 1 až 15 : 1 .

Na jeden díl rozdělované směsi se pro oddělování používá 20 až 30 dílů silikagelu, přičemž výhodných je 30 až 50 dílů.

Uvedeným způsobem získané čisté diastereomery vzorce III se převedou na soli vzorce II pomocí metod, které již byly popsány pro směsi diastereomerů v německých patentových přihláškách P 38 04 841 a P 39 19 259 .

Podle postupu 2. se získá méně polární diastereomer vzorce II také krystalisací směsi diastereomerů z organických rozpouštědel.

Za běžných podmínek krystalisace se substance v rozpouštědle přivede zahříváním k varu v rozpouštědle. Sloučeniny vzorců I a II se za těchto podmínek rozkládají. V následujícím popsaný postup umožňuje tedy krystalisaci soli.

Jeden díl směsi diastereomerů se nejprve rozpustí v 1 až 5 dílech, výhodně v 1 až 2 dílech, organického rozpouštědla, jako je například dimethylformamid nebo dimethylacetamid. Takto získaný roztok se přikape do pětinasobného až padesátinasobného objemu organického rozpouštědla /například alkoholy, estery, ethery, ketony nebo nitrily/ , jako je například methylalkohol, ethylalkohol, n-propylalkohol, isopropylalkohol, n-butylalkohol, isobutylalkohol, terc.-butylalkohol, ethylester kyseliny octové, butylester kyseliny octové, aceton, diethylether, diisopropylether a acetonitril. Obzvláště výhodný je při tom desetinasobný až dvacetinasobný objem n-propylalkoholu, isopropylalkoholu a n-butylalkoholu.

Doba přikapávání může být v rozmezí 10 minut

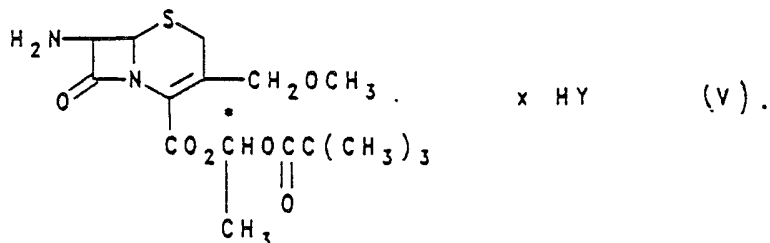
až 2 hodin, výhodně v rozmezí 30 minut až 1 hodina. Pro zdokonalení krystalisace se směs míchá ještě jednu až osmnáct hodin, výhodně 3 až 6 hodin. Teplota by měla být v rozmezí 0 až 40 °C, výhodně 20 až 25 °C.

Takto získané soli se izolují pomocí běžných laboratorních postupů, jako je například filtrace, a za vysokého vakua /méně než 133 Pa/ se za přítomnosti vysoušecího prostředku, jako je například oxid fosforečný, zbaví ulpělých rozpouštědel.

Vícenásobným opakováním výše popsaného postupu se získá diastereomer s vyšší enterální resorpcí vzorce II /HX : kyselina p-toluensulfonová/ v čisté formě.

Postupem 3. se vyrobí sloučenina vzorce IV, jak je popsáno v německé patentové přihlášce P 38 04 841, jako směs diastereomerů.

Diastereomery se mohou rozdělit krystalisací solí vzorce V.



V obecném vzorci V značí HY jednobasic-
kou nebo vícebasic-
kou kyselinu, přičemž Y značí anor-
ganický nebo organický aniont.

Jako anorganickou kyselinu značí HY napří-
klad kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou,
kyselinu jodovodíkovou, kyselinu fluorovodíkovou, kyse-
linu dusičnou, kyselinu chloristou, kyselinu ~~thio~~kyanovou
/HSCN/ , kyselinu sírovou nebo kyselinu fosforečnou.
Jako organickou kyselinu značí HY alifatické nebo
aromatické sulfonové kyseliny, karboxylové kyseliny a
fosfonové kyseliny. Je možno použít například následu-
jící organické kyseliny : kyselina benzensulfonová, kyse-
lina p-toluensulfonová, kyselina 4-ethylbenzensulfono-
vá, kyselina 4-chlorbenzensulfonová, kyselina 4-brom-
benzensulfonová, kyselina 2-mesitylensulfonová, kyseli-
na 4-bifenylsulfonová, kyselina naftalen-1,5-disulfono-
vá, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová,
kyselina dodecylsulfonová, kyselina kafrsulfonová a ky-
selina oxalová.

Jako výhodné kyselinové komponenty je třeba
uvést kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou,
kyselinu benzensulfonovou, kyselinu p-toluensulfonovou,
kyselinu 4-ethylbenzensulfonovou a kyselinu 4-bifenyl-
sulfonovou.

Výroba soli vzorce V se provádí smísením
roztoku směsi diastereomerů vzorce IV a roztoku kyse-
linové komponenty HY . Jako organická rozpouštědla je
možno použít například estery, ethery, alkoholy, ketony,
uhlovodíky, nitrily a halogenované uhlovodíky, jakož i
jejich směsi. Jako výhodná rozpouštědla je možno uvést
například benzen, toluen, ethylester kyseliny octové,
butylester kyseliny octové, methylalkohol, ethylalkohol,

n-propylalkohol, isopropylalkohol, terc.-butylalkohol, diisopropylether, acetonitril, dichlormethan, aceton a jejich směsi.

Jako rozpouštědla pro anorganické kyseliny je možno použít vodu, pokud je organické rozpouštědlo s vodou mísitelné. Roztoky chlorovodíku a bromovodíku v organických roztocích je možno vyrobit zaváděním chlorovodíku nebo bromovodíku nebo také z acetylhalogenidů, fosforhalogenidů a fosforoxyhalogenidů a alkoholu /halogen = chlor, brom/ .

Důležitý pro obohacení jednoho diastereomeru je poměr base vzorce IV ke kyselinové komponentě. Pro ekvivalent směsi diastereomerů se používá 0,2 až 2,0 ekvivalentu, výhodně 0,3 až 1,0 ekvivalentu kyselinové komponenty.

Přídavek kyselinové komponenty se provádí při teplotě místnosti. V závislosti na kyselinové komponentě a na rozpouštědle se směs míchá pro zdokonalení srážení ještě až 10 hodin a popřípadě je nutno rovněž pro zdokonalení srážení směs ochladit na teplotu v rozmezí teploty místnosti a -78°C .

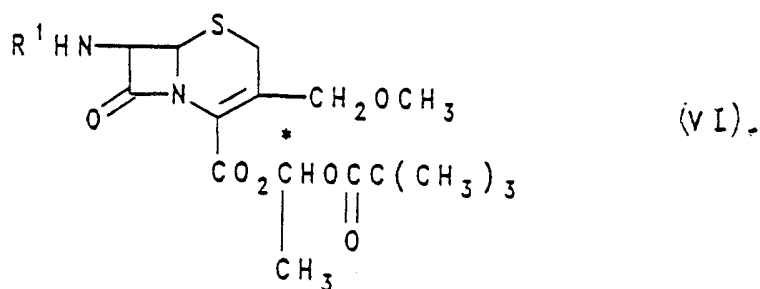
Sůl získaná po filtraci se v případě, že je to zapotřebí, dále čistí krystalisací. K tomu se používají výše uvedená rozpouštědla a jejich směsi. Volba optimálního rozpouštědla závisí na použité kyselinové komponentě, přičemž například pro sůl kyseliny p-toluensulfonové je vhodný methylalkohol, ethylalkohol, n-propylalkohol a isopropylalkohol.

Postup se vyznačuje tím, že srážení probíhá u diastereomerů obecného vzorce IV ve dvou po sobě ná-

sledujících dílčích krocích. Tak se například smísením roztoku směsi diastereomerů vzorce IV s roztokem kyselinyové komponenty HY nejprve vysrážejí těžko rozpustné diastereomery obecného vzorce V, filtrací se oddělí a potom se z filtrátu vysrážejí lehčeji rozpustné diastereomery obecného vzorce V. Při po sobě následujících dílčích krocích může být kyselinná komponenta HY stejná nebo různá, přičemž postup přidávek různých kyselinných komponent HY je libovolný. Tak se může například vhodnou volbou kyselinné komponenty HY vysrážet nejprve polárnější diastereomer obecného vzorce IV nebo nepolárnější diastereomer obecného vzorce IV jako hůře rozpustná sůl.

Volbou kyselinné komponenty se mohou oba diastereomery vzorce V získat v čisté formě. Tak se získá například při použití chlorovodíku nebo bromovodíku polárnější diastereomer, zatímco použití kyseliny benzen-sulfonové, 4-ethylbensulfonové, bifenylylsulfonové nebo p-toluensulfonové poskytuje méně polární diastereomery.

Alternativně je možno získat směsi diastereomerů vzorce IV také když se vychází ze sloučenin vzorce VI



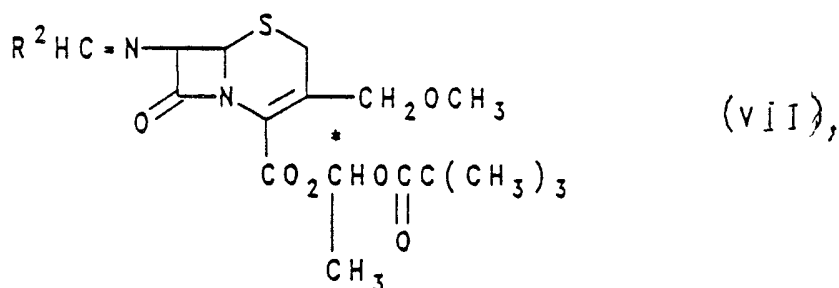
Skupina R^1 přitom značí ochrannou skupinu aminoskupiny, běžnou v chemii peptidů, jako je například formylová skupina, terc.-butoxykarbonylová skupina, fenoxycetylová skupina, fenylacetylová skupina, allyloxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina a 4-nitrobenzyloxykarbonylová skupina.

Odštěpení ochranné skupiny se provádí pomocí o sobě známých metod. Tak se může formylová skupina a terc.-butoxykarbonylová skupina například odštěpit pomocí kyseliny. Fenoxycetylová skupina a fenylacetylová skupina se mohou odštěpit například pomocí chloridu fosforečného nebo také enzymaticky pomocí penicilin-acylasy. U allyloxykarbonylové skupiny se může odštěpení provést pomocí $Pd/P/C_6H_5/3-7_4$. Benzyloxykarbonylová skupina a 4-nitrobenzyloxykarbonylová skupina se mohou odstranit hydrogenolyticky.

Při odštěpení fenoxycetylové skupiny nebo fenylacetylové skupiny pomocí chloridu fosforečného se při následném zpracování získá v obohacené formě polárnější diastereomer jako hydrochlorid bez přídavku chlorovodíku. Jako zdroj chlorovodíku slouží při zpracování neodstraněné esterchloridy kyseliny fosforečné, které pomalu uvolňují chlorovodík.

Když se vychází ze sloučenin obecného vzorce VI, může se také dojít k diastereomerně čistým sloučeninám vzorce V tak, že se nejprve provede dělení diastereomerů a potom se odštěpí ochranná skupina. Dělení diastereomerů se může provádět krystalisací nebo chromatograficky, přičemž přesné podmínky závisí na ochranné skupině R^1 . Když R^1 značí například fenoxycetylovou skupinu, tak se mohou diastereomery oddělit pomocí chromatografie na silikagelu za použití směsi organických rozpouštědel.

Další alternativa pro výrobu čistých diastereomerů vzorce IV vychází ze Schiffových basí obecného vzorce VII



ve kterém značí R^2 fenylový nebo naftylový zbytek, který může být substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou, methoxy-skupinou, halogenem /například fluorem, bromem, chlorem a jodem/, nebo nitroskupinou.

Diastereomerní směs Schiffových basí vzorce VII se dělí buď pomocí chromatografie, například na silikagelu, nebo frakcionovanou krystalisací. Zpětné štěpení Schiffových basí na čisté diastereomery vzorce IV se provádí o sobě známými metodami, například kyselou hydrolysou nebo pomocí Girardova-I-činidla .

Když se vychází z diastereomerně čistých solí vzorce V , vyrobí se pomocí známých metod diastereomerní base vzorce IV a převedou se postupem, popsáním v německých patentových přihláškách P 38 04 841 a

P 39 19 259 , na diastereomerní soli vzorce II .

Využitelnost předloženého vynálezu spočívá ve zvýšené enterální resorpci pro méně polární diastereomery vzorce II , jak je ukázáno v následující tabulce 1 pro sůl kyseliny p-toluensulfonové.

T a b u l k a 1

Složení diastereomerů	zjištěná hodnota /střední hodn. ze 4 pokusů/
diastereomer 1 z příkladu 1	67,7 %
diastereomer 2 z příkladu 1	19,7 %
směs diastereomerů /poměr 1/1 /	39,2 %

Tabulka 1 ukazuje zjištěné hodnoty /0 až 24 hodin/ kyseliny 7-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/Z/-hydroxyiminoacetamido_7-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové v moči psů /n = 4/ po orální dávce p-toluensulfonátu 1-/2,2-dimethyl-propionyloxy/-ethylesteru kyseliny 7-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/Z/-hydroxyiminoacetamido_7-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové /dávka 10 mg/kg , vztaženo na antibakteriálně aktivní

účinnou látku/ . Množství účinné látky v moči bylo stanovováno mikrobiologicky pomocí agarového difusního testu za použití Mueller-Hintonova agaru /s 10 % ovčí krve/ a jako testovaného kmene *Streptococcus pyogenes* A 77 .

Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce II se orálně aplikují ve formě běžných farmaceutických přípravků, jako jsou například kapsle, tablety, prášky, sirupy nebo suspence. Dávka závisí na stáří, symptomech a tělesné hmotnosti pacienta, jakož i na trvání aplikace. Bývá však zpravidla v rozmezí asi 0,1 až 5 g denně , výhodně v rozmezí 0,2 až asi 3 g denně. Sloučeniny se výhodně aplikují v rozdělených dávkách, například dvakrát až čtyřikrát denně, přičemž jednotlivá dávka může obsahovat například 50 až 500 mg účinné látky.

Orální farmaceutické přípravky mohou obsahovat běžné nosné látky a/nebo zředovací činidla. Tak přicházejí v úvahu například pro kapsle nebo tablety pojiva, jako je například želatina, sorbitol, polyvinylpyrrolidon nebo karboxymethylcelulosa, zředovací činidla, jako je například laktosa, cukr, škroby, fosforečnan vápenatý nebo polyethylenglykol, mazadla, jako je například mastek nebo stearát hořečnatý a podobně. Pro kapalné přípravky, například vodné nebo olejové suspence, jsou vhodné sirupy nebo podobné formy.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady provedení pro podle předloženého vynálezu vyrobitelné diastereomerně čisté soli

sloučenin vzorce I , 1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethyl-
esteru kyseliny 7- $\left[\begin{array}{c} \text{2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/Z/-hydro-} \\ \text{xyimino-acetamido} \end{array} \right]$ -3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylo-
vé slouží k dalšímu bližšímu objasnění vynálezu, aniž
by však byl tento na ně omezen.

P ř í k l a d 1

Předstupěň :

Chlorid kyseliny 2-/2-tritylaminothiazol-4-yl/-2-/Z/-
-trityloximino-octové

K roztoku 42,0 g /54 mmol/ triethylamonio-
vé soli kyseliny 2-/2-tritylaminothiazol-4-yl/-2-/Z/-
-trityloximino-octové ve 400 ml bezvodého methylenchlo-
ridu se přikape při teplotě -70°C během 30 minut
11,4 g /55 mmol/ chloridu fosforečného, rozpuštěného
ve 200 ml bezvodého methylenchloridu tak, aby vnitřní
teplota nepřestoupila -50°C . Po dalších 60 minutách
při teplotě -50°C se rozpouštědlo ve vakuu odstraní,
přičemž teplota lázně by neměla přestoupit 30°C . Po-
tom se ještě krátce vysušuje za vysokého vakua. Takto
získaný surový produkt se rozpustí ve 100 ml bezvodého
methylenchloridu a přímo se použije k acylaci.

Stupeň 1 :

1-/2,2-Dimethylpropionyloxy/-ethylester kyseliny 3-me-
thoxymethyl-7- $\left[\begin{array}{c} \text{2-/2-tritylaminothiazol-4-yl/-2-/Z/-tri-} \\ \text{tyloximinoacetamido} \end{array} \right]$ -3-cefem-4-karboxylové

K suspensi 14,0 g /57 mmol/ kyseliny 7-ami-
no-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové ve 160 ml bez-

vodého methylenchloridu se přidá při teplotě 0 °C pomalu 9,5 ml /64 mmol/ DBU a reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 0 °C . Potom se přidá 20,8 g /81 mmol/ 1-jodethylesteru kyseliny 2,2-dimethylpropionové, míchá se ještě 30 minut při teplotě 0 °C a nechá se v průběhu 30 minut zahřát na teplotu místnosti. Po novém ochlazení na teplotu 0 °C se přikape surový chlorid kyseliny 2-/2-tritylaminothiazol-4-yl/-2-/Z/-trityloximinooctové /asi 54 mmol/ , rozpuštěný ve 100 ml methylenchloridu a míchá se ještě po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C . Reakční směs se potom ve vakuu odpaří a získaný zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové. Tento roztok se postupně promyje 5% roztokem thiosíranu sodného, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí do sucha. Surový produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu /35 - 70 μ m/ /sloupec : 50 x 8,5 cm , toluen - ethylester kyseliny octové 5 : 1/ .

Výtěžek : 36,5 g /66 %/

Diastereomery jsou v poměru 1 : 1 .

Stupeň 2 :

Chromatografické dělení diastereomerů

17 g směsi diastereomerů se chromatografuje na silikagelu /35 - 70 μ m , sloupec : 46 x 7,5 cm , toluen-ethylacetát 15 : 1/ a při velikosti toku 50 ml/min . Po zahuštění ve vakuu se získá 6,0 g nepolárního diastereomeru 1 a 4,5 g polárního diastereomeru 2 .

Diastereomer 1 :

R_f /toluen/ethylacetát, 5 : 1/ : 0,48

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 , 270 MHz/ : delta = 1,15 /s, 9H, C/CH₃/₃/ ;
1,50 /d, 3H, OCH/CH₃/O/ ; 3,20 /s, 3H, OCH₃/ ;
3,57 /AB-systém, 2H, SCH₂/ ; 4,15 /s, 2H, CH₂O/ ;
5,25 /d, 1H, H-6/ ; 5,89 /dd, 1h, H-7/ ; 6,59
/s, 1H, thiazol-H/ ; 6,89 /q, 1H, OCH/CH₃/O/ ;
7,12 - 7,37 /m, 30H, aromat-H/ ; 8,75 /s, 1H,
NH/ ; 9,90 /d, 1H, amid-NH/ .

Diastereomer 2 :

R_f /toluen/ethylacetát - 5 : 1/ : 0,40

$^1\text{H-NMR}$ /CDCl₃, 270 MHz/ : delta = 1,22 /s, 9H, C/CH₃/₃/ ;
1,56 /d, 3H, OCH/CH₃/O/ ; 3,30 /s, 3H, OCH₃/ ;
3,39 /AB-systém, 2H, SCH₂/ ; 4,27 /s, 2H, CH₂O/ ;
5,05 /d, 1H, H-6/ ; 6,04 /dd, 1H, H-7/ ; 6,41
/s, 1H, thiazol-H/ ; 6,75 /s, 1H, NH/ ; 7,04 /q,
1H, OCH/CH₃/O/ ; 7,10 - 7,44 /m, 30H, aromat-H/ .

Stupeň 3 :

1-/2,2-Dimethylpropionyloxy/-ethylester kyseliny 7-2-
-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/Z/-hydroxyiminoacetamido_7-3-
-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové

Diastereomer 1 :

Roztok 6,0 g /5,9 mmol/ diastereomeru 1
ze stupně 2 v 15 ml kyseliny mravenčí se po kapkách
smísí se 3 ml vody. Tato směs se nejprve míchá po dobu

90 minut při teplotě místnosti a potom po dobu 30 minut při teplotě 0 °C . Vysrážený trifenylkarbinol se odsaje a promyje se malým množstvím směsi kyseliny mravenčí a vody /5 : 1/ . Spojené filtráty se smísí se 60 ml vody a 20 ml vody. Za chlazení v ledové lázni se hodnota pH nastaví pomocí 2 N hydroxidu sodného na 3,0 . Organická fáze se oddělí, dvakrát se promyje vždy 50 ml vody a znovu se smísí s 50 ml vody. Přídavkem 40% hydroxidu sodného se hodnota pH nastaví na 6,5 , přičemž vnitřní teplota nesmí přestoupit 10 °C . Po oddělení se organická fáze promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí na čtvrtinu výchozího objemu. Takto získaný roztok se nakape do 150 ml diisopropyletheru. Po následujícím šedesátiminutovém míchání při teplotě místnosti se produkt odsaje, promyje se diisopropyletherem a suší se nejprve po dobu 18 hodin na vzduchu a potom ve vakuu nad oxidem fosforečným.

Výtěžek : 1,7 g /54 %/

¹H-NMR /DMSO-d₆, 270 MHz/ : delta = 1,15 /s, 9H, C/CH₃/₃/ ; 1,48 /d, 3H, OCH/CH₃/O ; 3,20 /s, 3H, OCH₃/ ; 3,55 /AB-systém, 2H, SCH₂/ ; 4,13 /s, 2H, CH₂O/ ; 5,21 /d, 1H, H-6/ ; 5,85 /dd, 1H, H-7/ ; 6,65 /s, 1H, thiazol-H/ ; 6,87 /q, 1H, OCH/CH₃/O/ ; 7,11 /s, 2H, NH₂/ ; 9,47 /d, 1H, amid-HH/ ; 11,28 /s, 1H, NOH/ .

Diastereomer 2 :

Stejným způsobem se nechá reagovat 4,5 g /44 mmol/ diastereomeru 2 , získaného ve stupni 2 .

Výtěžek : 1,7 g /71 %/

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 , 270 MHz/ : delta = 1,16 /s, 9H,
C/CH₃/₃/ ; 1,49 /d, 3H, OCH/CH₃/O/ ; 3,20 /s, 3H,
OCH₃/ ; 3,55 /AB-systém, 2H, SCH₂/ ; 4,12 /s, 2H,
CH₂O/ ; 5,19 /d, 1H, H-6/ ; 5,82 /dd, 1H, H-7/ ;
6,66 /s, 1H, thiazol-H/ ; 6,93 /q, 1H, OCH/CH₃/O/ ;
7,10 /s, 2H, NH₂/ ; 9,45 /d, 1H, amid-NH/ ; 11,29
/s, 1H, NOH/ .

Stupeň 4 :

P-toluensulfonát 1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylesteru kyseliny 7-[-2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/Z/-hydroxyiminoacetamido_7-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové

Diastereomer 1 :

Suspense 1 g /1,85 mmol/ diastereomeru 1 ze stupně 3 ve 35 ml n-propylalkoholu se smísí se 383 mg /2,0 mmol/ monohyrátu kyseliny p-toluensulfonové v 1 ml n-propylalkoholu. Pevná látka přejde do roztoku a po několika minutách začne sůl krystalisovat. Při teplotě místnosti se směs míchá ještě po dobu jedné hodiny, potom se produkt odsaje a promyje se 5 ml n-propylalkoholu a 10 ml diisopropyletheru. Potom se suší na vzduchu po dobu 18 hodin a potom za vysokého vakua nad chloridem vápenatým a parafinem.

Výtěžek : 1,09 g /83 %/

/alfa/_D²⁰ = + 48,8 /c=1, methylalkohol/

teplota tání : vyšší než 200 °C /rozklad/

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 , 270 MHz/ : delta = 1,15 /s, 9H,
C/CH₃/₃/ ; 1,48 /d, 3H, OCH/CH₃/O/ ; 2,29 /s,
3H, aryl-CH₃/ ; 3,20 /s, 3H, OCH₃/ ; 3,59 /AB-systém,
2H, SCH₂/ ; 4,14 /s, 2H, CH₂O/ ; 5,24 /d, 1H,
H-6/ ; 5,85 /dd, 1H, H-7/ ; 6,82 /s, 1H, thiazol-

-H/ ; 6,87 /q, 1H, OCH/CH₃/O/ ; 7,08 - 7,15 a
7,45 - 7,52 /2xm, 2x2H, aromat-H/ ; 8,0 - 8,3
/br., 3H, NH₃/ ; 9,67 /d, 1H, amid-NH/ ; 12,04
/s, 1H, NOH/ .

Diastereomer 2 :

Když se vychází z 1,6 g /2,5 mmol/ diastereomeru 2 ze stupně 3 , vyrobí se krystalisací z 15 ml n-propylalkoholu sůl kyseliny p-toluensulfonové.

Výtěžek : 1,4 g /66 %/

/alfa_D²⁰ = + 12,7 /c=1, methylalkohol/

teplota tání : vyšší než 200 °C /rozklad/

¹H-NMR /DMSO-d₆, 270 MHz/ : delta = 1,17 /s, 9H,
C/CH₃/₃/ ; 1,49 /d, 3H, OCH/CH₃/O/ ; 2,29 /s, 3H,
aryl-CH₃/ ; 3,21 /s, 3H, OCH₃/ ; 3,57 /AB-systém,
2H, SCH₂/ ; 4,13 /s, 2H, CH₂O/ ; 5,22 /d, 1H,
H-6/ ; 5,82 /dd, 1H, H-7/ ; 6,85 /s, 1H, thiazol-
-1H/ ; 6,94 /q, 1H, OCH/CH₃/O/ ; 7,08 - 7,16 a
7,45 - 7,52 /2xm, 2x2H, aromat-H/ ; 8,4 - 8,9
/br., 3H, NH₃/ ; 9,68 /d, 1H, amid-NH/ ; 12,12
/s, 1H, NOH/ .

P ř í k l a d 2

p-Toluolsulfonát 1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethyleste-
ru kyseliny 7-[-2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/Z/-hydroxy-
iminoacetamido_7-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové
/diastereomer 1/

50 g /70 mmol/ p-toluensulfonátu 1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylesteru kyseliny 7-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/Z/-hydroxyiminoacetamido_7-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové /diastereoisomer 1 : diastereoisomeru 2 = 63 : 37/ se za opatrného zahřívání rozpustí v 65 ml dimethylacetamidu. Během jedné hodiny se tento roztok přikape do 450 ml n-propylalkoholu. Pro zdokonalení krystalisace se směs míchá ještě 4 hodiny při teplotě místnosti, načež se produkt odsaje, promyje se postupně n-propylalkoholem a diisopropyletherem a vysuší se nejprve na vzduchu a potom ve vakuu nad oxidem fosforečným.

Výtěžek : 29,5 g /59 % , diastereoisomer 1 : diastereo-
isomer 2 = 79 : 21 / .

Po třech dalších krystalisacích ze vždy 65 ml dimethylacetamidu a 450 ml n-propylalkoholu se získá 8,0 g /25 %/ diastereoisomeru 1 ve více než 97% čistotě.

Spektroskopická data odpovídají datům uvedeným pro diastereoisomer 1 v příkladě 1 . Poměr diastereoimerů se určuje pomocí HPLC /LiChrospher 60, RP-select B, 125 x 4 mm , methylalkohol : voda = 5 : 6 s 0,12 % dihydrogenfosforečnanu amonného, pH = 2,3 , velikost toku : 1 ml/min ; detekce při $\lambda = 228$ nm ; retenční časy : diastereoimer 1 = 14,6 min , diastereoimer 2 = 11,7 min / .

P ř í k l a d 3

Stupeň 1 :

Natrium-3-methoxymethyl-7-fenoxyacetamido-3-cefem-4-karboxylát

Sodná sůl se získá z odpovídající karboxylové kyseliny /Fujimoto a kol., J. Antibiotics XL /1987/ 370-85/ .

50,3 g /133 mmol/ karboxylové kyseliny a 11,7 g /140 mmol/ hydrogenuhličitanu sodného se smísí s 900 ml vody a tato směs se míchá. Po filtraci a mrazovém vysušení se získá sodná sůl.

Výtěžek : 47,8 g /67 %/

$^1\text{H-NMR}$ / D_2O , 270 MHz/ : delta = 3,28 /s, 3H, OCH_3 / ; 3,42 /AB-systém, 2H, SCH_2 / ; 4,16 /AB-systém, 2H, CH_2O / ; 4,72 /AB-systém, 2H, OCH_2CO / ; 5,12 /d, 1H, H-6/ ; 5,67 /d, 1H, H-7/ ; 6,98 - 7,12 a 7,32 - 7,42 /2xm, 5H, aromat-H/ .

Stupeň 2 :

1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylester kyseliny 3-methoxymethyl-7-fenoxyacetamido-3-cefem-4-karboxylové

42,8 g /107 mmol/ natrium-3-methoxymethyl-7-fenoxyacetamido-3-cefem-4-karboxylátu ve 430 ml suchého dimethylformamidu se smísí se 25,7 g /100 mmol/ 1-jodethylesteru kyseliny 2,2-dimethylpropionové. Reakční směs se míchá ještě po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a potom se vlije do směsi 2,5 litru vody a 1,5 litru ethylesteru kyseliny octové. Vodná fáze se ještě extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes síran hořečnatý a ve vakuu se odpaří.

Výtěžek : 50,3 g /98 % , diastereomer 1 : diastereomer 2 = 50 : 50/ .

Stupeň 3 :

Chromatografické dělení diastereomerů

Směs diastereomerů, získaná ve stupni 2 , se dělí pomocí středotlaké chromatografie /silikagel 35 - 70 μ m , 1 g substance na 40 g silikagelu ; toluen : ethylacetát : diisopropylether = 120 : 15 : 6 / .

Diastereomer 1 :

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 , 270 MHz/ : delta = 1,14 /s, 9H,
C/CH₃/₃/ ; 1,48 /d, 3H, OCH/CH₃/O/ ; 3,21 /s, 3H,
OCH₃/ ; 3,59 /AB-systém; 2H, SCH₂/ ; 4,14 /s, 2H,
CH₂O/ ; 4,52 /d, 2H, OCH₂CO/ ; 5,18 /d, 1H, H-6/ ;
5,78 /dd, 1H, H-7/ ; 6,87 /q, 1H, OCH/CH₃/O/ ;
6,9 - 7,0 a 7,25 - 7,32 /2xm, 5H, aromat-H/ ;
9,13 /d, 1H, amid-NH/ .

Diastereomer 2 :

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 , 270 MHz/ : delta = 1,17 /s, 9H,
C/CH₃/₃/ ; 1,49 /d, 3H, OCH/CH₃/O/ ; 3,22 /s, 3H,
OCH₃/ ; 3,60 /AB-systém, 2H, SCH₂/ ; 4,13 /s, 2H,
CH₂O/ ; 4,52 /d, 2H, OCH₂CO/ ; 5,18 /d, 1H, H-6/ ;
5,75 /dd, 1H, H-7/ ; 6,90 - 6,99 /m, 4H, aromat-H
a OCH/CH₃/O/ ; 7,20 - 7,32 /m, 2H, aromat-H/ ;
9,12 /d, 1H, amid-NH/ .

Stupeň 4 :

1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylester kyseliny 7-amino-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové

Diastereomer 1 /p-toluensulfonát/ :

Roztok 3,93 g /7,8 mmol/ diastereomeru 1 ze stupně 3 a 1,07 ml /3,45 mmol/ N,N-dimethylanilinu ve 39 ml bezvodého methylenchloridu se při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ smísí po kapkách s 1,94 g /9,32 mmol/ chloridu fosforečného ve 32 ml bezvodého methylenchloridu, přičemž vnitřní teplota by neměla překročit $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. V průběhu 2 hodin se nechá teplota stoupnout na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom se po částech přidá 19,4 ml isobutylalkoholu. Po 10 minutách se vlije reakční roztok na 250 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 250 ml ethylesteru kyseliny octové a organická fáze se pokud možno rychle oddělí. Vodná fáze se ještě jednou extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Potom se spojené organické fáze promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran hořečnatý a ve vakuu se zahusťují do sucha. Zbytek se rozpustí v 5 ml ethylacetátu a smísí se s roztokem 1,47 g /7,74 mmol/ monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové v 10 ml ethylesteru kyseliny octové. Produkt se potom odsaje, promyje se ethylesterem kyseliny octové a ve vakuu se vysuší naž oxidem fosforečným.

Výtěžek : 2,57 g /61 %/

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 , 270 MHz/ : delta = 1,15 /s, 9H, C/CH₃/₃/ ; 1,48 /d, 3H, OCH/CH₃/O/ ; 2,29 /s, 3H, aryl-CH₃/ ; 3,23 /s, 3H, OCH₃/ ; 3,69 /AB-systém, 2H, SOCH₂/ ; 4,16 /s, 2H, CH₂O/ ; 5,24 a 5,28 /2xd, 2x1H, H-6 a H-7/ ; 6,87 /q, 1H, OCH/CH₃/O/ ; 7,12 /d, 2H, aromat-H/ ; 7,49 /d, 2H, aromat-H/ ; 8,88 /s, 2H, NH₂/ .

Diastereomer 2 /hydrochlorid/ :

Vychází se ze 506 mg /1 mmol/ diastereomeru 2 ze stupně 2 a provede se analogicky odštěpení fenoxycetylové skupiny. Diastereomer 2 krystalisuje jako hydrochlorid z ethylesteru kyseliny octové.

Výtěžek : 223 mg /55 %/

$^1\text{H-NMR}$ /DMSC- d_6 , 270 MHz/ : δ = 1,17 /s, 9H, C/CH₃/₃/ ; 1,49 /d, 3H, OCH/CH₃/O/ ; 3,24 /s, 3H, OCH₃/ ; 3,68 /AB-systém, 2H, SCH₂/ ; 4,20 /s, 2H, CH₂O/ ; 5,21 a 5,25 /2 x d, 2 x 1H, H-6 a H-7/ ; 6,93 /q, 1H, OCH/CH₃/O/ ; 9,13 /s, 2H, NH₂/ .

Stupeň 5 :

1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylester kyseliny 3-methoxymethyl-7- \square 2-/2-tritylaminothiazol-4-yl/-2-/Z/-trityloximinoacetamido-3-cefem-4-karboxylové /diastereomer 1/

1,5 g /2,75 mmol/ diastereomer 1-tosylátu ze stupně 4 se suspenduje ve 100 ml ethylesteru kyseliny octové a 30 ml vody. Za silného míchání se při teplotě 0 °C nastaví pomocí nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného hodnota pH na 6,5 . Organická fáze se oddělí, postupně se promyje vždy 30 ml vody a nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se přes síran sodný a ve vakuu se zahustí do sucha.

Výtěžek : 1,03 g /98 %/

Jak je popsáno v příkladě 1 , převede se 1,81 g /2,3 mmol/ triethylamoniové soli kyseliny

2-/2-tritylaminothiazol-4-yl/-2-/Z/-trityloximinoctové
na chlorid kyseliny.

K roztoku 860 mg /2,3 mmol/ esteru v 10 ml
bezvodého methylenchloridu se přikape při teplotě -5°C
chlorid kyseliny v 8 ml bezvodého methylenchloridu. Po
dvou hodinách se zpracuje postupem popsáním v příkladě 1.
Po chromatografii surového produktu za použití směsi to-
luenu a ethylesteru kyseliny octové /5 : 1/ se získá
diastereomerně čistý produkt.

Výtěžek : 2,38 g /99 %/ .

Spektroskopická data odpovídají datům pro diastereomer 1
v příkladě 1 . Další reakce se provádějí stejně, jak
je tam popsáno.

P ř í k l a d 4

1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylester kyseliny 7-ami-
no-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové
diastereomer 1 - tosylát a diastereomer 2 - hydrochlorid

Jak je popsáno pro stupeň 4 v příkladu 3 ,
provede se odštěpení fenoxycetylové skupiny, při kterém
se vychází ze 3,03 g /6 mmol/ 1-/2,2-dimethylpropio-
nyloxy/-ethylesteru kyseliny 3-methoxymethyl-7-fenoxy-
acetamido-3-cefem-4-karboxylové /diastereomer 1 : dia-
stereomer 2 = 52 : 48/ . Vysušená organická fáze se za-
hustí na objem 10 ml, přičemž při ochlazení na teplotu
 0°C vypadne diastereomer 2 jako hydrochlorid a odsá-
je se /výtěžek : 759 mg = 31 %/ . Matečný roztok se
smísí s 1,13 g /5,9 mmol/ monohydrátu kyseliny p-to-
luensulfonové v 5 ml ethylesteru kyseliny octové, načež

se vysrážená sůl kyseliny p-toluensulfonové odsaje, promyje se malým množstvím ethylacetátu a ve vakuu se vysuší pomocí oxidu fosforečného.

Výtěžek : 667 mg /23 %/ .

Obsah diastereomeru 1 je podle HPLC nad 97 % /HPLC : LiChrospher 100 RP-18,5 μ m, 125 x 4 mm, hodnota toku 1 ml/min , detekce při $\lambda = 254$ nm , voda/methylalkohol = 52/48 s 0,1 % octanu amonného, retenční časy : diastereomer 1 : 12,1 min , diastereomer 2 : 11,8 min / .

Převedení mezistupně na konečný produkt bylo již popsáno v předcházejících příkladech provedení

P ř í k l a d 5

1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylester kyseliny 7-amino-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové, diastereomer 2-p-toluensulfonát

Suspense 4,98 g /20 mmol/ kyseliny 7-amino-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové ve 200 ml bezvodého methylenchloridu se při teplotě 0 °C smísí se 3,12 ml /21 mmol/ DBU . K lehce zakalenému, žlutému roztoku se přidá 4,99 g /24 mmol/ 1-bromethylesteru kyseliny 2,2-dimethylpropionové a reakční směs se potom míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Reakční roztok se potom vlije do směsi 600 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 800 ml methylenchloridu. Organická fáze se potom promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se odpaří. Surový produkt /9,3 g/ se roz-

pustí v 15 ml ethylesteru kyseliny octové a smísí se s 1,9 g /10 mmol/ monohdrátu kyseliny p-toluensulfonové v 10 ml ethylesteru kyseliny octové. Vysrážený produkt se odsaje, promyje se diisopropyletherem a ve vakuu se vysuší.

Výtěžek : 3,95 g /36 %/ , diastereomer 1 : diastereomer 2 = 85 : 15 .

Krystalisací soli z n-propylalkoholu se získá čistý diastereomer 1 , který se dále reaguje jak již bylo popsáno.

P ř í k l a d 6

1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylester kyseliny 7-amino-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové, diastereomer 1 - tosylát a diastereomer 2 - hydrochlorid

Jak je popsáno v příkladě 5 , vyrobí se ze 4,88 g /20 mmol/ kyseliny 7-amino-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové surový produkt. Takto získaná olejovitá kapalina se rozpustí ve 20 ml ethylesteru kyseliny octové a smísí se s čerstvě připraveným roztokem 0,65 ml /9,2 mmol/ acetylchloridu a 1,07 ml /13,4 mmol/ ethylalkoholu v 5 ml ethylesteru kyseliny octové. Hydrochlorid, vysrážený v ledové lázni, se odsaje, promyje se ethylesterem kyseliny octové a vysuší.

Výtěžek : 2,57 g /32 %/ , diastereomer 1 : diastereomer 2 = 22 : 78 .

Filtrát se smísí s roztokem 1,75 g /9,2 mmol/ monohdrátu kyseliny p-toluensulfonové v 8 ml

ethylesteru kyseliny octové a vypadlá sraženina se odsaje.

Výtěžek : 1,15 g /16,8/ , diastereomer 1 : diastereomer 2 = 97 : 3 .

Spektroskopická data odpovídají datům, uvedeným v příkladě 3 .

P ř í k l a d 7

Stupeň 1 :

1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylester kyseliny 3-methoxymethyl-7- $\bar{\text{C}}$ /naft-2-yl/-methylidenamino_7-3-cefem-4-karboxylové /směs diastereomerů/

Jak je popsáno v příkladu 5 , vyrobí se ze 2,44 g /10 mmol/ kyseliny 7-amino-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové surový ester. Takto získaná olejovitá kapalina se rozpustí ve 30 ml bezvodého methylenchloridu a smísí se s roztokem 1,56 g /10 mmol/ naphthalen-2-karbaldehydu ve 40 ml toluenu. Po 3 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zředí 40 ml toluenu a třikrát se promyje vždy 30 ml vody. Získaný roztok se vysuší přes bezvodý síran hořečnatý a ve vakuu se zahustí do sucha.

Stupeň 2 :

Chromatografické dělení diastereomerů

Surový produkt ze stupně 1 se chromatografuje na 500 g silikagelu /pH 7,5/ . K tomu se na trávě dostupný silikagel /35 - 70 μ m/ suspenduje ve vodě a

smísí se se zředěným hydroxidem sodným, až zůstane hodnota pH 7,5 konstantní. Silikagel se potom odsaje, promyje se methyllalkoholem a suší se po dobu 18 hodin při teplotě 110 °C/2,66 kPa. Pomocí směsi toluenu a ethylesteru kyseliny octové /20 : 1/ se eluuje nejprve 1,7 g /33 %/ diastereomeru 1 a potom 1,65 g /32 %/ diastereomeru 2. Diastereomer 1 krystalisuje z methyllalkoholu ve formě bezbarvých jehliček o teplotě tání 110 °C.

Diastereomer 1 :

¹H-NMR /CDCl₃, 270 MHz/ : delta = 1,22 /s, 9H,
C/CH₃/₃/ ; 1,58 /d, 3H, CH-CH₃/ ; 3,22 /s, 3H,
OCH₃/ ; 3,57 /s, 2H, SCH₂/ ; 4,31 /AB-systém, 2H,
CH₂O/ ; 5,21 /d, 1H, H-6/ ; 5,50 /dd, 1H, H-7/ ;
6,99 /q, 1H, CH-CH₃/ ; 7,52 /mc, 2H, aromat-H/ ;
7,88 /mc, 3H, aromat-H/ ; 8,03 /mc, 3H, aromat-H/ ;
8,78 /d, 1H, CH=N/ .

Diastereomer 2 :

¹H-NMR /CDCl₃, 270 MHz/ : delta = 1,22 /s, 9H,
C/CH₃/₃/ ; 1,58 /d, 3H, CH-CH₃/ ; 3,32 /s, 3H,
OCH₃/ ; 3,52 /s, 2H, SCH₂/ ; 4,26 /AB-systém, 2H,
CH₂O/ ; 5,26 /d, 1H, H-6/ ; 5,49 /dd, 1H, H-7/ ;
7,02 /q, 1H, CH-CH₃/ ; 7,51 /mc, 2H, aromat-H/ ;
7,84 /mc, 3H, aromat-H/ ; 8,02 /mc, 3H, aromat-
-H/ ; 8,75 /d, 1H, CH=N/ .

Štěpení Schiffových basí na čisté diastereomery 1-/2,2-dimethylpropionyloxy-ethylesteru kyseliny 7-amino-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové se provádí pomocí Girard T-čínidla analogicky jako je předeepsáno

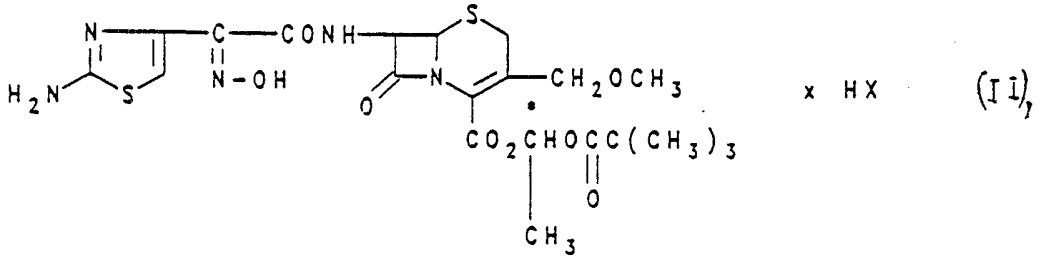
v literatuře /viz například Kamachi a kol., The Journal of Antibiotics XLI /11//1988/, 1602-1616/ .

Číslo 152-8 Vládní úřad
 152-8 Vládní úřad
 152-8 Vládní úřad

152/4-92
 ÚŘAD
 PRŮMYSLOVÉ
 VĚSTNÍK
 22 V 92
 4 27 79
 2

P A T E N T O V É N Á R O C K Y

1. Krystalické kyselé adiční soli obou diastereo-
 merů 1-/2,2-dimethylpropionyloxy/ethylesterů kyseliny
 3-cefem-4-karboxylové obecného vzorce II



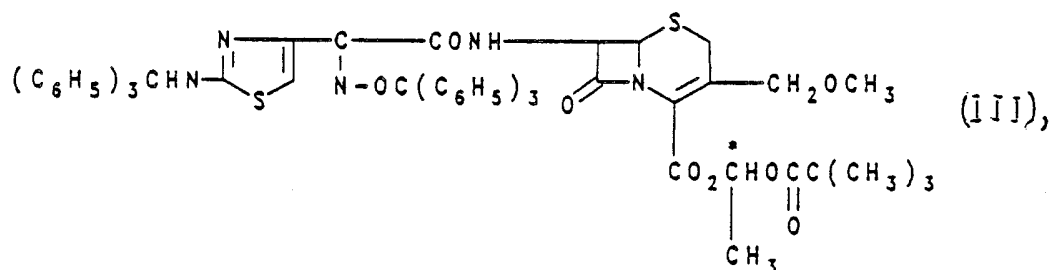
ve kterém značí X aniont fyziologicky neškodné, jedno-
 basické nebo vícebasické, anorganické nebo organické kyseliny a
 skupina =N-OH je v poloze syn .

2. Krystalické kyselé adiční soli obou diastereo-
 merů 1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylesterů kyseliny
 3-cefem-4-karboxylové obecného vzorce II podle nároku
 1 , v y z n a ě u j í c í s e t í m , že hvězdičkou
 označený uhlíkový atom vykazuje konfiguraci /1S/ .

3. Krystalické kyselé adiční soli obou diastereomerů 1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylesterů kyseliny 3-cefem-4-karboxylové obecného vzorce II podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že HK značí kyselinu benzensulfonovou, kyselinu p-toluen-sulfonovou nebo kyselinu 4-ethylbenzensulfonovou.

4. Způsob výroby diastereomerních sloučenin obecného vzorce II podle nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že se

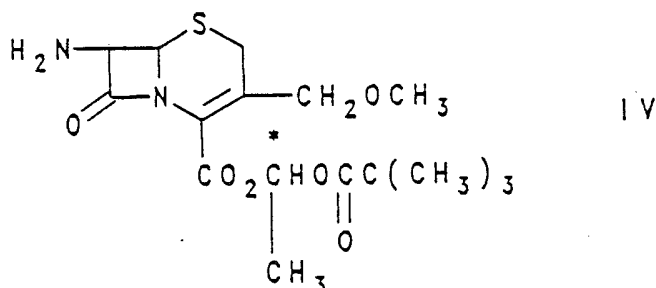
a/ vyrobí sloučenina obecného vzorce III



diastereomery se pomocí chromatografie oddělí, tritylové skupiny se odštěpí a vyrobí se adiční produkty s kyselinami, nebo se

b/ ze směsi diastereomerů obecného vzorce II krystalisací obohatí méně polární diastereomer, nebo se

c/ vyrobí mezistupeň obecného vzorce IV ve formě oddělených diastereomerů



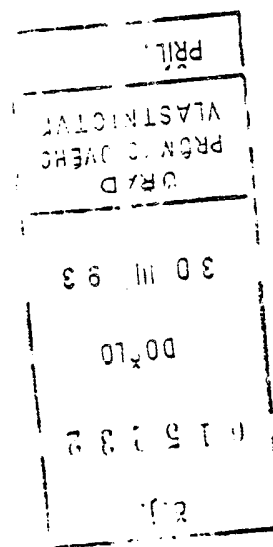
a tyto se převedou na oddělené diastereomery vzorce II.

5. Farmaceutické přípravky, účinné proti bakteriálním infekcím, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že obsahují krystalické kyselé adiční soli obou diastereomerů 1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylesteru kyseliny 3-cefem-4-karboxylové obecného vzorce II podle nároků 1 až 3 .

6. Způsob výroby farmaceutických přípravků, účinných proti bakteriálním infekcím, podle nároku 5 , v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se krystalická kyselá adiční sůl obou diastereomerů 1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-ethylesteru kyseliny 3-cefem-4-karboxylové obecného vzorce II zpracuje s farmaceuticky běžnými nosnými látkami nebo zředovacími prostředky na farmaceuticky vhodnou aplikační formu.

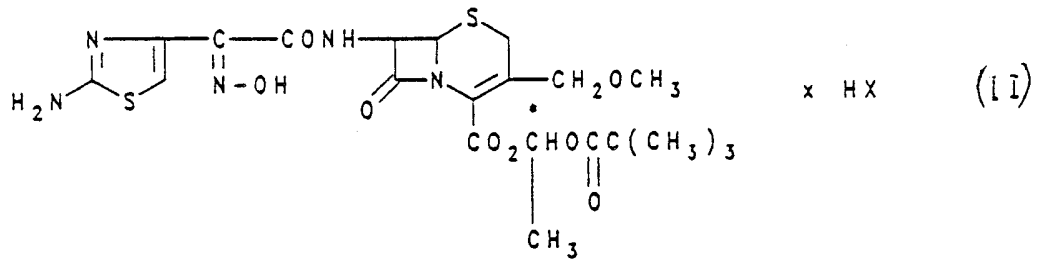
7. Použití krystalických kyselých adičních solí obou diastereomerů 1-/2,2-dimethylpropionyloxy/-esteru kyseliny 3-cefem-4-karboxylové obecného vzorce II podle nároků 1 až 3 pro potírání bakteriálních infekcí.

7. Krystalické kyselá adiční soli obou diastereomerů 1-/2,2-dimethoxypropionyloxy/-ethylesterů kyseliny 3-cefem-4-karboxylové obecného vzorce II podle nároků 1 až 3 jako prostředky pro potírání bakteriálních infekcí.



1544 92

Vzorec pro anotaci (II)



PHIL
7 ORLEVY
PRO. NILEZY
ORAD
22. 1. 52
1544 92