



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

247185

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 08 10 84
(21) PV 7593-84
(32) (31) (33) Právo přednosti od 25 05 84
(104759) od 17 09 84 (192635) Japonsko

(40) Zveřejněno 17 04 86

(45) Vydáno 16 05 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 501/46

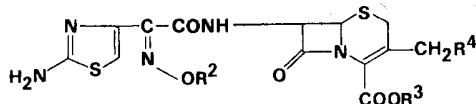
(72) Autor vynálezu

(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 cefalosporinu

Řešení se týká nového způsobu výroby cefalosporinu, který je velmi účinným baktericidním prostředkem. Cefalosporin odpovídající obecnému vzorci I

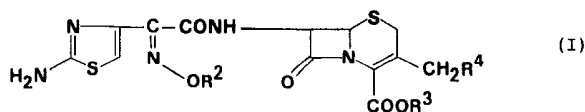


(syn-isomer) (I)

kde substituenty mají význam v předmětu vynálezu, nebo jeho sůl se vyrábí tak, že se nechá reagovat sloučenina odpovídající obecnému vzorci, se sloučeninou odpovídající obecnému vzorci III, v přítomnosti fluoridu boritého nebo jeho komplexní sloučeniny a pak se popřípadě odstraní skupina chránící karboxyl nebo se produkt převede na sůl.

Vynález se týká nového způsobu výroby cefalosporinu.

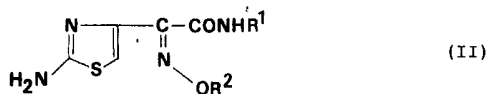
Autoři tohoto vynálezu zjistili již dříve, že cefalosporin (syn-isomer) odpovídající obecnému vzorci I



(syn-isomer)

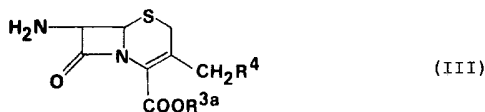
kde R^2 je C_{1-5} alkylová skupina, R^3 je atom vodíku nebo C_{1-5} alkylová, difenylmetylová, ftalidylová, 1'-pivaloyloxybenzylová nebo C_{1-7} acyloxy- C_{1-5} alkylová skupina, R^4 je 2-/1,2,3,4-tetrazolylová/, 1-/1,2,4-triazolylová/, 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinylová, 3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinylová, 6-oxo-1,6-dihydropyridazinylová, 2-oxo-1,2-dihydropyrazinylová, 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, nejméně jednou C_{1-14} alkylovou skupinou nebo C_{1-5} alkylthioskupinou, přičemž tato heterocyklická skupina je připojena 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 patentové 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



(syn-isomer)

kde R^1 je atom vodíku nebo C_{1-5} alkylová, fenylová nebo pyridylová skupina, která může být substituována nitroskupinou, a R^2 je C_{1-5} alkylová skupina, se sloučeninou odpovídající obecnému vzorci III



(III)

kde je C_{1-5} alkylová, difenylmetylová, ftalidylová, 1'-pivaloyloxybenzylová nebo C_{1-7} acyloxy- C_{1-5} alkylová skupina, R^4 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-dihydropyrazinylová, 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, jednou C_{1-14} alkylovou skupinou nebo C_{1-5} alkylthioskupinou, přičemž tato heterocyklická skupina je připojena k exometylenové skupině v poloze 3 cefemového kruhu vazbou uhlík-dusík, za přítomnosti fluoridu boritého nebo jeho komplexní sloučeniny a pak se popřípadě odstraní skupina chránící karboxyl nebo se produkt převede na sůl.

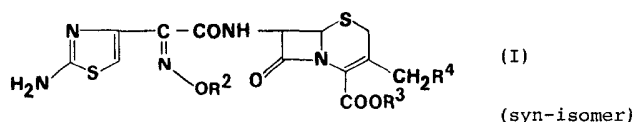
Úkolem tohoto vynálezu je poskytnout nový způsob pro snadnou výrobu prospěšného cefalosporinu /syn-isomeru/ odpovídajícího obecnému vzorci I nebo jeho soli.

Jiným úkolem tohoto vynálezu je poskytnout nový způsob pro snadnou výrobu prospěšného cefalosporinu /syn-isomeru/ odpovídajícího obecnému vzorci I nebo jeho soli o vysoké čistotě a ve vysokém výtěžku.

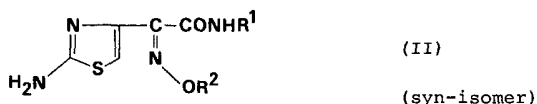
Jiné úkoly a výhody vynálezu vyplnou z následujícího popisu.

Vynález bude objasněn podrobně v dalším textu.

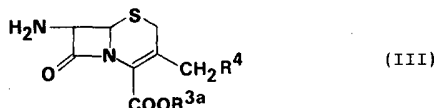
Způsobem podle vynálezu se cefalosporin odpovídající obecnému vzorci I



kde R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedený význam, nebo jeho sůl vyrábí tak, že se sloučenina odpovídající obecnému vzorci II



kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde R^{3a} a R^4 mají shora uvedený význam, v přítomnosti fluoridu boritého nebo jeho komplexní sloučeniny a pak se popřípadě odstraní skupina chránící karboxyl nebo se produkt převede na sůl.

To znamená, že se cefalosporin obecného vzorce I nebo jeho sůl snadno získá ve vysokém výtěžku reakcí amidu kyseliny nebo monosubstituovaného amidu kyseliny obecného vzorce II, který má volnou aminoskupinu v poloze 2 thiazololového kruhu, se sloučeninou obecného vzorce III v přítomnosti fluoridu boritého nebo jeho komplexní sloučeniny.

Vynález bude 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 C_{1-5} alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, například metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl nebo podobně. Výraz " C_{1-7} acyl" značí C_{1-7} acylovou skupinu, například formyl, acetyl, propionyl, n-butyryl, isobutyryl, valeryl, pivaloyl, pentakarbonyl, cyklohexankarbonyl, benzoyl nebo podobně. Výraz "halogen" značí fluor, chlor, brom, jod nebo podobně.

Kromě toho, jsou-li slova jako " C_{1-7} acyl", " C_{1-5} alkyl" a podobně použita v různých výrazech v popisu, mají shora uvedený význam, pokud u nich není uveden jiný význam.

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 kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou jodovodíkovou, kyselinou dusičnou, kyselinou sírovou a podobně, soli s organickými kyselinami karboxylovými, jako se šťavelovou kyselinou, jantarovou kyselinou, mravenčí kyselinou, trichloroctovou kyselinou, trifluoroctovou kyselinou a podobně, 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-trimetylbenzensulfonovou kyselinou/ a podobně.

Soli na kyselých skupinách zahrnují například soli s alkalickými kovy, jako se sodíkem, draslíkem a podobně, soli s kovy alkalických zemin, jako s vápníkem, hořčíkem a podobně, amoniové soli a soli s organickými báze obsahujícími dusík jako s triethylaminem, trimethylaminem, anilinem, N,N-diemtylanilinem, pyridinem, dicyklohexylaminem a podobně.

V následujícím textu budou popsána příkladná provedení způsobu podle vynálezu.

/a/ Způsob výroby cefalosporinu obecného vzorce I nebo jeho soli

/i/ Cefalosporin odpovídající obecnému vzorci I

nebo jeho sůl lze získat reakcí sloučeniny odpovídající obecnému vzorci II se sloučeninou odpovídající obecnému vzorci III v přítomnosti fluoridu boritého nebo jeho komplexní sloučeniny a následujícím případným odstraněním skupiny chránící karboxyl nebo převedením produktu na sůl.

Sloučeninu odpovídající obecnému vzorci III lze snadno získat tím, že se 7-aminocefalosporinová kyselina podrobí konverzi v poloze 3 v přítomnosti kyseliny /japonské vyložené patentové přihlášky Kokai čísel 99 592/82, 93 084/84 a 98 089/84/, a pak se do karboxylové skupiny v poloze 4 zavede chránící skupina.

Komplexní sloučenina fluoridu boritého, které se používá při provádění způsobu podle vynálezu, zahrnuje například komplexní sloučeniny fluoridu boritého s esterem karboxylové sloučeniny jako s etylformiátem, etylacetátem nebo podobně, s dialkyléterem jako s dietyléterem, diisopropyléterem nebo podobně, se sulfolanem a s nitrilem jako s acetonitrilem, propionitrilem nebo podobně.

S výhodou se používá sulfolanové komplexní sloučeniny, acetonitrilové komplexní sloučeniny, dietyléterové komplexní sloučeniny a etylacetátové sloučeniny fluoridu boritého.

Dále, při provádění způsobu podle vynálezu je výhodné vést reakce v organickém rozpouštědle. Jako organického rozpouštědla lze použít například nitroalkanů jako nitrometanu, nitroetanu, nitropropanu a podobně, éterů jako dietyléteru, diisopropyléteru, dioxanu, tetrahydrofuranu, etylenglykoldimetyléteru, anisolu a podobně, esterů jako etylformiátu, dietylkarbonátu, metylacetátu, etylacetátu, dietyloxalátu, etylchloracetátu, butylacetátu a podobně, halogenovaných uhlovodíků jako metylenchloridu, chloroformu, 1,2-dichloretanu a podobně, nitrilů jako acetonitrilu, propionitrilu a podobně, ketonů jako acetonu a podobně, sulfolanu atd.

Výhodnými rozpouštědly jsou nitroalkany, estery, nitrily, halogenované uhlovodíky a sulfolan. Popřípadě je možno použít směsi dvou nebo několika těchto organických rozpouštědel. Jako rozpouštědla je též možno použít komplexní sloučeniny vytvořené z takového organického rozpouštědla a fluoridu boritého.

Obvykle se používá sloučeniny obecného vzorce II v množství 0,7 až 5 mol, s výhodou 1 až 3 mol na mol sloučeniny odpovídající obecnému vzorci III. A množství použitého fluoridu boritého nebo jeho komplexní sloučeniny činí obvykle 1 až 3 mol na mol sloučeniny odpovídající obecnému vzorci II.

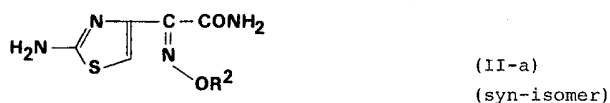
Reakce obvykle proběhne při -10°C až 50°C během 10 minut až 20 hodin.

Při této reakci není pořadí přidávání sloučenin odpovídajících obecným vzorcům II a III a fluoridu boritého nebo komplexní sloučeniny fluoridu boritého rozhodující. Je však výhodnější nejprve nechat reagovat sloučeninu odpovídající obecnému vzorci II s fluoridem boritým nebo s jeho komplexní sloučeninou a pak nechat reagovat reakční produkt se sloučeninou odpovídající obecnému vzorci III.

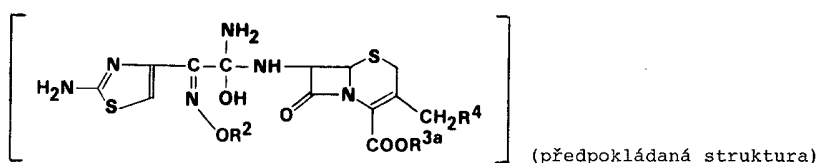
Dále, je výhodné izolovat sloučeninu, která se získá reakcí sloučeniny odpovídající obecnému vzorci II s fluoridem boritým nebo jeho komplexní sloučeninou a pak nechat izolovanou sloučeninu reagovat se sloučeninou odpovídající obecnému vzorci III. V tomto případě činí množství použitého fluoridu boritého nebo jeho komplexní sloučeniny 2 nebo více molů, s výhodou 2 až 3 mol na mol sloučeniny odpovídající obecnému vzorci II. Sloučenina získaná reakcí sloučeniny odpovídající obecnému vzorci II s fluoridem boritým nebo jeho komplexní sloučeninou se obvykle používá v množství 1 až 2 mol /vyjádřeno jako sloučenina obecného vzorce II/ na mol sloučeniny odpovídající obecnému vzorci III.

/ii/ Dále, i když se sloučenina odpovídající obecnému vzorci III získaná při způsobu výroby sloučeniny odpovídající obecnému vzorci III použije bez předchozí izolace jako výchozí látka pro způsob podle vynálezu, 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-a



v němž R^2 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°C až 0°C ve shora uvedeném organickém rozpouštědle, čímž se získá meziproduct /první reakční stupeň/,



v němž R^2 , R^{3a} a R^4 mají shora uvedený význam, a pak se reakční směs nechá dále reagovat při 0°C až 50°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 /ii/ umožňuje tedy i v případě, že se použije neizolované sloučeniny obecného vzorce III jako výchozí látky, zabránit rozkladu meziproductu a splňuje proto účel vynálezu.

Jako komplexních sloučenin fluoridu boritého lze při této reakci použít stejných sloučenin jako shora uvedeno. Množství použité sloučeniny obecného vzorce III, množství fluoridu boritého nebo jeho komplexní sloučeniny a množství sloučeniny získané reakcí sloučeniny obecného vzorce II-a s fluoridem boritým nebo jeho komplexní sloučeninou je jak shora uvedeno.

Jako směsného rozpouštědla sestávajícího z vody a organického rozpouštědla lze použít směsných rozpouštědel sestávajících z vody a ze shora uvedených organických rozpouštědel a zejména směsných rozpouštědel, která tvoří dvouvrstvý systém.

Když se reakce /druhý reakční stupeň/ provádí ve směsném rozpouštědle sestávajícím z vody a z organického rozpouštědla při pH 4,5 až 6,7 při 0 °C až 50 °C, hodnota pH se vhodně reguluje a udržuje ve shora uvedeném rozsahu pH použitím báze nebo/a pufru obvykle používaných. V tomto případě se reakce s výhodou provádí při pH 6,2 až 6,5. Provádí-li se reakce v rozsahu pH 4,5 až 6,0 je výhodné hodnotu pH nastavit v přítomnosti soli. Jako báze se při této reakci použije například anorganické báze obvykle používané pro vyregulování hodnoty pH jako uhličitanu alkalického kovu, například uhličitanu sodného, uhličitanu draselného a podobně, uhličitanu alkalického kovu, například kyselého uhličitanu sodného, kyselého uhličitanu draselného a podobně, hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu sodného, hydroxidu draselného a podobně, fosforečnanu alkalického kovu, například dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnanu sodného, fosforečnanu sodného, dihydrogenfosforečnanu draselného, hydrogenfosforečnanu draselného, fosforečnanu draselného a octanu alkalického kovu, například octanu sodného, octanu draselného a podobně. Jako pufrů lze použít roztoků pufrů obvykle používaných pro vyregulování pH, jako roztoků pufrů s použitím kyseliny fosforečné, kyseliny borité, kyseliny octové, tri/hydroxymetyl/aminometanu nebo podobně.

A jako soli použité v reakci lze použít anorganické soli, například chloridu sodného a podobně.

První reakční stupeň, při kterém reakce probíhá při -50 °C až 0 °C v organickém rozpouštědle, je obvykle dokončen za 10 minut až 10 hodin. V tomto případě reakce proběhne v kratší době při vyšší teplotě. Při teplotě -5 °C až 0 °C je reakce skončena obvykle během 1 hodiny. A druhý reakční stupeň, při kterém probíhá reakce při 0 °C až 50 °C, je obvykle dokončen během 10 minut až 20 hodin.

Cefalosporin nebo jeho sůl, které se takto získají, se mohou izolovat a vyčistit obvyklým způsobem a pak lze popřípadě sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R³ značí skupinu chránící karboxyl, snadno obvyklým způsobem převést na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R³ značí atom vodíku, nebo na její sůl.

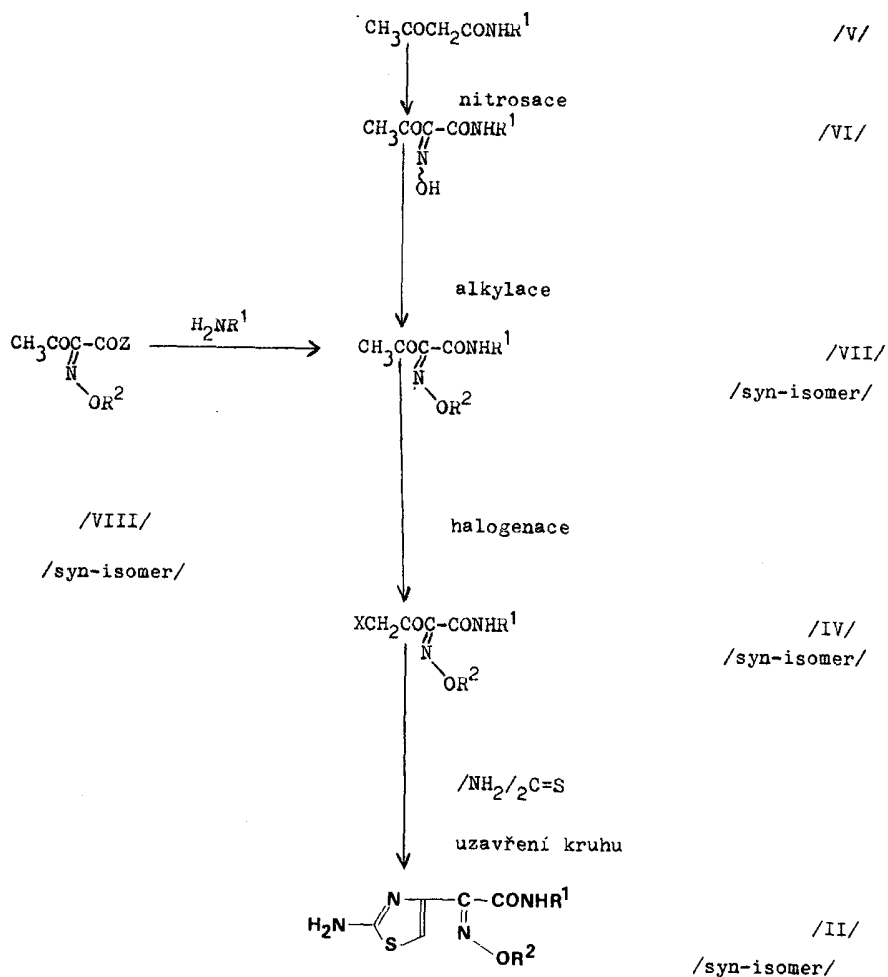
Vynález zahrnuje všechny optické isomery, racemické sloučeniny a všechny krystalické formy a hydráty sloučenin odpovídajících obecnému vzorci I a jejich soli.

/b/ Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce II

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

Sloučenina obecného vzorce II zahrnuje všechny její solváty, adiční sloučeniny, krystalické formy a hydráty.

Výrobní proces



kde R^1 , R^2 a X mají shora uvedený význam, Z je atom halogenu nebo skupina odpovídající vzorci $-\text{OR}^1$ nebo $-\text{SR}^1$ /kde R^1 má shora uvedený význam/ a vazba $\sim$ značí, že sloučenina může být syn- nebo anti-isomerem nebo jejich směsí.

/1/ Výroba sloučeniny obecného vzorce VI

Nitrosloučeninu 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 nitrosylhalogenidy, 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 diethyléteru, tetrahydrofuranu, dioxanu a podobně, alkoholů jako metanolu, etanolu a podobně, halogenovaných uhlovodíků jako chloroformu, metylenchloridu a podobně, esterů jako etylacetátu, 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 alkyl-halogenidů jako metylbromidu, etyljodidu, etylbromidu a podobně, dimetylsulfátu, diethylsulfátu, diazometanu, metyl-p-toluensulfonátu a podobně. Je-li při reakci použito jiného alkylačního prostředku než diazometanu nebo diazoetanu, je výhodné provádět reakci 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, pyridinu, N,N-dimetylanilinu nebo podobně.

Sloučeninu odpovídající obecnému vzorci VII lze též získat 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 diethyléteru, tetrahydrofuranu, dioxanu a podobně, alkoholů jako metanolu, etanolu, isopropanolu 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.

/4/ Výroba sloučeniny obecného vzorce II

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

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, éterů jako diethyléteru, tetrahydrofuranu, dioxanu a podobně, amidů jako N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu a podobně, N-metyl- -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, hydrogenuhličitany 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.

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

Jak je shora uvedeno, syn-isomer /obecný vzorec II/ lze selektivně získat ve vysokém výtěžku při nízkém nákladu.

Vynález bude níže objasněn s odvoláním na referenční příklady a příklady, na které se však neomezuje.

Referenční příklad 1

/1/ Ve 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 za současného míchání při 0 °C až 5 °C během 30 minut po kapkách přidalo 25 ml 4N kyseliny sírové. Po dokončeném přidávání kyseliny sírové po kapkách se směs nechala při stejné teplotě reagovat 30 minut a pH se upravilo na hodnotu 6,0 nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitany sodného.

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

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

NMR / d_6 -DMSO/ δ hodnota:

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

/2/ Ve 20 ml vody bylo rozpuštěno 6,5 g 2-hydroxyimino-3-oxobutyramidu a 5,6 g bezvodného uhličitany 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 při stejné teplotě 2 hodiny.

Takto vytvořené sraženiny se odfiltrovaly a přidalo se k nim 100 ml metanolu, načež se výsledná směs míchala při 40 °C až 50 °C 30 minut. 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/-metoxyimino-3-oxobutyramidu o teplotě tání 156 až 157 °C.

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, $-\text{OCH}_3$ /,
 7,46 /1H, bs, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ /,
 7,58 /1H, bs, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ /

/3/ Ve 36 ml tetrahydrofuranu bylo suspendováno 7,2 g 2-/syn/-metoxyimino-3-oxobutyramidu a k suspenzi se za současného míchání přidalo při teplotě 40 °C 0,8 g bromu. Po zmizení barvy vlivem bromu bylo přidáno dalších 7,2 g bromu k suspenzi za současného míchání při teplotě 25 °C až 30 °C. Suspenze se nechala reagovat při téže teplotě 1 hodinu, 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 hydrogenuhličitanu sodného na hodnotu 6,0.

Organická vrstva se oddělila a promyla 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se pak vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstranilo destilací za sníženého tlaku. Ke zbytku takto získanému 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.

IČ/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 ve 25 ml vody. pH výsledné suspenze se upravilo na hodnotu 6,0 nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. 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.

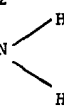
IČ/KBr/ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1 665

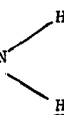
NMR /d₆-DMSO/ δ hodnota:

3,84 /3H, s, -OCH₃/,

6,75 /1H, s,  /,

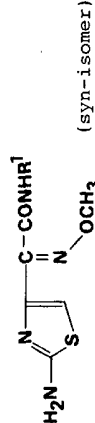
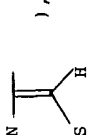
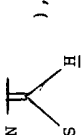
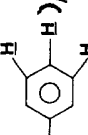
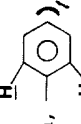
7,26 /2H, bs, -NH₂/,

7,61 /1H, bs, -CON  /,

7,91 /1H, bs, -CON  /

Sloučeniny uvedené v tabulce 1 byly získány podobným způsobem.

T a b u l k a 1

Sloučenina R ¹	Teplota tání (°C)	IČ (KBr) cm ⁻¹ : ν C=O	NMR (d ₆ -DMSO) δ hodnota:
 (syn-isomer)	223 až 225	1 640	1,08 (3H, t, J = 7 Hz, -CH ₂ CH ₃), 3,18 (2H, m, -CH ₂ CH ₃), 3,81 (3H, s, -OCH ₃) 6,71 (1H, s, ), 7,15 (2H, bs, -NH ₂), 8,31 (1H, t, J = 6 Hz, -CONH-)
	195 až 198	1 655	3,95 (3H, s, -OCH ₃), 6,93 (1H, s, ), 7,11 až 7,50 (3H, m, ), 7,31 (2H, bs, -NH ₂), 7,65 až 7,88 (2H, m, ), 10,70 (1H, s, -CONH-)

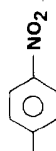
T a b u l k a I pokračování

Sloučenina
R¹

Teplota tání
(°C)

IČ (KBr)
cm⁻¹: ν C=O

NMR (d₆-DMSO) δ hodnota:



249 až 250

1 690

3,92 (3H, s, -OCH₃)

6,97 (1H, s,),

7,28 (2H, bs, -NH₂),

7,92 a 8,27 (4H, ABq, J = 9 Hz,),

11,28 (1H, s, -CONH-)



239 až 242

1 670

3,84 (3H, s, -OCH₃),

6,88 (1H, s,),

7,20 (2H, bs, -NH₂),

7,32 až 7,79 (2H, m,),

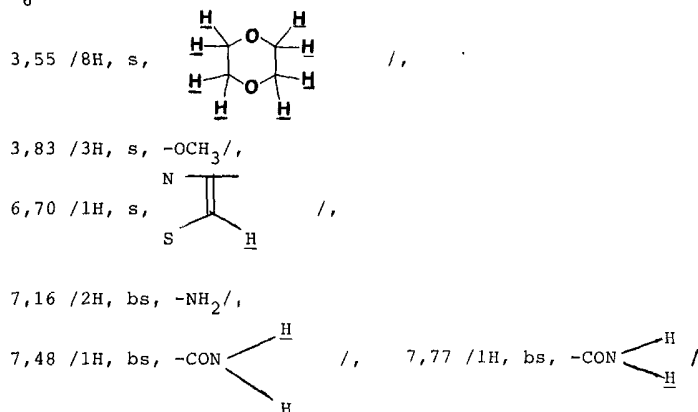
8,12 až 8,65 (2H, m,),
10,95 (1H, bs, -CONH-)

Referenční příklad 2

/1/ Ve 43 ml metanolu obsahujícího 3,6 g chlorovodíku se suspendovalo 14,4 g 2-/syn/-metoxyimino-3-oxo-butyramidu. K výsledné suspenzi se během 1 hodiny při teplotě 30 °C přidalo po kapkách 16,0 g bromu. Suspenze se nechala při stejné teplotě reagovat 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 thiomocoviny 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-aminotiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamidu s 1,4-dioxanem o teplotě tání 196 až 198 °C.

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

NMR / d_6 -DMSO/ δ hodnota:



/2/ 14,4 g adiční sloučeniny 2-/2-aminotiazol-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-aminotiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamidu o teplotě tání 208 až 209 °C.

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

/3/ 1 g adiční sloučeniny 2-/2-aminotiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamidu s 1,4-dioxanem, získané shora ad /1/, bylo suspendováno v 5 ml metanolu při teplotě 40 °C. 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-aminotiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamid o teplotě tání 223,5 °C /výtěžek 89,2 %/.

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

P ř í k l a d 1

/1/ K rozpouštědlové směsi 60 ml sulfonanu a 60 ml bezvodého metylenchloridu, která obsahovala 30,6 g fluoridu boritého, se přidalo 30,0 g 2-/2-aminotiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamidu. Směs se nechala reagovat 1 hodinu při teplotě místnosti a vyloučené krystaly se odfiltrovaly. Pak se krystaly suspendovaly ve 300 ml etylacetátu. Výsledná suspenze se míchala 1 hodinu a krystaly se znovu odfiltrovaly.

Promyly se dvěmi dávkami po 60 ml etylacetátu, načež se vysušily. Získalo se 42,3 g krystalů.

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

/2/ Ve 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 ad /1/, načež se roztok nechal reagovat 3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se k reakční směsi přidalo 41 ml vody a pH se upravilo na hodnotu 4,5 hydrogenuhlíčitěm sodným. 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-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamido]-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylátu} s mesitylensulfonovou kyselinou o teplotě tání 218 až 220 °C /rozklad/.

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

P ř í k l a d 2

/1/ V 88,8 ml acetonu bylo suspendováno 29,6 g 7-amino-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylové kyseliny. K výsledné suspenzi se při teplotě 5 °C pak po kapkách přidalo 15,2 g 1,8-diazabicyklo-[5,4,0]-7-undecenu. 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 g pyridinu a výsledná směs se míchala 5 minut. Po odfiltrování přitom vytvořených sraženin byl filtrát ochlazen na -5 °C. K ochlazenému filtrátu se přidalo 33,6 g krystalů získaných v příkladu 1 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 pH na hodnotu 6,5 30% vodným roztokem hydroxidu sodného. Výsledná směs se nechala reagovat 3 hodiny při teplotě 25 °C za současného udržování pH v rozmezí 6,2 až 6,5 20% vodným roztokem uhličitanu draselného. 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-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamido]-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylátu} s mesitylensulfonovou kyselinou o teplotě tání 218 až 220 °C /rozklad/.

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

P ř í k l a d 3

Reakční směs získaná stejným způsobem jako v příkladu 2-/1/ se vnesla do roztoku, který byl připraven přidáním 19,6 g 85% hmot. kyseliny fosforečné a 88,8 g chloridu sodného k 266 ml vody a nastavením pH 30% vodným roztokem hydroxidu sodného na hodnotu 5,3. Výsledná směs se nechala 3 hodiny při teplotě 25 °C až 27 °C za současného udržování pH 20% vodným roztokem uhličitanu draselného v rozmezí 4,8 až 5,0. Pak se pH nastavilo 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 odfiltróvaly, promyly třemi dávkami po 44 ml etylacetátu a pak vysušily. Získalo se 61,9 g /vý-
těžek 78,0 %/ soli pivaloyloxymetyl { 7-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetami-
do]-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylátu} s mesitylensulfonovou
kyselinou o teplotě tání 218 až 220 °C /rozklad/.

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

P ř í k l a d 4

/1/ K reakční směsi získané stejným způsobem jako v příkladu 2-/1/ bylo přidáno 200 ml ledové vody a výsledná směs se míchala 3 minuty za současného chlazení ledem. Organická vrstva se oddělila a vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstranilo destilací za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidalo 200 ml dietyléteru a tím vytvořené krystaly se odfiltróvaly a promyly dietyléterem. Získalo se 59,5 g krystalů.

Fyzikální vlastnosti získaných krystalů byly následující:

IC/KBr/ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1 780, 1 750

chromatografie na tenké vrstvě: Rf hodnota: 0,69 vyvíjecí rozpouštědlo:benzen:etylacetát:me-
tanol = 10:10:3, destička: Merckova destička
pro chromatografii na tenké vrstvě číslo 5 715

/2/ Do roztoku, který byl připraven přidáním 19,6 g 85% hmot. kyseliny fosforečné do 207 ml vody a jehož pH bylo upraveno na hodnotu 6,5 30% roztokem hydroxidu sodného ve vodě, byl vnesen roztok vytvořený rozpuštěním 59,5 g krystalů získaných shora ad /1/ v 385 ml etylacetátu. Směs se nechala reagovat 2 hodiny při teplotě 25 °C až 27 °C po dobu 2 hodin za současného udržování pH na hodnotě 6,2 až 6,5 20% vodným roztokem uhličitane draselného. Pak se pH upravilo kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 3,0 a nerozpustné podíly se odfiltróvaly, načež se organická vrstva oddělila a promyla 148 ml vody. K získané organické vrstvě se pak přidalo 21,3 g dihydrátu mesitylensulfonové kyseliny a směs se míchala 1 hodinu při teplotě 20 °C až 22 °C. Tím vysrážené krystaly se odfiltróvaly, promyly se třemi dávkami po 44 ml etylacetátu a vysušily. Získalo se 55,5 g soli pivaloyloxymetyl { 7-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamido]-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylátu} s mesitylsulfonovou kyselinou o teplotě tání 218 až 220 °C /rozklad/.

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

P ř í k l a d 5

/1/ V 13 ml bezvodého metylenchloridu bylo suspendováno 6,0 g 2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamidu. K výsledné suspenzi bylo přidáno 10,3 ml rozpouštědlové směsi sulfonanu a bezvodého metylenchloridu /objemový poměr 1:1/ obsahující 2,72 g fluoridu boritého při teplotě 15 °C až 20 °C a výsledná směs se nechala reagovat při téže teplotě 10 minut. Pak se ke směsi přidalo 13 ml bezvodého metylenchloridu obsahujícího 4,10 g pivaloyloxymetyl { 7-amino-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylátu} a výsledná směs se nechala reagovat 2,5 hodin při teplotě 30 °C až 35 °C. Reakční směs se pak vnesla do 15 ml ledové vody a pH se nastavilo nasyceným vodným roztokem hydrogen uhličitane sodného na hodnotu 5,5. Po odstranění nerozpustných podílů se organická vrstva oddělila, promyla 15 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a pak vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstranilo destilací za sníženého tlaku a ke zbytku takto získanému se přidalo 60 ml etylacetátu, aby se vytvořil roztok, ke kterému se přidalo 2,36 g dihydrátu mesitylensulfonové kyseliny.

Výsledná směs se míchala 30 minut a vytvořená sraženina se odfiltrovala. Získalo se 6,37 g /výtěžek 80,2 %/ soli pivaloyloxymetyl {7-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamido]-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylátu} s mesitylensulfonovou kyselinou o teplotě tání 218 až 220 °C /rozklad/.

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

/2/ Když se opakoval stejný postup jako shora ad /1/ s tím rozdílem, že se použilo reakčních podmínek uvedených v tabulce 2, získala se sůl pivaloyloxymetyl-{7-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamido]-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylátu} s mesitylensulfonovou kyselinou.

Fyzikální vlastnosti /teplota tání, IČ/ produktu byly identické s fyzikálními vlastnostmi produktu získaného shora ad /1/.

Tabulka 2

Číslo	2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-(syn)-metoxyiminoacetamid (g)	Pivaloyloxymethyl- {7-amino-3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)-methyl- Δ^3 -cyclohex-4-enecarboxylat} (g)	BF ₃		Reakční rozpouštědlo	Reakční teplota (°C)	Reakční doba /hodin/	Množství produktu (g)	
			(g)	Rozpouštědlo				Výtěžek	/ % /
1	4,0	4,1	2,04/	sulfolan	metylenchlorid	30		5,94/74,8	
2	6,0	4,1	2,72/	acetonitril	acetonitril	50		6,3/79,4	
3	6,0	4,1	2,72/	sulfolan + metylenchlorid	nitrometan	30		6,4/80,6	
4	6,0	4,1	2,72/	etylacetát	metylenchlorid + etylacetát	30		6,4/80,6	

Pozn. + Tímto rozpouštědlem je méně rozpouštědlo, ve kterém je rozpouštěno BF₃ nebo které tvoří komplexní sloučeninu s BF₃.

/3/ Když se opakoval stejný postup jako shora ad 1 s tím rozdílem, že místo 2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamidu se použilo výchozích sloučenin uvedených v tabulce 3, získala se sůl pivaloyloxymetyl {7-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamido]-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylátu} s mesitylen-sulfonovou kyselinou.

Fyzikální vlastnosti /teplota tání, IČ/ produktu byly identické s fyzikálními vlastnostmi produktu získaného shora ad /1/.

T a b u l k a 3

Číslo	Výchozí sloučenina	Výtěžek
1	N-etyl-2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamid	75,0
2	N-fenyl-2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamid	80,2
3	N-p-nitrofenyl-2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamid	82,0
4	N-/pyridin-4-yl/-2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamid	65,8

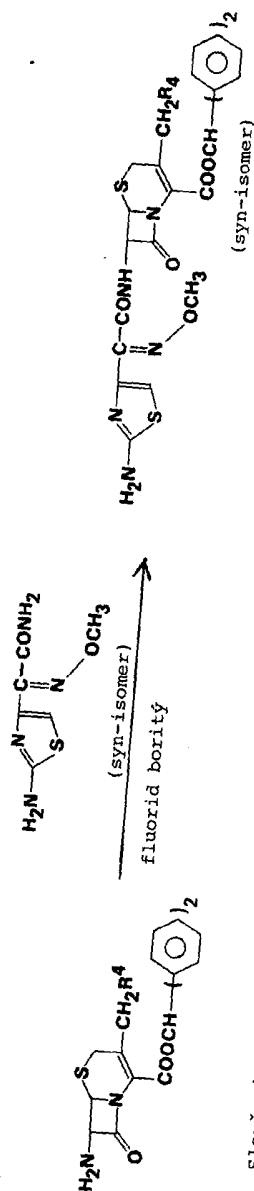
P ř í k l a d 6

/1/ Ve 13 ml bezvodého metylenchloridu bylo suspendováno 6,0 g 2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamidu. K výsledné suspenzi se přidalo 10,3 ml smíšeného roztoku sulfolanu a bezvodého metylenchloridu /objemový poměr 1:1/, obsahujícího 2,72 g fluoridu boritého, při teplotě 15 °C až 20 °C a směs se nechala reagovat 10 minut při stejné teplotě. Ke směsi se pak přidalo 40 ml bezvodého metylenchloridu obsahujícího 4,62 g difenylmetyl {7-amino-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylátu} a výsledná směs se nechala reagovat 3 hodiny při teplotě 30 °C až 35 °C. Reakční směs se pak vnesla do 50 ml vody a pH se upravilo hydrogenuhličitanem sodným na hodnotu 5,5. Po odstranění nerozpustných podílů se organická vrstva oddělila, promyla 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstranilo destilací za sníženého tlaku a získaný zbytek se vyčistil sloupcovou chromatografií /Wako Silica Gel C-200, eluent: chloroform-metanol/. Získalo se 4,2 g /výtěžek 65,1 %/ difenylmetyl {7-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamido]-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylátu} o teplotě tání 102 až 105 °C /rozklad/.

IČ/KBr/ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1 778, 1 720, 1 660

Sloučeniny uvedené v tabulce 4 byly získány podobným způsobem.

Tabulka 4



Sloučenina R ⁴	Teplota tání (°C)	IČ (KBr) cm ⁻¹ : C=O	Výtěžek (%)
	155 až 157 /rozklad	1 781, 1 725, 1 672	82,0
	166 až 167 /rozklad	1 780, 1 720, 1 680, 1 640	80,0

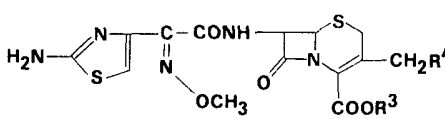
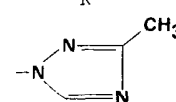
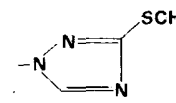
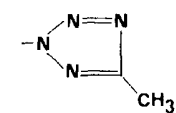
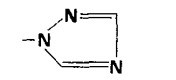
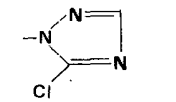
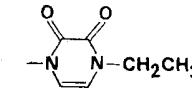
/2/ V rozpouštědlové směsi 35 ml trifluoroctové kyseliny a 10 ml anisolu bylo rozpuštěno 6,45 g difenylmetyl { 7- [2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamido]-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylátu } a výsledná směs se nechala reagovat 1 hodinu při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstranilo destilací za sníženého tlaku a k takto získanému zbytku se přidal dietyléter. Výsledné krystaly se odfiltróvaly, promyly dobře dietyléterem a pak se vysušily. Získalo se 5,46 g soli 7- [2-/2-aminothiazol-4-yl/-2-/syn/-metoxyiminoacetamido]-3-/5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl/metyl- Δ^3 -cefem-4-karboxylové kyseliny s trifluoroctovou kyselinou o teplotě tání 123 až 124 °C /rozklad/.

IČ/KBr/ cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1 790, 1 720 až 1 635

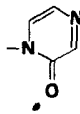
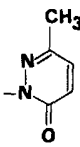
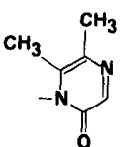
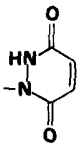
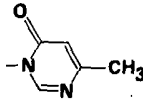
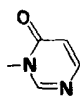
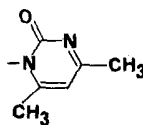
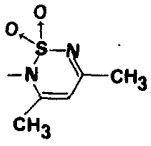
P ř í k l a d 7

Sloučeniny uvedené v tabulce 5 byly získány ve výtěžku 65 až 85 % podobným způsobem jako v příkladech 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6.

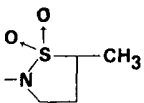
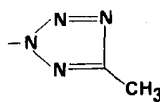
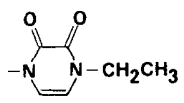
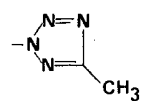
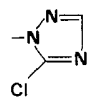
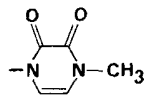
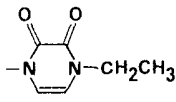
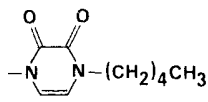
T a b u l k a 5

 (syn-isomer)			
Sloučenina R^3	R^4	Teplota tání (°C)	IČ(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
-CH ₂ OCOC (CH ₃) ₃ *		144 až 146 /rozklad/	1 780, 1 745, 1 660
-CH ₂ OCOC (CH ₃) ₃ *		135 až 137 /rozklad/	1 785, 1 745, 1 672
-CH ₂ OCOC (CH ₃) ₃		127 až 128 /rozklad/	1 780, 1 743, 1 675
-CH ₂ OCOC (CH ₃) ₃		130 až 132 /rozklad/	1 780, 1 745, 1 665
-CH ₂ OCOC (CH ₃) ₃		118 až 122 /rozklad/	1 780, 1 745, 1 670
-CH ₂ OCOC (CH ₃) ₃		145 až 147	1 780, 1 740, 1 675 1 640

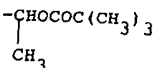
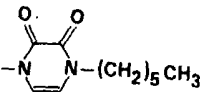
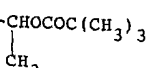
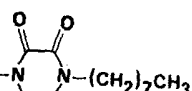
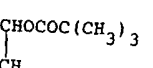
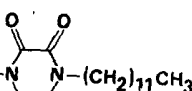
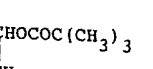
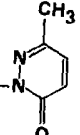
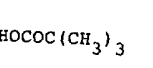
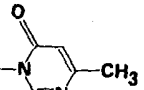
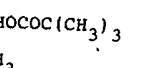
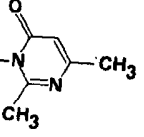
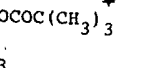
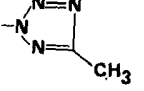
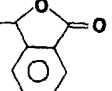
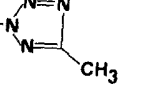
T a b u l k a 5 pokračování

Sloučenina R^3	R^4	Teplota tání (°C)	IČ(KBr) cm^{-1} : v $\text{C}=\text{O}$
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		134 až 137 /rozklad/	1 780 1 750 1 680 }
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		141 až 142 /rozklad/	1 650 1 775, 1 740, 1 650
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		156 až 159	1 775, 1 740, 1 670 }
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		151 až 153 /rozklad/	1 640 1 780 1 745 1 660
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		124 až 125 /rozklad/	1 780, 1 745, 1 680 1 670
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		160 až 164 /rozklad/	1 785, 1 750, 1 665
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		139 až 141 /rozklad/	1 780 1 740, 1 690 }
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		116 až 118 /rozklad/	1 660 1 780, 1 745, 1 670

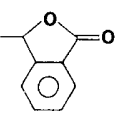
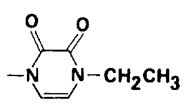
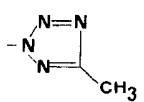
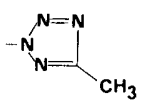
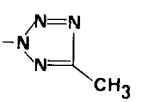
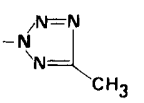
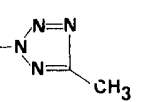
T a b u l k a 5 pokračování

Sloučenina R^3	R^4	Teplota tání (°C)	$\text{I}\ddot{\text{C}}(\text{KBr})$ cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$		112 až 113	1 780, 1 750, 1 675
$-\text{CH}_3$ *		154 /rozklad/	1 785, 1 780, 1 655
$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$		139 až 144 /rozklad/	1 780, 1 720, 1 680, 1 640
$-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$ CH_3		127 až 130 /rozklad/	1 780, 1 740, 1 675
$-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$ CH_3		145 až 147	1 780, 1 745, 1 670
$-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$ CH_3		198 až 201 /rozklad/	1 780, 1 740, 1 680 1 640
$-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$ CH_3		148 až 150	1 780, 1 740, 1 680, 1 640
$-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$ CH_3		139 až 141 /rozklad/	1 783, 1 740, 1 680, 1 640

Tabulka 5 pokračování

Sloučenina R^3	R^4	Teplota tání (°C)	IČ (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$
		145 až 150 /rozklad/	1 780, 1 740, 1 685, 1 645
		170 až 172 /rozklad/	1 780, 1 740, 1 680, 1 640.
		153 až 158 /rozklad/	1 780, 1 745, 1 675, 1 640
		143 až 145 /rozklad/	1 780, 1 740, 1 655
		112 až 116 /rozklad/	1 780, 1 740, 1 660
		118 až 121 /rozklad/	1 780, 1 740, 1 660
		150 až 160 /rozklad/	1 793, 1 742, 1 675
		166 až 168 /rozklad/	1 775, 1 745, 1 665

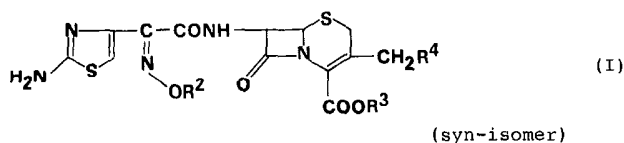
T a b u l k a 5 pokračování

Sloučenina R ³	R ⁴	Teplota tání (°C)	IČ(KBr) cm ⁻¹ : ν C=O
 * **		> 200	1 780, 1 680, 1 640
-CH ₂ OCOCH ₃		121 až 124 /rozklad/	1 780, 1 745, 1 670
-CH ₂ OCO(CH ₂) ₃ CH ₃		107 až 108	1 780, 1 760, 1 670
-CHOCOC(CH ₃) ₃ CH ₂ CH ₂		140 až 142 /rozklad/	1 785, 1 745, 1 675
-CHOCOC(CH ₃) ₃ 		153 až 157 /rozklad/	1 785, 1 745, 1 680
-CHOCO-  CH ₃		125 /rozklad/	1 780, 1 740, 1 675

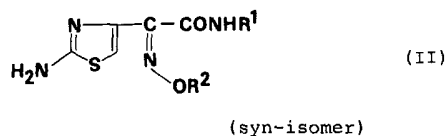
Poznámka: * Hydrochlorid (Hydrochloridy byly připraveny obvyklým způsobem)

** Diastereomer

1. Způsob výroby cefalosporinu obecného vzorce I



kde R^2 je C_{1-5} alkylová skupina, R^3 je atom vodíku nebo C_{1-5} alkylová, difenylmetylová, ftalidylová, 1'-pivaloyloxybenzyllová nebo C_{1-7} acyloxy- C_{1-5} alkylová skupina, R^4 je 2-/1,2,3,4-tetrazolylová/, 1-/1,2,4-triazolylová/, 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinylová, 3,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinylová, 3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazinylová, 6-oxo-1,6-dihydropyridazinylová, 2-oxo-1,2-dihydropyrazinylová, 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, jednou C_{1-14} alkylovou skupinou nebo C_{1-15} alkylthioskupinou, přičemž tato heterocyklická skupina je připojena k exometylové skupině v poloze 3 cefemového kruhu vazbou uhlík-dusík, nebo jeho soli, vyznačující se tím, že se nechá reagovat v libovolném pořadí sloučenina odpovídající obecnému vzorci III



kde R^1 je atom vodíku nebo C_{1-5} alkylová, fenylová nebo pyridolová skupina, která může být substituována nitroskupinou, a R^2 má shora uvedený význam, se sloučeninou odpovídající obecnému vzorci III



kde R^{3a} je C_{1-5} alkylová, difenylmetylová, ftalidylová, 1'-pivaloyloxybenzyllová nebo C_{1-7} acyloxy- C_{1-5} alkylová skupina a R^4 má shora uvedený význam, v přítomnosti fluoridu boritého nebo jeho komplexní sloučeniny a pak se popřípadě odstraní skupina chránící karboxyl nebo se produkt převede na sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina odpovídající obecnému vzorci II, ve kterém R^1 je atom vodíku a R^2 má význam uvedený v bodu 1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina odpovídající obecnému vzorci II, ve kterém R^1 je C_{1-5} alkylová skupina a R^2 má význam uvedený v bodu 1.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina odpovídající obecnému vzorci II, kde R^1 je fenylová skupina, která může být substituována nitroskupinou.

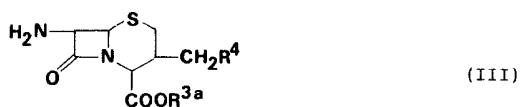
5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti organického rozpouštědla.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že sloučenina připravená reakcí sloučeniny odpovídající obecnému vzorci II



(syn-isomer)

kde R^1 a R^2 mají význam uvedený v bodu 1, s fluoridem boritým nebo s jeho komplexní sloučeninou se nechá reagovat se sloučeninou odpovídající obecnému vzorci III

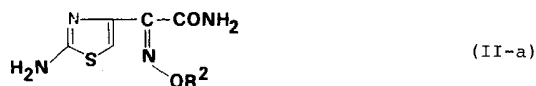


kde R^{3a} a R^4 mají význam uvedený v bodu 1.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina připravená reakcí sloučeniny odpovídající obecnému vzorci II, kde R^1 je atom vodíku a R^2 má význam uvedený v bodu 1.

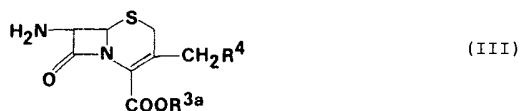
8. Způsob podle bodů 6 nebo 7, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti organického rozpouštědla.

9. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že sloučenina připravená reakcí sloučeniny odpovídající obecnému vzorci II-a



(syn-isomer)

kde R^2 má význam uvedený v bodu 1, s fluoridem boritým nebo jeho komplexní sloučeninou se nechá reagovat se sloučeninou odpovídající obecnému vzorci III



kde R^3 a R^4 mají význam uvedený v bodu 1, při -50 až 0 °C v organickém rozpouštědle a pak při 0 až 50 °C při pH 4,5 až 6,7 v rozpouštědlové směsi vody a organického rozpouštědla.

10. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že pH reakční směsi se upraví na hodnotu 4,5 až 6,7 bazí nebo/a pufrem v přítomnosti soli nebo bází nebo/a pufrem.