



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

247197

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 277/40
C 07 D 501/46

(22) Přihlášeno 08 10 84
(21) PV 3551-85
(32) (31) (33) Právo přednosti od 25 05 84
(104759) Japonsko

(40) Zveřejněno 17 04 86

(45) Vydáno 16 05 88

(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

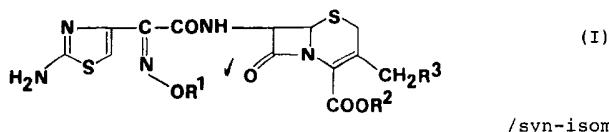
IMAIZUMI HIROYUKI, TOYAMA, INABA TAKIHIRO, NAMERIKAWA,
MORITA SEISHI, TAKENO RYUKO, TOYAMA, MUROTANI YOSHIHARU,
FUKUDA HIROHIKO, YOSHIDA JUNICHI, TANAKA KIYOSHI, TAKANO SHUNTARO,
SAIKAWA ISAMU, TOYAMA (Japonsko)
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., TOKIO (Japonsko)

(54) Způsob výroby nového meziproduktu pro cefalosporiny

Řešení se týká výroby nového mezi-
produktu pro cefalosporiny, které jsou
vysoce účinným baktericidním prostředkem.
Tento meziprodukt odpovídající obecnému
vzorci II
ve kterém R_1 je C_{1-5} alkylová skupina,
se vyrábí reakcí sloučeniny obecného
vzorce IV
ve kterém X značí atom halogenu a R^1 má
shora uvedený význam, s thiomochovinou
za přítomnosti rozpouštědla.

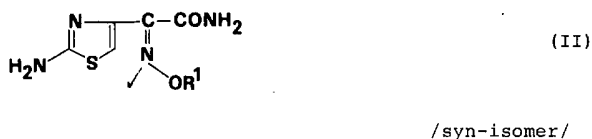
Vynález se týká způsobu výroby nového meziproduktu pro cefalosporiny.

Autoři tohoto vynálezu zjistili již dříve, že cefalosporin /syn-isomer/ odpovídající obecnému vzorci I

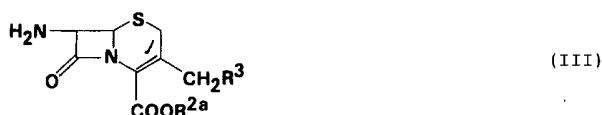


kde R^1 je C_{1-5} alkylová skupina, R^2 je atom vodíku nebo C_{1-5} alkylová, difenylmetylová, ftalidylová, 1'-pivaloyloxybenzylová nebo C_{1-7} acyloxy- C_{1-5} alkylová skupina a R^3 je 2-/1,2,3,4-tetrazolylová/, 1-/1,2,4-triazolylová/, 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinylová, 3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinylová, 6-oxo-1,6-dihydropyridazinylová, 2-oxo-1,2-dihydropyridazinylová, 6-oxo-1,6-dihydropyrimidinylová, 2-oxo-1,2-dihydropyrimidinylová, 1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid-2-ylová nebo isothiazolidin-1,1-dioxid-2-ylová skupina, která může být substituována nejméně jedním atomem halogenu nebo/a nejméně jednou C_{1-14} alkylovou nebo C_{1-5} alkylthioskupinou, přičemž tyto heterocyklické skupiny jsou připojeny k exometylenové skupině v poloze 3 cefemového kruhu vazbou uhlík-dusík, nebo jeho sůl jsou velmi prospěšné jako antibakteriální prostředek a požádali pro něj o patentovou ochranu (zveřejněné japonské přihlášky Kokai čísel 99 592/82 a 93 085/84).

Od té doby prováděli tito autoři rozsáhlý výzkum zaměřený na výrobu cefalosporinu odpovídajícího obecnému vzorci I nebo jeho soli. V důsledku tohoto výzkumu zjistili, že prospěšný cefalosporin /syn-isomer/ odpovídající obecnému vzorci I nebo jeho sůl lze snadno získat ve vysokém výtěžku tím, že se nechá reagovat sloučenina /syn-isomer/ odpovídající obecnému vzorci II



kde R^1 je C_{1-5} alkylová skupina, se sloučeninou odpovídající obecnému vzorci III



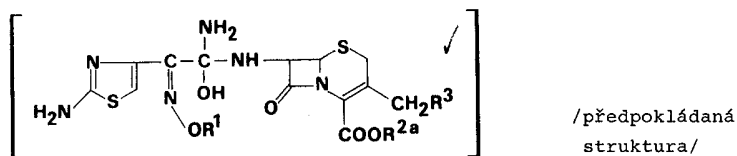
kde R^{2a} je C_{1-5} alkylová, difenylmetylová, ftalidylová, 1'-pivaloyloxybenzylová nebo C_{1-7} acyloxy- C_{1-5} alkylová skupina a R^3 je 2-/1,2,3,4-tetrazolylová/, 1-/1,2,4-triazolylová/, 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinylová, 3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinylová, 6-oxo-1,6-dihydropyridazinylová, 2-oxo-1,2-dihydropyridazinylová, 6-oxo-1,6-dihydropyrimidinylová, 2-oxo-1,2-dihydropyrimidinylová, 1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid-2-ylová nebo isothiazolidin-1,1-dioxid-2-ylová skupina, která může být substituována nejméně jedním atomem halogenu nebo/a nejméně jednou C_{1-14} alkylovou nebo C_{1-5} alkylthioskupinou, přičemž tyto heterocyklické skupiny jsou připojeny k exometylenové skupině v poloze 3 cefemového kruhu vazbou uhlík-dusík, v přítomnosti fluoridu boritého nebo jeho komplexní sloučeniny a pak se popřípadě odstraní skupina chránící karboxyl nebo se produkt převede na sůl, jak je popsáno v československém patentu č. 247 185.

A i když se sloučenina odpovídající obecnému vzorci III získaná při způsobu výroby sloučeniny odpovídající obecnému vzorci III použije bez předchozí izolace jako výchozí látka, dosáhne se použitím následující metody stejně dobrého výsledku jako v případě použití izolované sloučeniny obecného vzorce III jako výchozí látky:

Sloučenina /syn-isomer/ odpovídající obecnému vzorci II



ve kterém R^1 má shora uvedený význam, se nechá reagovat s fluoridem boritým nebo jeho komplexní sloučeninou a takto získaná sloučenina se nechá reagovat se sloučeninou odpovídající obecnému vzorci III při $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve shora uvedeném organickém rozpouštědle, čímž se získá meziprodukt /první reakční stupeň/



ve kterém R^1 , R^{2a} a R^3 mají shora uvedený význam, a pak se reakční směs nechá dále reagovat při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ při pH 4,5 až 6,7 ve směsném rozpouštědle sestávajícím z vody a organického rozpouštědla /druhý reakční stupeň/, čímž se připraví cefalosporin odpovídající obecnému vzorci I nebo jeho sůl ve vysokém výtěžku a o vysoké čistotě.

Shora uvedená metoda tedy umožňuje i v případě, že se použije neizolované sloučeniny obecného vzorce III jako výchozí látky, zabránit rozkladu meziproduktu a splňuje proto účel vynálezu popsaného v československém patentu č. 247 185.

Úkolem vynálezu je poskytnout způsob výroby nového meziproduktu /syn-isomeru/ odpovídajícího obecnému vzorci II.

Další úkoly a výhody vynálezu vyplnou z následujícího popisu.

Vynález bude objasněn podrobně v dalším textu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nového meziproduktu obecného vzorce II pro výrobu prospěšného cefalosporinu



ve kterém R^1 je C_{1-5} alkylová skupina, který spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



kde X představuje atom halogenu a R^1 má shora uvedený význam, v přítomnosti rozpouštědla s thiomochovinou.

Vynález bude dále podrobně objasněn níže.

Pokud není jinak uvedeno, značí v tomto popisu výraz " C_{1-14} alkyl" C_{1-14} alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, například metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, dodecyl nebo podobně. Výraz " C_{1-5} alkyl" značí například metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl nebo podobně. Výraz "aryl" značí například fenyl, tolyl, naftyl, indanyl nebo podobně. Výraz "ar- C_{1-5} alkyl" značí například benzyl, fenetyl, 4-metylbenzyl, naftylmetyl nebo podobně. Výraz " C_{1-7} acyl" značí C_{1-7} acylovou skupinu, například formyl, acetyl, propionyl, n-butyryl, isobutyryl, valeryl, pivaloyl, pentankarbonyl, cyklohexankarbonyl nebo podobně, a výraz "halogen" znamená fluor, chlór, brom, jod nebo podobně. A heterocyklická skupina zahrnuje zejména 5 nebo 6členné heterocyklické skupiny obsahující dusík, jako například pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl apod.

Soli cefalosporinu odpovídajícího obecnému vzorci I zahrnují soli na bazických skupinách a na kyselých skupinách, které jsou velmi dobře známy v oboru penicilinu a cefalosporinu. Soli na bazických skupinách zahrnují například soli s minerálními kyselinami jako s chlorovodíkovou kyselinou, bromovodíkovou kyselinou, jodovodíkovou kyselinou, dusičnou kyselinou, sírovou kyselinou apod, soli s organickými karboxylovými kyselinami jako se šťavelovou kyselinou, jantarovou kyselinou, mravenčí kyselinou, trichloroctovou kyselinou, trifluoroctovou kyselinou apod. soli se sulfonovými kyselinami jako s metansulfonovou kyselinou, etansulfonovou kyselinou, benzensulfonovou kyselinou, toluen-2-sulfonovou kyselinou, toluen-4-sulfonovou kyselinou, mesitylsulfonovou kyselinou /2,4,6-trimetylbensulfonovou kyselinou/ apod. Soli na kyselých skupinách zahrnují například soli s alkalickými kovy jako se sodíkem, draslíkem apod. soli s kovy alkalických zemin jako s vápníkem, hořčíkem apod., amoniové soli a soli s organickými bázemi obsahujícími dusík jako s triethylaminem, trimethylaminem, anilinem, N,N-dimetylanilinem, pyridinem, dicyklohexylaminem apod.

V následujícím textu budou popsána příkladná provedení způsobu podle vynálezu.

Sloučeninu odpovídající obecnému vzorci II lze získat reakcí sloučeniny odpovídající obecnému vzorci IV s thiomochovinou.

Reakce se obvykle provádí v rozpouštědle. Lze použít libovolného rozpouštědla, pokud toto neovlivňuje nepříznivě reakci, například vody, alkoholů jako metanolu, etanolu a podobně, ketonů jako acetonu a podobně, eterů jako diethyléteru, tetrahydrofuranu, dioxanu a podobně, amidů jako N,N-dimetylformamidu, N,N-dimetylacetamidu a podobně, N-metyl- α -pyridonu a podobně. Je též možno použít směsi dvou nebo několika těchto rozpouštědel.

Reakce někdy probíhá hladce, přidá-li se prostředek, který váže kyselinu, například anorganická nebo organická báze jako hydroxidy alkalických kovů, hydrogenuhlíčitany alkalických kovů, triethylamin, pyridin, N,N-dimetylanilin a podobně.

Reakce obvykle proběhne do konce při 0 °C až 100 °C za 1 až 48 hodin, nejčastěji za 1 až 10 hodin.

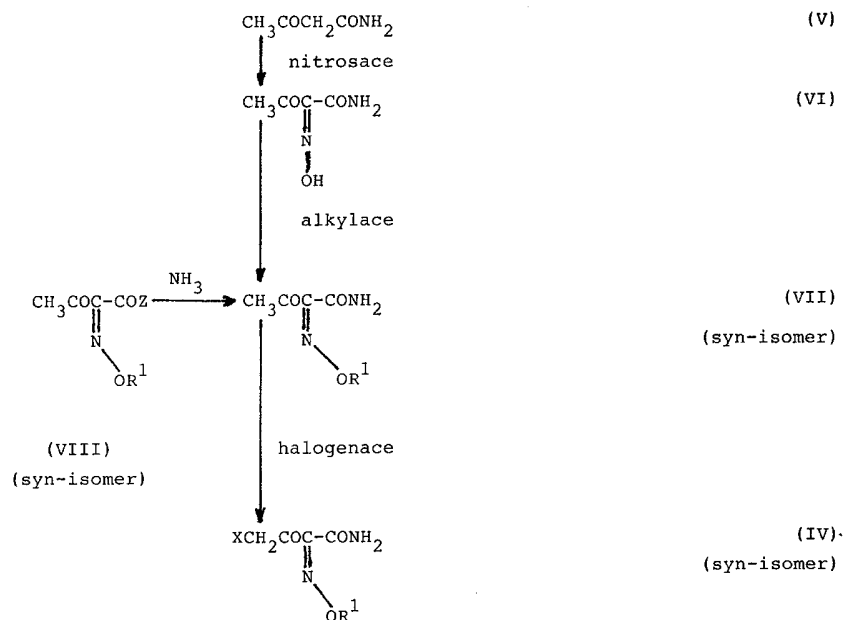
Thiomochoviny lze použít v poměru jednoho až několika mol na mol sloučeniny obecného vzorce IV.

Jak je shora popsáno, lze syn-isomer sloučeniny obecného vzorce II selektivně získat ve vysokém výtěžku při nízkém nákladu.

Vynález zahrnuje všechny solváty, adiční sloučeniny, krystalické formy a hydráty sloučeniný obecného vzorce II.

Sloučeninu obecného vzorce IV lze vyrobit například podle níže znázorněného výrobního procesu.

Výrobní proces



kde R^1 a X mají shora uvedený význam, Z je atom halogenu nebo skupina odpovídající vzorci $-\text{OR}^4$ nebo $-\text{SR}^4$ /kde R^4 je atom vodíku nebo C_{1-14} alkylová, arylová, ar- C_{1-5} alkylová nebo heterocyklická skupina/ a vazba $\sim$ značí, že sloučenina může být syn- nebo anti-isomerem nebo jejich směsí.

/1/ Výroba sloučeniny obecného vzorce VI

Nitrososloučeninu odpovídající obecnému vzorci VI lze získat reakcí sloučeniny odpovídající obecnému vzorci V s nitrosačním prostředkem.

Reakce se obvykle provádí v rozpouštědle. Lze použít rozpouštědel inertních vůči reakci, jako například vody, kyseliny octové, benzenu, metanolu, etanolu, tetrahydrofuranu a podobně. Je též možno použít směsi dvou nebo několika těchto rozpouštědel.

Výhodnými nitrosačními prostředky pro tuto reakci jsou kyselina dusičná a její deriváty, například trosylhalogenidy, jako nitrosylchlorid, nitrosylbromid a podobně, dusitan alkalických kovů, jako dusitan sodný, dusitan draselný a podobně, a alkylnitrity, jako butylnitrit, pentylnitrit a podobně. Použije-li se dusitanu alkalického kovu jako nitrosačního prostředku, provádí se reakce s výhodou v přítomnosti anorganické nebo organické kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny mravenčí, kyseliny octové a podobně. Je-li jako nitrosačního prostředku použito alkylnitritu, je výhodné provádět reakci za přítomnosti silné báze, jako alkoxidu alkalického kovu.

Tato reakce proběhne do konce při 0 °C až 30 °C během 10 minut až 10 hodin.

/2/ Výroba sloučeniny obecného vzorce VII

Sloučeninu odpovídající obecnému vzorci VII lze získat reakcí sloučeniny odpovídající obecnému vzorci VI s alkylačním prostředkem.

Tuto reakci je možno provádět obvyklou metodou. Obvykle proběhne do konce při -20 °C až 60 °C za 5 minut až 10 hodin.

Je možno použít libovolného rozpouštědla, pokud toto neovlivní nepříznivě průběh reakce, například éterů, jako dietyléteru, tetrahydrofuranu, dioxanu a podobně, alkoholů, jako metanolu, etanolu a podobně, halogenovaných uhlovodíků, jako chloroformu, metylenchloridu a podobně, esterů, jako etylacetátů, butylacetátu a podobně, amidů, jako N,N-dimetylformamidu, N,N-dimetylacetamidu a podobně, vody atd. Je též možno použít směsi dvou nebo několika těchto rozpouštědel.

Jako alkylačního prostředku se při této reakci může použít například nižších alkylhalogenidů, jako metylbromidu, etyljodidu, etylbromidu a podobně, dimetylsulfátu, diazometanu, diazoetanu, metyl-p-toluensulfonátu a podobně. Je-li při reakci použito jiného alkylačního prostředku než diazometanu nebo diazoetanu, je výhodné reakci provádět za přítomnosti anorganické nebo organické báze, například uhličitanu alkalického kovu, jako uhličitanu sodného, uhličitanu draselného nebo podobně, hydroxidu alkalického kovu, jako hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo podobně, triethylaminu, pyridínu, N,N-dimetylanilinu nebo podobně.

Sloučeninu odpovídající obecnému vzorci VII lze získat též tím, že se sloučenina obecného vzorce VIII podrobí o sobě známé amidační reakci za použití amoniaku nebo primárního aminu.

/3/ Výroba sloučeniny obecného vzorce IV

Sloučeninu obecného vzorce IV lze získat tím, že se nechá reagovat sloučenina odpovídající obecnému vzorci VII s halogenačním prostředkem.

Reakce se obvykle provádí v rozpouštědle. Použije se rozpouštědel, která neovlivňují negativně reakci, například halogenovaných uhlovodíků, jako metylenchloridu, chloroformu a podobně, organických karboxylových kyselin, jako kyseliny octové, kyseliny propionové a podobně, éterů, jako dietyléteru, tetrahydrofuranu, dioxanu a podobně, atd. Je možno též použít směsi dvou nebo několika těchto rozpouštědel.

Reakce obvykle proběhne do konce při 0 °C až 50 °C za 30 minut až 24 hodin.

Jako halogenačního prostředku se použije například halogenů, jako bromu, chloru a podobně, sulfurylhalogenidů, jako sulfurylchloridu a podobně, kyseliny chlorné, kyseliny bromné, chlornanu sodného a podobně, N-halogenovaných imidových sloučenin, jako N-bromsukcinimidu, N-chlorsukcinimidu, N-bromftalimidu a podobně, perbromidových sloučenin, jako pyridiumhydrobromid-perbromidu, 2-karboxyetyltrifenylfosfoniumperbromidu a podobně atd.

Vynález bude níže objasněn příklady, na které se však neomezuje.

P ř í k l a d 1

/1/ V 35 ml vody bylo rozpuštěno 10,1 g acetoacetamidu a k výslednému roztoku bylo za současného chlazení ledem přidáno 6,9 g dusitanu sodného, načež se k výsledné směsi přidalo za současného míchání po kapkách při 0 °C až 5 °C během 30 minut 25 ml 4N kyseliny sírové. Po dokončeném přidávání kyseliny sírové po kapkách se směs nechala reagovat při stejné teplotě 30 minut a pH se upravilo nasyceným vodným roztokem hydrogen uhličitanu sodného na hodnotu 6,0.

Po odstranění nerozpuštěných zbytků se odstranila voda destilací za sníženého tlaku. K takto získanému zbytku se přidalo 20 ml etylacetátu a takto získané krystaly se odfiltrovaly, čímž se obdrželo 8,6 g /výtěžek 66,2 %/ 2-hydroxyimino-3-oxobutyramidu o teplotě tání 96 až 97 °C.

$\text{IČ/KBr/ cm}^{-1} = \nu_{\text{C=O}} 1\ 670$

NMR / d_6 -DMSO/ δ hodnota:

2,26 /3H, s, $\text{CH}_3\text{CO-}$ /,
 7,46 /1H, bs, $\text{-CON} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$ /,
 7,62 /1H, bs, $\text{-CON} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$ /,
 12,60 /1H, s, =N-OH/

/2/ V 20 ml vody bylo rozpuštěno 6,5 g 2-hydroxyimino-3-oxobutyramidu a 5,6 g bezvodého uhličitanu sodného při 20 °C. Pak se k výslednému roztoku přidalo při 20 °C až 25 °C 6,6 g dimetylsulfátu a výsledná směs se nechala reagovat 2 hodiny při stejné teplotě. Takto vytvořená sraženina se odfiltrovala a přidalo se k ní 100 ml metanolu, načež se výsledná směs míchala 30 minut při 40 °C až 50 °C. Po odstranění nerozpustného zbytku se odstranilo rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. K takto získanému zbytku se přidalo 20 ml etanolu, načež se vytvořené krystaly odfiltrovaly. Získalo se tak 5,2 g /výtěžek 72,2 %/ 2-/syn/metoxymino-3-oxobutyramidu o teplotě tání 156 až 157 °C.

$\text{IČ/KBr/ cm}^{-1} : \nu_{\text{C=O}} 1\ 700, 1\ 670$

NMR / d_6 -DMSO/ δ hodnota:

2,26 /3H, s, $\text{CH}_3\text{CO-}$ /,
 3,96 /3H, s, -OCH_3 /,
 7,46 /1H, bs, $\text{-CON} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$ /,
 7,58 /1H, bs, $\text{-CON} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$ /

/3/ V 36 ml tetrahydrofuranu bylo suspendováno 7,2 g 2-/syn/-metoxymino-3-oxobutyramidu s k suspenzi se za současného míchání přidalo při teplotě 40 °C 0,8 g bromu. Po zmizení barvy vlivem bromu bylo k suspenzi při teplotě 25 °C až 30 °C za současného míchání přidáno dalších 7,2 g bromu. Suspenze se nechala reagovat 1 hodinu při téže teplotě, načež se odstranilo rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku. K získanému zbytku se přidalo 50 ml etylacetátu a 20 ml vody a pH se pak upravilo nasyceným vodným roztokem hydrogen-

uhličitanu sodného na hodnotu 6,0. Organická vrstva se oddělila a promyla 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Pak se organická vrstva vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstranilo destilací za sníženého tlaku.

K takto získanému zbytku se přidalo 20 ml směsi rozpouštědel diisopropyléter-ethylacetát /1:1/ a tím vytvořené krystaly se odfiltrovaly. Získalo se 9,2 g /výtěžek 82,1 %/ 4-brom-2-/syn/-metoxyimino-3-oxobutyramidu o teplotě tání 112 °C až 113 °C.

IC/KBr/ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1 715, 1 660

NMR / d_6 -DMSO/ δ hodnota:

4,02 /3H, s, $-\text{OCH}_3$ /,
4,58 /2H, s, $\text{BrCH}_2\text{CO-}$ /,
7,72 /2H, bs, $-\text{CONH}_2$ /

/4/ V 13,5 ml etanolu bylo suspendováno 4,5 g 4-brom-2-/syn/-metoxyimino-3-oxobutyramidu. K suspenzi se přidalo 1,5 g thiomochoviny a výsledná směs se nechala reagovat 1 hodinu při teplotě 20 °C až 30 °C. Vysrážené krystaly se odfiltrovaly, promyly etanolem a pak suspendovaly v 25 ml vody. pH výsledné suspenze se upravilo nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na hodnotu 6,0. Pak se takto vytvořené krystaly odfiltrovaly a překrystalovaly z 15 ml rozpouštědlové směsi voda-metanol /1:1/. Získalo se tak 2,9 g /výtěžek 71,8 %/ 2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/metoxyiminoacetamidu o teplotě tání 208 až 209 °C.

IC/KBr/ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1 665

NMR / d_6 -DMSO/ δ hodnota:

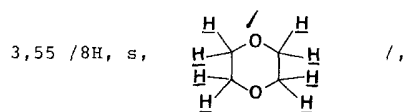
3,84 /3H, s, $-\text{OCH}_3$ /,
6,75 /1H, s,  /,
7,26 /2H, bs, $-\text{NH}_2$ /,
7,61 /1H, bs, $-\text{CONH-}$  /,
7,91 /1H, bs, $-\text{CONH-}$  /,

P ř í k l a d 2

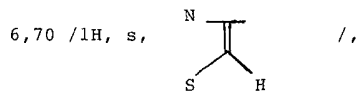
/1/ V 43 ml metanolu obsahujícího 3,6 g chlorovodíku se suspendovalo 14,4 g 2-/syn/-metoxyimino-3-oxobutyramidu. K výsledné suspenzi se během 1 hodiny při teplotě 30 °C přidalo po kapkách 16,0 g bromu. Suspenze se nechala reagovat při stejné teplotě dalších 30 minut a pak se k reakční směsi přidalo za současného chlazení ledem 22 ml vody, načež se pH upravilo vodným roztokem amoniaku na hodnotu 3,0 až 4,0. Pak se ke směsi přidalo 7,6 g thiomochoviny a směs se nechala reagovat 2 hodiny při teplotě 30 °C za současného udržování pH vodným roztokem amoniaku v rozmezí 3,0 až 5,0. Reakční směs se pak ochladila na teplotu 5 °C a její pH se upravilo vodným roztokem amoniaku na hodnotu 6,5. Krystaly, které se tím vyloučily, se odfiltrovaly a promyly rozpouštědlovou směsí voda-1,4-dioxan /1:1/. Získalo se tak 18,5 g /výtěžek 64,2 %/ adiční sloučeniny 2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamidu s 1,4-dioxanem o teplotě tání 196 až 198 °C.

IČ/KBr/ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1 690

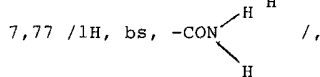
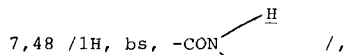
NMR / d_6 -DMSO/ δ hodnota:



3,83 /3H, s, $-\text{OCH}_3$ /,



7,16 /2H, bs, $-\text{NH}_2$ /,



/2/ 14,4 g adiční sloučeniny 2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamidu s 1,4-dioxanem, získané shora ad /1/, se překrystalovalo z rozpouštědlové směsi 18 ml vody a 18 ml metanolu. Získalo se tak 8,6 g /výtěžek 86,0 %/ 2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamidů o teplotě tání 208 až 209 °C.

Fyzikální vlastnosti /IČ, NMR/ produktu byly identické s fyzikálními vlastnostmi produktu získaného v příkladu 1-/4/.

/3/ 1 g adiční sloučeniny 2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamidu s 1,4-dioxanem, získané shora ad /1/, bylo suspendováno při teplotě 40 °C v 5 ml metanolu. Výsledná suspenze se míchala 1 hodinu při stejné teplotě. Pak se suspenze ochladila na teplotu místnosti a vyloučené krystaly se odfiltrovaly. Získal se tak 2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamid o teplotě tání 223,5 až 225 °C /výtěžek 89,2 %/.

Fyzikální vlastnosti /NMR/ produktu byly identické s vlastnostmi produktu získaného v příkladu 1-/4/.

P ř í k l a d 3

K rozpouštědlové směsi 60 ml sulfolanu a 60 ml bezvodého metylenchloridu, která obsahovala 30,6 g fluoridu boritého, se přidalo 30,0 g 2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamidu. Směs se nechala reagovat 1 hodinu při teplotě místnosti a vyloučené krystaly se odfiltrovaly. Pak se krystaly suspendovaly v 300 ml etylacetátu. Výsledná suspenze se míchala 1 hodinu a krystaly se znovu odfiltrovaly. Promyly se dvěma dávkami po 60 ml etylacetátu, načež se vysušily. Získalo se 42,3 krystalů.

IČ/KBr/ cm^{-1} : 1 680, 1 650, 1 620, 1 200 až 1 000

Referenční příklad 1

V 41 ml etylacetátu se rozpustilo 4,10 g pivaloyloxymetyl-{7-amino-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/-metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylátu}. K roztoku se přidalo 3,36 g krystalů získaných shora v příkladu 3, načež se roztok nechal reagovat 3 hodiny při teplotě místnosti.

Pak se k reakční směsi přidalo 41 ml vody a pH se upravilo hydrogen-uhličitánek sodným na hodnotu 4,5. Organická vrstva se oddělila, promyla 20 ml vody a vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým. Pak se k organické vrstvě přidalo 2,4 g dihydrátu mesitylensulfonové kyseliny a výsledná směs se nechala reagovat 1 hodinu při teplotě místnosti. Vyloučené krystaly se odfiltrovaly, promyly 5 ml etylacetátu a získalo se 7,18 g /výtěžek 90,5 %/ soli pivaloyloxymetyl- $\{7-[2-/2\text{-aminothiazol-4-yl-2-/syn/-metoxyiminoacetamido}]-3-/5\text{-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/methyl-}\Delta^3\text{-cefem-4-karboxylátu}\}$ s mesitylensulfonovou kyselinou o teplotě tání 218 až 220 °C /rozklad/.

IČ/KBr/ cm^{-1}_v : $\nu_{\text{C=O}}$ 1 782, 1 745, 1 680

Referenční příklad 2

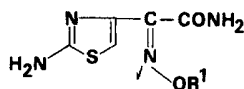
/1/ V 88,8 ml acetonu bylo suspendováno 29,6 g 7-amino-3-/5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylové kyseliny. K výsledné suspenzi se přidalo při teplotě 5 °C 15,2 g 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu, po kapkách. Reakční směs se nechala reagovat 30 minut při teplotě 5 °C až 10 °C, pak se ochladila na teplotu 0 °C a přidalo se k ní 24,2 g pivaloyloxymetyljodidu, načež se směs nechala reagovat 20 minut při teplotě 15 °C až 17 °C. Poté se k reakční směsi přidalo po kapkách během 5 minut 385 ml etylacetátu a nakonec se ke směsi přidalo 2,37 pyridinu. Výsledná směs se míchala 5 minut. Po odfiltrování při tom vytvořené sraženiny byl filtrát ochlazen na -5 °C. K ochlazenému filtrátu se přidalo 33,6 g krystalů získaných v příkladu 3 a výsledná směs se nechala reagovat 1 hodinu při teplotě -5 °C až 0 °C.

/2/ Reakční směs získaná shora ad /1/ se vnesla do roztoku, který byl připraven přidáním 19,6 g 85% (hmot.) kyseliny fosforečné k 207 ml vody a upravením na pH 30% vodným roztokem hydroxidu sodného na hodnotu 6,5. Výsledná směs se nechala reagovat 3 hodiny při teplotě 25 °C za současného udržování pH 20% vodným roztokem uhličitánu draselného v rozmezí 6,2 až 6,5. Pak se pH upravilo kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 3,0 a nerozpustné podíly se odfiltrovaly, načež se organická vrstva oddělila a promyla 148 ml vody. K získané organické vrstvě se přidalo 21,3 g dihydrátu mesitylensulfonové kyseliny a směs se míchala 1 hodinu při teplotě 20 °C až 22 °C. Tím vysrážené krystaly se odfiltrovaly, promyly třemi dávkami po 44 ml etylacetátu a pak vysušily. Získalo se tak 61,9 g /výtěžek 78% / soli pivaloyloxymetyl $\{7-[2-/2\text{-aminothiazol-4-yl-2-/syn/-metoxyiminoacetamido}]-3-/5\text{-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/methyl-}\Delta^3\text{-cefem-4-karboxylátu}\}$ s mesitylensulfonovou kyselinou o teplotě tání 218 až 220 °C /rozklad/.

IČ/KBr/ cm^{-1}_v : $\nu_{\text{C=O}}$ 1 782, 1 745, 1 680

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

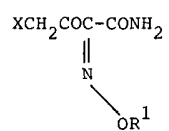
1. Způsob výroby nového meziproduktu pro cefalosporiny obecného vzorce II



/II/

/syn-isomer/

ve kterém R^1 je C_{1-5} alkylová skupina, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučením na obecného vzorce IV



/IV/

ve kterém X značí atom halogenu a R^1 má shora uvedený význam, s thiomočovinou za přítomnosti rozpouštědla.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě 0°C až 100°C .