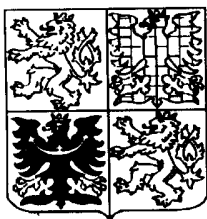


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

- (22) 22.07.91
(32) 22.07.91, 24.07.90, 02.05.91
(31) 91GB/9101228, 90/9016189, 91/9109540
(33) WO, GB, GB
(40) 13.04.94

(21) 64-93

(13) A3

5(51)

C 07 D 501/20
C 07 D 501/18
C 07 D 463/00
A 61 K 31/545
A 61 K 31/435

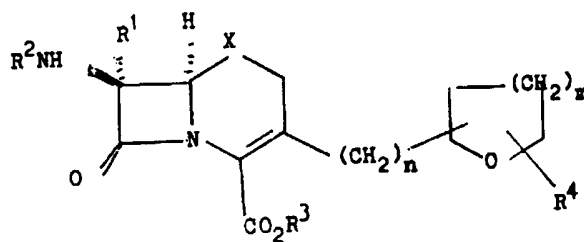
// (C 07 D 501/20,
C 07 D 307:04,
C 07 D 309:02),
(C 07 D 463/00, C 07 D 307:04,
C 07 D 309:02)

(71) BEECHAM GROUP PLC, Middlesex, GB;

(72) Bateson John Hargraeves, Surrey, GB;
Burton George, Surrey, GB;
Fell Stephen Christopher Martin, Surrey, GB;

(54) Způsob výroby cefalosporinových derivátů a
farmaceutické prostředky s jejich obsahem

(57) Způsob výroby cefalosporinových derivátů vzorce I, kde R^1 znamená vodík, methoxy- nebo formamidovou skupinu, R^2 znamená acyl, CO_2R^3 znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylátový anion, nebo R^3 znamená odštěpitelnou skupinu R^4 znamená až 4 substituenty alkyl, alkenyl, alkylnil, alkoxy-, hydroxyskupina, halogen, aminoskupina, alkylaminoskupina, acylaminoskupina, dialkylaminoskupina, CO_2R , $CONR_2$, SO_2NR_2 , kde R je vodík, nebo alkyl a R^4 může dále znamenat aryl a heterocyklický zbytek, kde tyto zbytky mohou být stejné nebo různé a jakýkoliv alkyl ve významu R^4 může být substituován další skupinou ve významu R^4 , X znamená atom síry nebo kyslíku, skupiny SO, SO_2 nebo CH_2 , m je 1 nebo 2 a n je 0. Připravené sloučeniny se snadno vstřebávají při perorálním podání a mohou zajistit po dlouhou dobu vysokou hladinu antibiotika.



(I)

PŘÍL. VLASTNOSTI PRŮMYSLU URAD	17. 1. 94	DOŠLO	01. 3. 71	2164-93

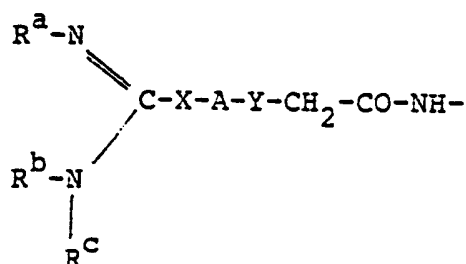
Způsob výroby cefalosporinových derivátů a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby cefalosporinových derivátů a farmaceutických prostředků s jejich obsahem, které se snadno vstřebávají při perorálním podání a mohou zajistit po dlouhou dobu vysokou hladinu antibiotika.

Dosavadní stav techniky

V GB 1 385 831 (Hoechst) se popisují kyseliny 7-acylaminocefemkarboxylové, substituované v poloze 7 skupinou



kde

R^a a R^b , stejné nebo různé, znamenají atomy vodíku, alkylové zbytky o 1 až 5 atomech uhlíku nebo společně tvoří alkylenovou skupinu, popřípadě substituovanou,

R^c znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

X znamená chemickou vazbu nebo skupinu NH,

A znamená fenylenovou nebo thienylenovou skupinu, popřípadě substituovanou a

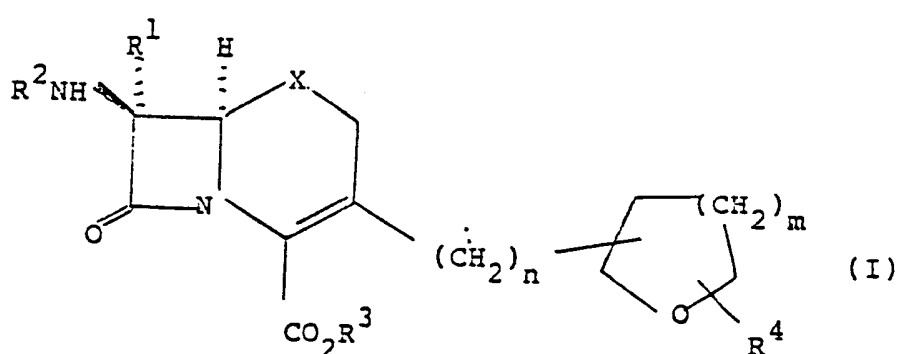
Y znamená chemickou vazbu nebo atom kyslíku.

Mimoto jsou uvedené látky substituovány v poloze 3 alkylovou skupinou o 1 až 5 atomech uhlíku nebo cykloalkylovou skupinou o 3 až 7 atomech v kruhu, který může obsahovat jeden nebo větší počet heteroatomů. Ze seznamu čtrnácti zbytků v této poloze je jako příklad uváděna tetrahydrofuranylová skupina. Příkladovou částí je však doložena v poloze 3 cefalosporinového jádra pouze methylová, ethylová a isopropylová skupina.

Nyní bylo zjištěno, že určitá skupina cefalosporinových derivátů, která nese v poloze 3 jako substituent cyklickou etherovou skupinu může zajistit dlouhodobou a vysokou úroveň antibakteriálního účinku při dobrém vstřebávání při parenterálním i perorálním podání, zejména při perorálním podání.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří způsob výroby cefalosporinových derivátů obecného vzorce I



kde

R^1 znamená atom vodíku, methoxyskupinu nebo formamidovou skupinu,

R^2 znamená acyl, zejména antibakteriálně účinného cefalosporinu,

CO_2R^3 znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylátový anion, nebo R^3 znamená snadno odštěpitelnou ochrannou skupinu na karboxylové skupině, například farmaceuticky přijatelnou, in vivo hydrolyzovatelnou esterovou skupinu,

R^4 znamená až 4 substituenty ze skupiny alkyl, alkenyl, alkinyl, alkokyskupina, hydroxyskupina, atom halogenu, aminoskupina, alkylaminoskupina, acylaminoskupina, dialkylaminoskupina, CO_2R , CONR_2 , SO_2NR_2 , kde R znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, dále může R^4 znamenat aryl a heterocyklický zbytek, tyto zbytky mohou být stejné nebo různé a jakýkoliv alkylový substituent ve významu R^4 může být substituován ještě další skupinou ve významu R^4 ,

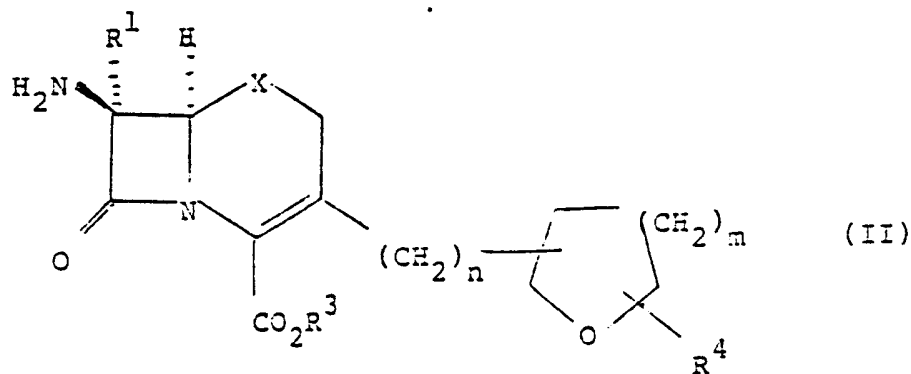
X znamená atom síry nebo kyslíku, skupiny SO , SO_2 nebo CH_2 ,

m znamená celé číslo 1 nebo 2 a

n znamená 0,

jakož i soli těchto sloučenin,
postup spočívá v tom, že se

a) na sloučeninu obecného vzorce II nebo na její sůl



kde

R^1 , CO_2R^3 , R^4 , m , n a X mají význam, uvedený ve vzorci I, přičemž jakákoliv reaktivní skupina může být chráněna a aminoskupina je popřípadě substituována skupinou, která nebrání acylaci,

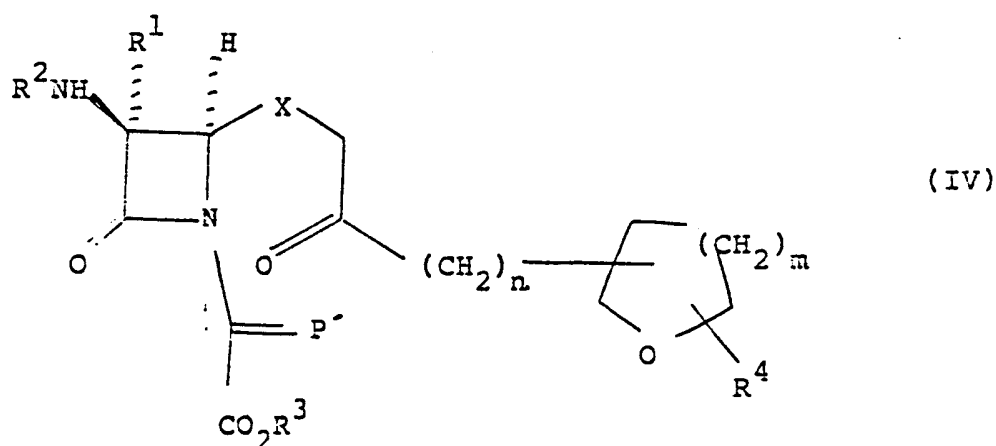
působí N-acylačním derivátem kyseliny obecného vzorce III



kde

R^2 má význam, uvedený v obecném vzorci I, přičemž jakákoliv reaktivní skupina může být chráněna,

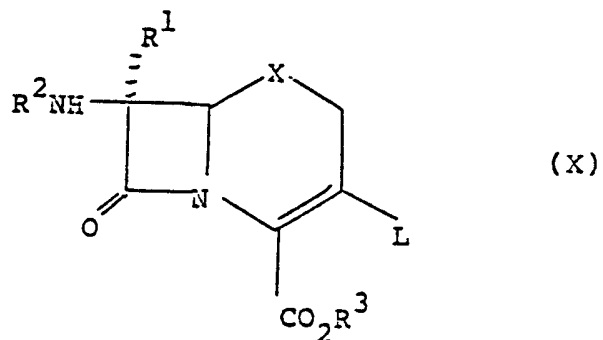
b) nebo se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV



kde

X , R^1 , R^2 , R^4 , m , n a CO_2R^3 mají svrchu uvedený význam a P^- znamená zbytek, obsahující fosfor,

c) nebo se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce X

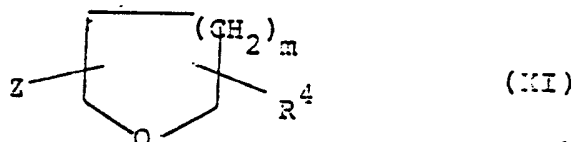


kde

R^1 , R^2 , CO_2R^3 a X mají svrchu uvedený význam a

L znamená snadno odštěpitelnou skupinu, například zbytek mesylátu, triflátu nebo fluorsulfonátu,

se sloučeninou obecného vzorce XI



kde

Z je organická skupina, obsahující měďnatý ion a R^4 a m mají svrchu uvedený význam,

načež se v případě potřeby provádí jeden nebo větší počet následujících stupňů

- i) odstraní se jakákoliv ochranná skupina,
- ii) skupina CO_2R^3 se převede na jinou skupinu CO_2R^3 ,
- iii) skupina R^2 se převede na jinou skupinu R^2 ,
- iv) skupina X se převede na jinou skupinu X,
- v) získaný produkt se převede na svou sůl.

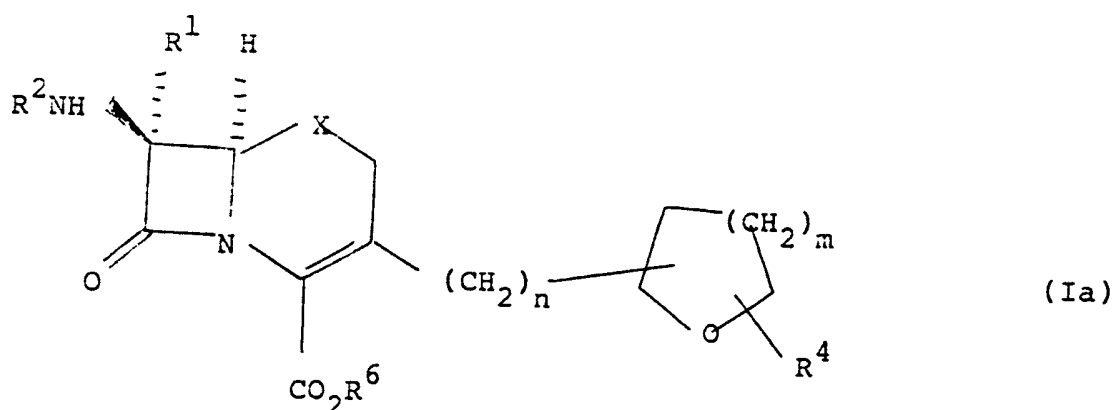
Uhlíkový atom cyklické etherové skupiny, který váže kruh na cefalosporinové jádro je obvykle asymetrický. Vý-
nález proto zahrnuje jakékoliv existující stereoisomery a
směsi jakýchkoliv isomerů.

Ve sloučeninách obecného vzorce I, v němž R^1 znamená
formamidoskupinu, může formamidoskupina existovat ve tva-
rech, v nichž se atom vodíku ve skupině $-\text{NH}-\text{CHO}$ nachází v
poloze cis nebo trans- , z těchto forem obvykle převažuje
forma cis.

Vzhledem k tomu, že β -laktamová antibiotika podle vy-
nálezu jsou určena k léčebnému použití ve formě farmaceu-
tických prostředků, je zřejmé, že výhodnými sloučeninami

2785

obecného vzorce I jsou sloučeniny farmaceuticky přijatelné, to znamená sloučeniny obecného vzorce Ia nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich farmaceuticky přijatelné in vivo hydrolyzovatelné estery



kde

R^1 , R^2 , R^4 , X , m a n mají význam, uvedený ve vzorci I a CO_2R^6 znamená skupinu CO_2R^3 , v níž tato skupina znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylátový anion.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska nebo jejich in vivo hydrolyzovatelné estery jsou vhodné k léčebnému použití, zejména při perorálním podání.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelné estery jsou vhodné k léčení bakteriálních infekcí, zejména jsou vhodné in vivo hydrolyzovatelné estery k léčení bakteriálních infekcí při perorálním podání, zvláště u ssavců včetně člověka.

Mimoto tvoří podstatu vynálezu také použití sloučenin obecného vzorce Ia nebo jejich solí, přijatelných z farmaceutického hlediska nebo in vivo hydrolyzovatelných esterů pro výrobu farmaceutických prostředků, vhodných k léčení bakteriálních infekcí, zejména je výhodné použití in vivo hydrolyzovatelných esterů pro výrobu farmaceutických prostředků pro perorální podání k léčení bakteriálních infekcí.

Ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^3 znamená snadno odštěpitelnou karboxylovou skupinu, odlišnou od in vivo hydrolyzovatelné esterové skupiny nebo v případě, že jde o soli, nevhodné pro použití z farmaceutického hlediska je možno použít jako meziprodukty pro výrobu sloučenin obecného vzorce Ia nebo pro výrobu jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo jejich farmaceuticky přijatelných in vivo hydrolyzovatelných esterů.

Vhodnými snadno odstranitelnými ochrannými skupinami pro karboxylovou skupinu ve skupině R^3 jsou skupiny, vytvářející esterové deriváty karboxylových kyselin včetně in vivo hydrolyzovatelných esterů. Obecně jsou výhodné všechny deriváty, rozštěpitelné in vivo.

Je tedy zřejmé, že vynález zahrnuje také soli a deriváty s chráněnou karboxylovou skupinou, včetně in vivo hydrolyzovatelných esterů jakýchkoliv karboxylových skupin, které mohou být přítomny ve sloučeninách obecných vzorců I a Ia jako případné substituenty. Vynález se týká také adičních solí těchto látek s kyselinami, vytvořených na jakékoliv aminoskupině nebo substituované aminoskupině, která může být přítomna ve sloučeninách obecných vzorců I a Ia jako případný substituent.

Vhodné ochranné skupiny na karboxylové skupině, vytvářející ester jsou takové skupiny, které je možno

odstranit při použití obvyklých podmínek. Těmito skupinami ve významu R^3 mohou být například benzyl, p-methoxybenzyl, benzoylmethyl, p-nitrobenzyl, 4-pyridylmethyl, 2,2,2-trichlorethyl, 2,2,2-tribromomethyl, terc.butyl, terc.amyl, allyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, adamantyl, 2-benzyl-oxyfenyl, 4-methylthiofenyl, tetrahydro-2-furyl, tetrahydro-pyran-2-yl, pentachlorfenyl, acetonil, p-toluensulfonylethyl, methoxymethyl, silyl, stannyl nebo skupiny, obsahující fosfor, oximový zbytek obecného vzorce $-N=CHR^7$, kde R^7 znamená aryl nebo heterocyklický zbytek, nebo může jít o zbytek in vivo hydrolyzovatelného esteru, jak bude dále uvedeno.

Pod pojmem "aryl" se rozumí fenyl a naftyl, každá z těchto skupin může být substituována až pěti, s výhodou až třemi skupinami ze skupiny atom halogenu, merkaptoskupina, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, hydroxyalkyl, merkptoalkyl nebo halogenalkyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, hydroxyskupina, aminoskupina, nitroskupina, karboxyskupina, alkylkarbonyloxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonyl, formyl nebo alkylkarbonyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části.

Pod pojmem "heterocyklický zbytek" se rozumí aromatické i nearomatické, jednotlivé i kondenzované kruhy, obsahující v každém kruhu obvykle až 4 heteroatomy ze skupiny atom kyslíku, dusíku nebo síry, tyto kruhy mohou být nesubstituované nebo mohou být substituovány například až třemi skupinami ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, halogenalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupina, karboxylová skupina a její soli a estery, jako alkoxykarbonyl nebo alkoxykarbonylalkyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové a alkoxylové části, aryl a oxoskupiny. Každý heterocyklický kruh obvykle obsahuje 4 až 7, s výhodou 5 nebo 6 atomů v kruhu.

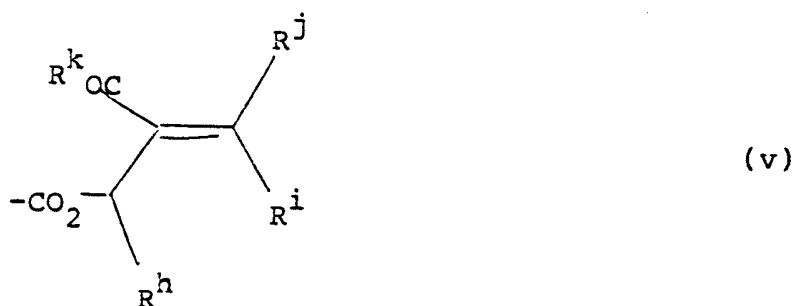
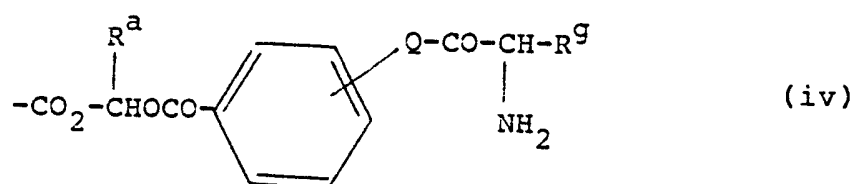
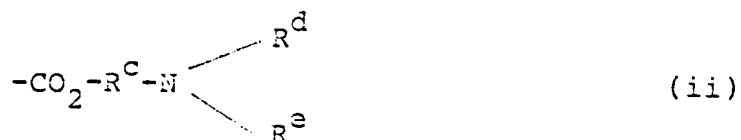
Pod pojmem "heteroaryl" se rozumí heteroaromatické, heterocyklické kruhy. Kondenzovaný heterocyklický kruhový systém může obsahovat uhlíkové kruhy a alespoň jeden heterocyklický kruh. Sloučeniny podle vynálezu, obsahující heterocyklickou skupinu se mohou vyskytovat ve dvou nebo větším počtu tautomerních forem podle povahy heterocyklické skupiny. Všechny tyto tautomerní formy jsou zahrnuty do rozsahu vynálezu.

V případě alkylové, alkenylové, alkinylové skupiny a alkoxyskupiny se pod těmito skupinami rozumí skupiny s přímým a rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, jako methyl, ethyl, propyl a butyl. Výhodnou alkylovou skupinou je zvláště methyl.

Pod pojmem "atom halogenu" se rozumí atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

Karboxylovou skupinu je možno regenerovat ze kteréhokoli ze svrchu uvedených esterů běžnými postupy, příslušnými pro daný význam R^3 , může jít například o hydrolýzu, katalyzovanou pomocí kyselého nebo alkalického prostředí, o enzymatickou hydrolýzu nebo o hydrogenolýzu za podmínek, při nichž zbytek molekuly zůstává v podstatě neovlivněn.

Příkladem farmaceuticky přijatelných, in vivo hydrolyzovatelných esterových skupin mohou být ty skupiny, které se snadno rozkládají v lidském těle za vzniku původní kyseliny nebo její soli. Vhodné esterové skupiny tohoto typu budou dále uvedeny jako skupiny, které tvoří část skupin ve vzorcích i, ii, iii, iv a v:



kde

R^a znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, methyl nebo fenyl,

R^b znamená alkyl nebo alkoxy vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, benzyl, cykloalkyl nebo cykloalkyloxyskupinu vždy o 3 až 7 atomech uhlíku, alkylcykloalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové a 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové části, 1-aminoalkyl

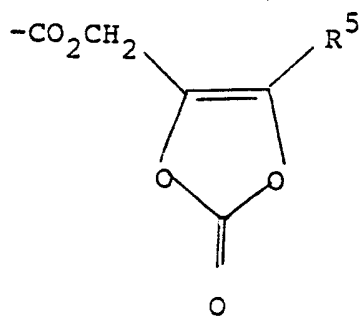
- o 1 až 6 atomech uhlíku nebo 1-alkylaminoalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v každé alkylové části nebo
- R^a a R^b spolu tvoří 1,2-fenyleneovou skupinu, popřípadě substituovanou jednou nebo dvěma methoxyskupinami,
- R^c znamená alkylenový zbytek o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný methylem nebo ethylem a
- R^d a R^e znamenají nezávisle alkylové zbytky o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R^f znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R^g znamená atom vodíku nebo fenyl, popřípadě substituovaný až třemi substituenty ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxykupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku,
- Q znamená atom kyslíku nebo skupinu NH,
- R^h znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R^i je atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, alkoxykarbonyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové části, aryl nebo heteroaryl, nebo
- R^h a R^i společně tvoří alkylenový zbytek o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R^j znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo alkoxykarbonyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové části a
- R^k znamená alkyl nebo alkoxy vždy o 1 až 8 atomech uhlíku, alkoxyalkoxy o 1 až 6 atomech uhlíku v každé části nebo aryl.

Příkladem vhodných, in vivo hydrolyzovatelných esterových skupin mohou být například acyloxyalkylové skupiny jako acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl, alfa-acetoxyethyl, alfa-pivaloyloxyethyl, 1-(cyklohexylkarbonyloxy)prop-1-yl,

(1-aminoethyl)karbonyloxymethyl, dále alkoxykarbonyl oxyalkylové skupiny, jako ethoxykarbonyloxymethyl, alfa-ethoxykarbonyloxyethyl a propoxykarbonyloxyethyl, dále dialkylaminoalkylové skupiny, zejména nižší dialkylaminoalkylové skupiny, jako dimethylaminomethyl, dimethylaminoethyl, diethylaminomethyl nebo diethylaminoethyl, dále 2-(alkoxykarbonyl)-2-alkenylové skupiny, jako 2-(isobutoxykarbonyl)-pent-2-enyl a 2-(ethoxykarbonyl)-but-2-enyl, laktonové skupiny, například ftalidyl a dimethoxyftalidyl a estery, vázané na druhé antibiotikum β -laktamového typu nebo na inhibitor β -laktamázy.

Výhodnou in vivo hydrolyzovatelnou esterovou skupinou je pivaloyloxymethylová skupina.

Další vhodnou farmaceuticky přijatelnou in vivo hydrolyzovatelnou esterovou skupinou, je skupina obecného vzorce



kde R^5 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo fenyl.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli na karboxylové skupině sloučenin obecného vzorce I jsou například soli s kovy, jako je hliník, soli s alkalickými kovy, například soli sodné nebo draselné, s výhodou sodné, soli s kovy alkalických zemin, například soli vápenaté nebo hořečnaté, a také amonné soli, popřípadě substituované, jako jsou

soli s nižšími alkylaminy, například s triethylaminem, s nižšími hydroxyalkylaminy, jako 2-hydroxyethylaminem, bis-(2-hydroxyethyl)aminem nebo tris-(2-hydroxyethyl)aminem, s cykloalkylaminy, například s dicyklohexylaminem nebo s prokainem, dibenzylaminem, N,N-dibenzylethylendiaminem, 1-efenaminem, N-methylmorfolinem, N-ethylpiperidinem, N-benzyl- β -fenethylaminem, dehydroabietylaminem, N,N'-bisdehydroabietylaminem, ethylendiaminem nebo s bazemi pyridinového typu, jako jsou pyridin, kolidin nebo chinolin nebo s dalšími aminy, které jsou obvykle užívány ke tvorbě solí se známými penicilliny a cefalosporiny. Dalšími vhodnými solemi jsou soli lithné a stříbrné. Soli sloučenin obecného vzorce I je možno připravit běžným způsobem.

Ve sloučeninách obecných vzorců I nebo Ia je skupinou X například síra nebo oxidovaná síra, tj. sulfoxidová skupina SO nebo sulfonová skupina SO₂. V případě, že X je sulfoxidová skupina, je zřejmé, že mohou existovat isomery alfa a beta. Oba tyto isomery spadají do oboru vynálezu.

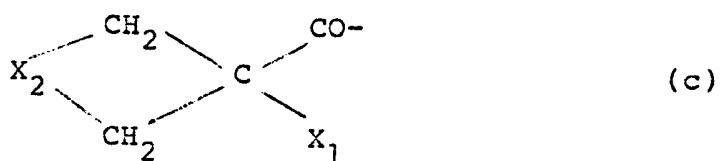
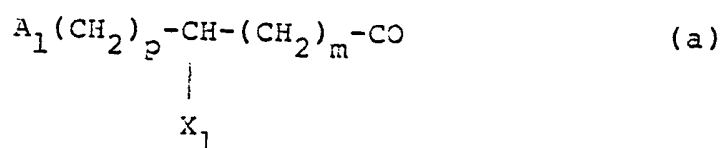
X může znamenat například atom síry, skupiny SO, SO₂, a CH₂. S výhodou znamená X skupinu CH₂.

Výhodným významem pro substituent R¹ je atom vodíku.

Cyklický ether v poloze 3 cefalosporinového jádra je nesubstituovaný nebo může být substituován až třemi substituenty R⁴, které se volí ze skupiny alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, například methyl, alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, například methoxyskupina, alkoxykarbonyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, například methoxykarbonyl, alkoxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v obou částech, například methoxymethyl a alkanoyloxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v obou alkylových skupinách, například acetoxymethyl. S výhodou je etherová skupina v poloze 3 nesubstituovaná.

Výhodným významem pro symbol m je 1. Cyklický ether je s výhodou vázán na cefalosporinové jádro uhlíkovým atomem v kruhu, sousedícím s atomem kyslíku v kruhu.

Vhodnými acylovými skupinami ve významu R^2 jsou následující skupiny a až f:



kde

p znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

m znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

A₁ znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl, cyklohexadienyl, aromatickou skupinu včetně heteroaromatických skupin, jako fenyl, popřípadě substituovaný, thienyl, pyridyl, thiazolylovou skupinu, popřípadě substituovanou, alkylthioskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku nebo alkyloxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,

X₁ znamená atom vodíku nebo atom halogenu, zbytek karboxylové kyseliny, esteru karboxylové kyseliny nebo sulfonové kyseliny, azidoskupiny, tetrazolyl, hydroxyskupiny, acyloxyskupinu, aminoskupinu, ureidoskupinu, acylaminoskupinu, heterocyklickou aminoskupinu, guanidinovou skupinu nebo acylureidoskupinu,

A₂ znamená aromatický zbytek, například fenyl, 2,6-dimethoxyfenyl, 2-alkoxy-1-naftyl, 3-arylisoxazolyl nebo 3-aryl-5-methylisoxazolyl, jako 3-(2-chlor-6-fluorfenyl)-5-methylisoxazol-4-yl, dále substituovaný alkyl nebo substituovaný dithietan,

X₂ znamená -CH₂OCH₂-, -CH₂SCH₂- nebo alkylenovou skupinu,

X₃ znamená atom kyslíku nebo síry,

A₃ znamená arylovou nebo heteroarylovou skupinu, například fenyl, substituovaný fenyl, aminothiazolyl nebo aminothiadiazolyl, v nichž je aminoskupina popřípadě chráněna a

A₄ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, cykloalkylalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylalkyl

o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové i alkoxylové části, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, karboxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, alkynyl o 2 až 6 atomech uhlíku, aryl nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, substituovaný až 3 arylovými skupinami.

Pojem "heteroaryl" znamená heteroaromatický heterocyklický kruh nebo kruhový systém, obvykle obsahující 5 nebo 6 atomů v každém kruhu.

V případě, že R^2 znamená skupinu a), je výhodným významem pro A_1 alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl, cyklohexadienyl, fenyl, substituovaný fenyl, jako hydroxyfenyl, thienyl nebo pyridyl a výhodným významem pro X_1 je atom vodíku nebo halogenu, karboxylová skupina, ester karboxylové skupiny, azidoskupina, tetrazolyl, hydroxyskupina, acyloxyskupina, aminoskupina, popřípadě chráněná, ureidoskupina, guanidinová skupina nebo acylureidoskupina.

V případě, že R^2 znamená skupinu vzorce d), je vhodným významem pro A_2 fenyl, pro X_3 atom kyslíku a $p = 0$.

V případě, že R^2 znamená skupiny vzorce e) nebo f), jsou vhodnými významy pro skupinu A_3 zbytky, které se obvykle užívají v antibakteriálně účinných cefalosporinových derivátech, které obsahují v postranním řetězci, vázaném v poloze 7 cefalosporinového jádra hydroxyiminoskupinu, popřípadě substituovanou nebo vinylovou skupinu, jde tedy zejména o fenyl, thien-2-yl, thien-3-yl, fur-2-yl, fur-3-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, 5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl a 2-aminothiazol-4-yl, přičemž aminoskupina v těchto zbytcích je popřípadě chráněna.

Výhodné skupiny pro A_3 zahrnují fenyl, 2-aminothiazol-4-yl, fur-2-yl, thien-2-yl, 2-(2-chloracetamido)thiazol-4-yl, 2-tritylaminothiazol-4-yl, 5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl a 4-aminopyrimid-2-yl.

Ve sloučeninách obecného vzorce Ia je zvláště výhodným významem pro A_3 2-aminothiazol-4-yl.

Vhodné významy pro skupinu A_4 zahrnují atom vodíku, methyl, ethyl, cyklopropylmethyl, trifenylmethyl, tj. trityl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklo-oktyl, fenyl, karboxymethyl, karboxypropyl a terc.butoxy-karbonylmethyl.

Výhodným významem pro A_4 ve vzorci Ia je zejména methyl a atom vodíku.

Je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu, v nichž R^2 znamená skupinu e) nebo f) mohou existovat ve formě syn a anti, tj. ve formě isomerů E a Z a jejich směsí. Všechny tyto isomery spadají do rozsahu vynálezu.

S výhodou ve sloučeninách obecného vzorce I, v němž R^2 znamená skupinu e), jde o konfiguraci syn, to znamená, že skupina OA_4 je v konfiguraci syn vzhledem k amidové vazbě, nebo jsou tyto sloučeniny o tento isomer obohaceny.

Podobně v případě, že R^2 znamená skupinu vzorce f), je skupina A_4 s výhodou v poloze cis vzhledem k amidové vazbě, v případě, že skupinou f) je 2-aminothiazol-4-yl, je výhodnější konfigurace Z.

Některé sloučeniny podle vynálezu obsahují aminoskupinu, která může být chráněna. Vhodné ochranné skupiny pro aminoskupinu jsou obecně známé a je možno je odstranit za běžných podmínek bez ovlivnění zbytku molekuly.

Příkladem vhodných ochranných skupin na sminoskupině mohou být alkanoyl o 1 až 6 atomech uhlíku, benzoyl, benzyl, popřípadě substituovaný na fenylovém kruhu jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 4

atomech uhlíku, trifluormethyl, atom halogenu nebo nitro-skupina, dále může být ochrannou skupinou na aminoskupině alkoxykarbonyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkoxylové části, benzyloxykarbonyl nebo trityl, popřípadě substituovaný stejně jako benzyl svrchu, dále allyloxykarbonyl, trichlorethoxykarbonyl nebo chloracetyl.

Některé ze sloučenin podle vynálezu mohou krystalizovat nebo mohou být překrystalovány z různých rozpouštědel, například z organických rozpouštědel, v tomto případě se mohou tvořit solváty. Vynález zahrnuje stechiometrické solváty včetně hydrátu a také sloučeniny, které obsahují nejrnějšší množství vody, získané například lyofilizací.

Vzhledem k tomu, že antibiotika podle vynálezu jsou určena pro použití ve farmaceutických prostředcích, je zřejmé, že by měla být získána v podstatě v čistém stavu, například v čistotě alespoň 60 %, s výhodou 75 %, zvláště alespoň 85 % a nejvýhodněji alespoň 95 % hmotnostních. Méně čisté prostředky je možno užít pro přípravu čistších forem, které je pak možno zpracovat na farmaceutické prostředky. Tyto méně čisté prostředky by měly obsahovat alespoň 1 %, s výhodou alespoň 5 % a zvláště 10 až 49 % hmotnostních sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli.

Specifickými sloučeninami obecného vzorce Ia jsou například následující farmaceuticky přijatelné karboxylové kyseliny, jejich soli a in vivo hydrolyzovatelné estery.

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacet-amido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný,

pivaloyloxymethyl (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3 -/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydropyran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydropyran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát,

kyselina (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylová,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-3-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

acetoxamethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino-acetamido/-3-(5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-pent-2-en-amido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

(RS)-1-acetoxyethyl--(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát,

disodná sůl kyseliny (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-karboxymethoxyiminoacetaamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylové,

(6R,7R)-7-/(R)-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

(1S,6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný-1-oxid,

7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylát sodný,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný-1,1-dioxid,

(RS)-1-(propan-2-yl(-oxykarbonyloxyethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(5R,5R)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

(6R,7R)-7-/2-(furan-2-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

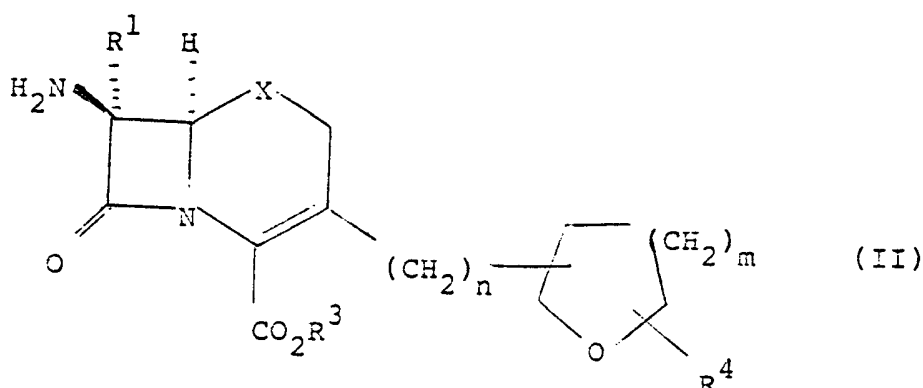
(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-(5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/methyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

2-ethoxykarbonyl-(Z)-but-2-enyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát.

Podstatu vynálezu tvoří rovněž způsob výroby sloučenin obecného vzorce I ve svrchu uvedeném významu. Tento postup spočívá v tom, že se na sloučeninu obecného vzorce II nebo její sůl



kde

R^1 , CO_2R^3 , R^4 , m , n a X mají význam, uvedený ve vzorci I, přičemž jakákoliv reaktivní skupina může být chráněna a aminoskupina je popřípadě substituována skupinou, která nebrání acylaci,

působí N-acylačním derivátem kyseliny obecného vzorce III



kde

R^2 má význam, uvedený v obecném vzorci I, přičemž jakákoliv reaktivní skupina může být chráněna,

načež se v případě potřeby provádí jeden nebo větší počet následujících stupňů

- i) odstraní se jakákoliv ochranná skupina,
- ii) skupina CO_2R^3 se převede na jinou skupinu CO_2R^3 ,
- iii) skupina R^2 se převede na jinou skupinu R^2 ,
- iv) skupina X se převede na jinou skupinu X ,
- v) získaný produkt se převede na svou sůl.

Kyseliny obecného vzorce III je možno připravit známými postupy nebo postupy, analogickými známým postupům.

Vhodné postupy byly popsány například v britských patentových spisech č. 2 107 307 B, 1 536 281 a 1 508 064.

Vhodnými skupinami, které nebrání acylaci a jsou popřípadě přítomny na aminoskupině výchozího materiálu obecného vzorce II zahrnují N-silyl, N-stannyl a N-skupinu s obsahem fosforu, jako trialkylsilylové skupiny, například trimethylsilyl, trialkylcín, například tri-n-butylcín, skupiny obecného vzorce $-P.R^{20}R^{21}$, kde R^{20} znamená alkyl, halogenalkyl, aryl, aralkyl, alkokyskupinu, halogenalkyl, halogenalkokyskupinu, aryloxyskupinu, aralkyloxyskupinu nebo dialkylaminoskupinu, R^{21} má tentýž význam jako R^{20} nebo znamená atom halogenu, nebo tvoří oba substituenty společně kruh, vhodným příkladem skupin s obsahem fosforu mohou být skupiny $-P(OC_2H_5)_2$, $-P(C_2H_5)_2$,



Skupinou, kterou je popřípadě možno zavést na aminoskupinu ve sloučenině obecného vzorce II je trimethylsilyl.

Silylační reakce se s výhodou provádí přímo v reakční směsi před acylační reakcí pomocí silylačního činidla, které nevyžaduje současné přidání baze. Vhodným silylačním činidlem pro toto použití je například N-(trimethylsilyl)acetamid, N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid, N,O-bis-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid, N-methyl-N-trimethylsilylacetamid, N-methyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid, N,N'-bis-(trimethylsilyl)-močovina a N,O-bis-(trimethylsilyl)karbamát. Vhodným silylačním činidlem je N,O-bis-(trimethylsilyl)acetamid.

Silylační reakce se s výhodou provádí v inertním bezvodém organickém rozpouštědle, například dichlormethanu při teplotě místnosti nebo při vyšší teplotě, například v rozmezí 30 až 60, s výhodou 40 až 50 °C.

Svrchu uvedený postup je možno provádět v přítomnosti malého množství, například 0,1 ekvivalentu silylhalogenidu, například trialkylsilylhalogenidu s alkylovou částí o 1 až 6 atomech uhlíku, zvláště trimethylsilylchloridu.

Při svrchu vedeném postupu se užívá reaktivní N-acylační derivát kyseliny obecného vzorce III. Volba reaktivního derivátu samozřejmě ovlivní chemickou povahu substituentu na kyselině.

Vhodnými N-acylačními deriváty jsou halogenidy kyselin, s výhodou chlorid nebo bromid a také symetrické nebo směsné anhydridy. Acylaci je možno uskutečnit v přítomnosti činidla, které váže kyselinu, například terciárního aminu, jako pyridinu nebo dimethylanilinu, molekulového síta, anorganické baze, například uhličitanu vápenatého nebo hydrogenuhličitanu sodného nebo také oxiranu, který váže halogenovodík, uvolněný při acylační reakci. Použitým oxiranem je s výhodou 1,2-alkylenoxid o 1 až 6 atomech uhlíku, jako ethylenoxid nebo propylenoxid. Acylační reakci s použitím halogenidu kyseliny je možno provádět při teplotě -50 až +50, s výhodou -20 až +20 °C ve vodném nebo nevodném prostředí, například ve vodě, acetonu, tetrahydrofuranu, ethylacetátu, dimethylacetamidu, dimethylformamidu, acetonitrilu, dichlormethanu, 1,2-dichlorethanu nebo ve směsi těchto látek. Reakci je také možno provádět v nestálé emulzi s vodou nemísitelného rozpouštědla, jako je například alifatický ester nebo keton, jako methylisobutylketon nebo butylacetát. Acylace působením halogenidu kyseliny nebo anhydridu se obvykle provádí v přítomnosti bazického katalyzátoru, jako pyridinu nebo 2,6-lutidinu.

Halogenidy kyselin je možno připravit tak, že se kyselina obecného vzorce III nebo její sůl nebo její reaktivní derivát uvedou do reakce s halogenačním, například chloračním nebo bromačním činidlem, jako chloridem fosforečným, thionylchloridem, oxalylchloridem nebo fosgenem.

Vhodnými směsnými anhydridy jsou například anhydridy, vytvořené s monoestery karboxylových kyselin, kyselinou trimethyloctovou, thiooctovou, difenyloctovou, benzoovou, s kyselinami s obsahem fosforu, například s kyselinou fosforečnou-fosforitou nebo fosfinovou nebo s alifatickými nebo aromatickými sulfonovými kyselinami, například s kyselinou p-toluen-sulfonovou nebo methansulfonovou.

Jako N-acylační deriváty kyseliny obecného vzorce III je možno použít také azidy kyselin nebo aktivované estery, například estery s 2-merkaptopyridinem, kyanomethanolem, p-nitrofenolem, 2,4-dinitrofenolem, thiofenolem, s halogenfenoly včetně pantachlorfenolu, s monomethoxyfenolem, N-hydroxysukcinimidem, N-hydroxybenzotriazolem nebo 8-hydroxychinolinem nebo s amidy, například s N-acylsacharinem, N-acylthiazolidin-2-thinem nebo N-acylftalimidem nebo také s alkylideniminoesterem, připraveným reakcí kyseliny obecného vzorce III s oximem.

Další reaktivní N-acylační deriváty kyseliny obecného vzorce III zahrnují reaktivní meziprodukty, vytvořené přímo v reakční směsi reakcí s kondenzačním činidlem, například karbodiimidem, jako N,N'-diethyl-, dipropyl- nebo diisopropylkarbodiimidem, N,N'-dicyklohexylkarbodiimidem nebo N-ethyl-N'-3-(dimethylamino)propylkarbodiimidu, nebo vhodnou karbonylovou sloučeninou, jako je N,N'-karbonyldiimidazol nebo N,N'-karbonylditriazol, nebo s isoxazoliniovou solí, jako N-ethyl-5-fenylisoxazolinium-3-sulfonátem nebo N-terc.butyl-5-methylisoxazoliniumchloristanem, nebo s N-alkoxykarbonyl-2-alkoxy-1,2-dihydrochinolinem, například

N-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolinem. Další kondenzační činidla zahrnují Lewisovy kyseliny, například BBr_3 - C_6H_6 nebo činidla na bázi kyseliny fosforečné, jako diethylfosforylkyanid. Kondenzační reakce se s výhodou provádí v organickém reakčním prostředí, například v methylenchloridu, dimethylformamidu, acetonitrilu, alkoholu, benzenu, dioxanu nebo tetrahydrofuranu.

Dalším postupem, kterým je možno získat N-acylační derivát kyseliny obecného vzorce III je postup, při němž se na kyselinu vzorce III působí roztokem nebo suspenzí, předem připravenou přidáním karbonylhalogenidu, s výhodou oxalylchloridu nebo fosforylhalogenidu, například oxychloridu fosforečného k halogenovanému uhlovodíkovému rozpouštědлу, například dichlormethanu, obsahujícímu nižší terciární acylamid, s výhodou N,N-dimethylformamid. Takto získaný N-acylační derivát kyseliny obecného vzorce III je pak možno uvést do reakce se sloučeninou obecného vzorce II. Acylační reakci je s výhodou možno provádět při teplotě -40 až $+30^\circ\text{C}$, popřípadě v přítomnosti činidla, které váže kyselinu, například pyridinu. Je možno přidat také katalyzátor, například 4-dimethylaminopyridin. Výhodným rozpouštědlem pro uvedenou acylační reakci je dichlormethan.

Případný redukční stupeň, případná přeměna skupiny R^2 na jinou skupinu R^2 , skupiny CO_2R^3 na jinou skupinu CO_2R^3 a X na jinou skupinu X a případná tvorba soli se provádí známým způsobem, běžně prováděným v chemii cefalosporinových a penicillinových sloučenin.

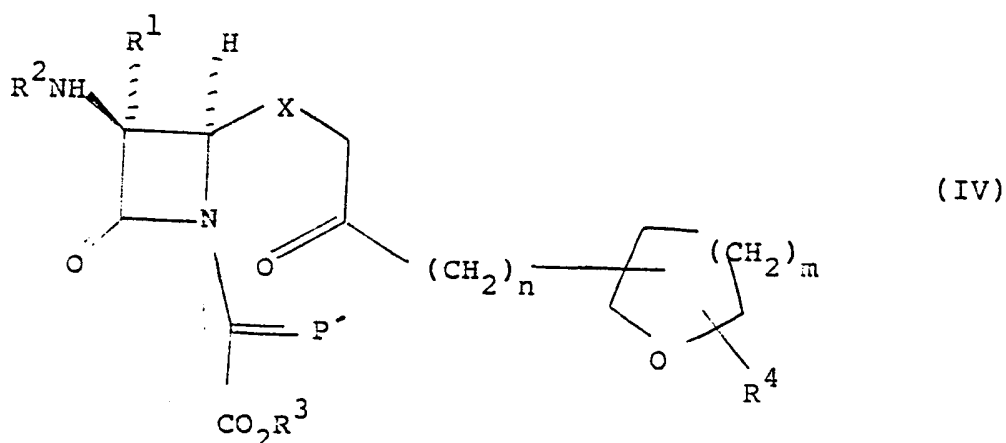
Například v případě, že X znamená atom síry nebo skupinu SO nebo SO_2 , je možno tuto skupinu převést na jinou skupinu ve významu X běžnou oxidací nebo redukcí, tak jak byly pro cefalosporiny a penicilliny popsány například v evropském patentovém spisu č. 114 752. Například sulfoxidy,

v nichž X znamená skupinu SO, je možno připravit z odpovídajícího sulfidu, v němž X znamená atom síry, oxidací vhodným oxidačním činidlem, například organickou perkyselinou, jako kyselinou m-chlorperbenzoovou.

Redukční stupeň se provádí postupy, známými v chemii β -laktamů, například při použití chloridu fosforitého v dimethylformamidu.

V popsaných postupech i v postupech, které budou popsány, může být zapotřebí odstranit ochranné skupiny. Toto odstranění je možno provést jakýmkoliv vhodným známým způsobem tak, aby byl snížen výskyt nežádoucích vedlejších reakcí na minimum. Oddělení nežádoucích produktů je možno provést běžnými postupy.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit také tak, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV



kde

X, R^1 , R^2 , R^4 , m, n a CO_2R^3 mají svrchu uvedený význam a P' znamená zbytek, obsahující fosfor,

načež se popřípadě provede jeden nebo větší počet následujících stupňů:

- i) odstraní se jakákoliv ochranná skupina,
- ii) skupina CO_2R^3 se převede na jinou skupinu CO_2R^3 ,
- iii) skupina R^2 se převede na jinou skupinu R^2 ,
- iv) skupina X se převede na jinou skupinu X,
- v) produkt se převede na svou sůl.

Cyklizační reakce je intramolekulární reakce Wittigova typu a typicky se provádí zahřátím sloučeniny obecného vzorce IV v organickém rozpouštědle, popřípadě v přítomnosti vhodné kyseliny, například kyseliny benzoové.

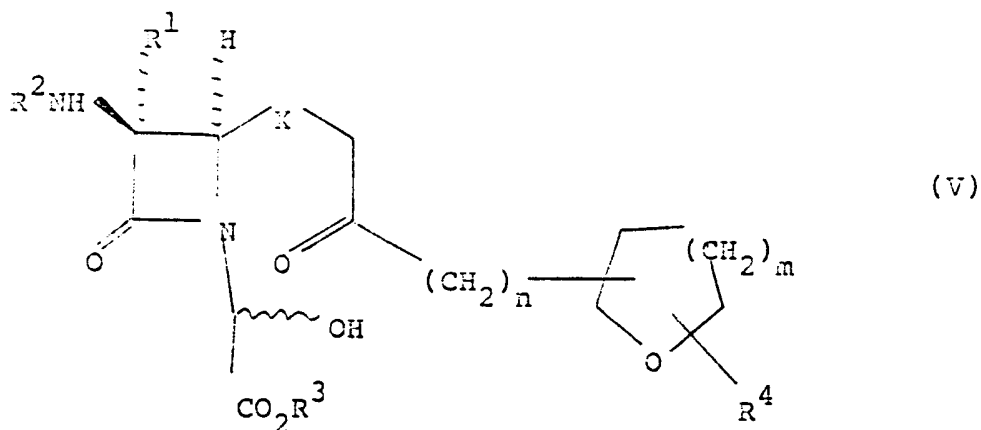
Zbytek P' s obsahem fosforu je typicky trialkylfosforanylidenový zbytek, obsahující v alkylové části například 1 až 6 atomů uhlíku, jde tedy například o tri-n-butylfosforanylidenový zbytek, použít je možno také triarylfosforanylidenový zbytek, například trifenylfosforanylidenový zbytek.

V případě, že R^2 ve sloučenině obecného vzorce I má být odlišné od významu R^2 ve sloučenině obecného vzorce IV, je možno přeměnu provést přes sloučeninu obecného vzorce II, která obsahuje aminoskupinu v poloze 7 cefalosporinového jádra.

Postranní řetězec ve významu R^2 je možno odstranit Delftovým postupem, běžně užívaným v chemii β -laktamových sloučenin. Vhodné reakční podmínky zahrnují působení chloridem fosforečným a N-methylmorfolinem při snížené teplotě.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou nové a rovněž tvoří součást podstaty vynálezu.

Sloučeninu obecného vzorce IV je možno připravit ze sloučeniny obecného vzorce V

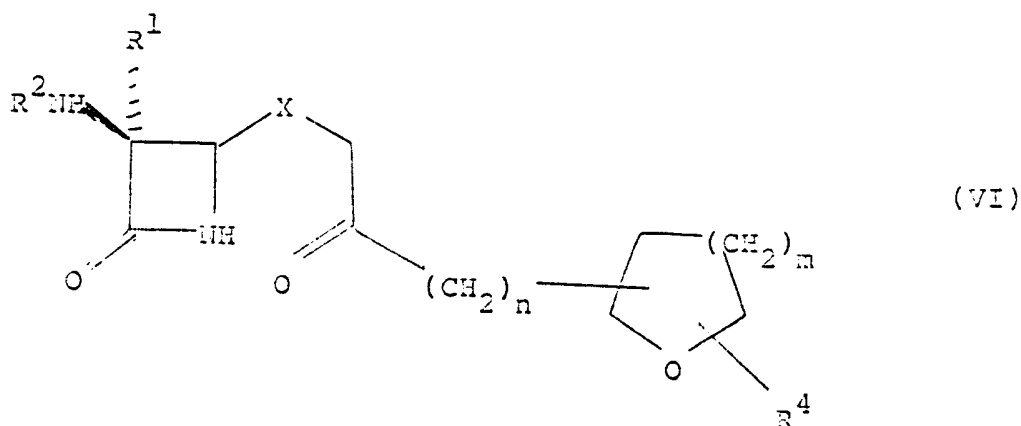


kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam,

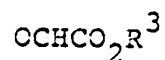
reakcí s halogenačním činidlem, s výhodou chloračním činidlem, například thionylchloridem, čímž dojde k náhradě hydroxylové skupiny ve vzorci V atomem halogenu, s výhodou chlo-ru, reakce se typicky provádí při snížené teplotě v inertním rozpouštědle, například tetrahydrofuranu za přítomnosti baze, typicky pyridinového derivátu, jako 2,6-lutidinu.

Tvorbu fosforanu je možno uskutečnit tak, že se na halogenovaný meziprodukt působí vhodným fosfinovým derivátem, například tri-n-butylfosfinem nebo trifenylfosfinem, s výhodou při teplotě místnosti v inertním rozpouštědle, například dioxanu.

Sloučeninu obecného vzorce V je možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce VI

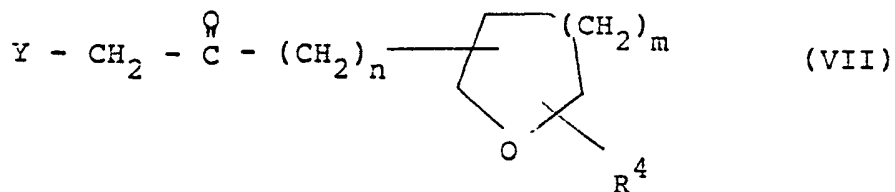


kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam,
s esterem glykolové kyseliny obecného vzorce



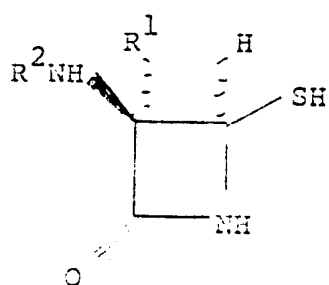
kde R^3 má svrchu uvedený význam,
za přítomnosti triethylaminu.

V typické přípravě sloučeniny obecného vzorce VI,
v němž X znamená atom síry se postupuje tak, že se uvede
do reakce sloučenina obecného vzorce VII



kde

Y je snadno odštěpitelná skupina a
 R^4 , m a n mají svrchu uvedený význam,
se sloučeninou obecného vzorce VIII

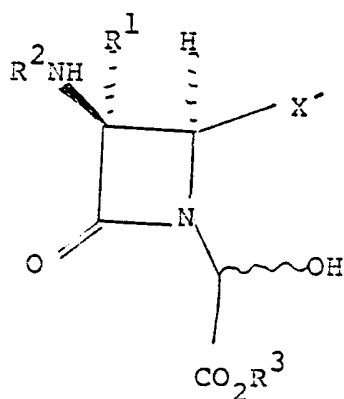


(VIII)

kde R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam.

Vhodnou odštěpitelnou skupinou ve významu Y je atom halogenu, například chloru. Reakci je možno provádět při teplotě místnosti v inertním rozpouštědle, například v acetonu nebo v dimethylformamidu za přítomnosti báze, například uhličitanu draselného.

Sloučeninu obecného vzorce V je také možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IX



(IX)

kde R^1 , R^2 a CO_2R^3 mají svrchu uvedený význam a

X' je prekursor skupiny X,

se sloučeninou obecného vzorce VII ve svrchu uvedeném významu.

Při typické přípravě sloučeniny obecného vzorce V, v němž X znamená atom síry, Y znamená odštěpitelnou skupinu ve sloučenině vzorce VII se tato skupina ve významu

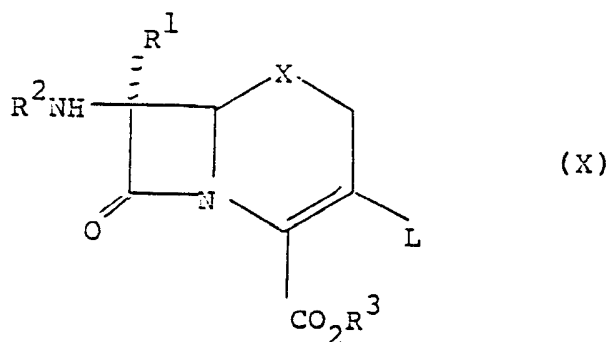
atomu halogenu, například chloru nebo bromu nahradí merkaptoskupinou X' ve sloučenině obecného vzorce IX. Reakci je možno provádět při teplotě místnosti v inertním rozpouštědle, například acetonu za přidání base, například uhličitanu draselného před zpracováním směsi.

Azetidin-2-onové sloučeniny obecných vzorců VIII a IX je možno připravit známým způsobem, zejména běžnými postupy, obvykle užívanými v chemii β -laktamových sloučenin. Například sloučeninu obecného vzorce VIII je možno připravit způsobem podle publikace Osborne N. F. a další, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 146, 1980.

Sloučeninu obecného vzorce IX, v němž X' znamená merkaptoskupinu, je možno připravit otevřením kruhu ve 4-thia-2,6-diazabicyko[3,2,0]hept-2-en-7-onovém derivátu způsobem podle publikace Masyuki Narisada a další, Tetrahedron Lett., 1755, 1978.

Sloučeniny obecného vzorce VII jsou známy nebo je možno je připravit běžnými postupy. Například je možno sloučeniny obecného vzorce VII, v nichž Y znamená atom chloru nebo bromu připravit z odpovídajících karboxylových kyselin, v nichž Y znamená karboxylovou skupinu přes chlorid kyseliny s následným působením diazomethanu a reakcí výsledné diazosloučeniny s chlorovodíkem nebo bromovodíkem.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit také přímo náhradou odštěpitelné skupiny v poloze 3 ve sloučenině obecného vzorce X

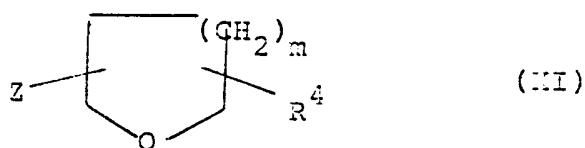


kde

R^1 , R^2 , CO_2R^3 a X mají svrchu uvedený význam a

L znamená snadno odštěpitelnou skupinu, například zbytek mesylátu, triflátu nebo fluorsulfonátu,

Se sloučeninou obecného vzorce XI



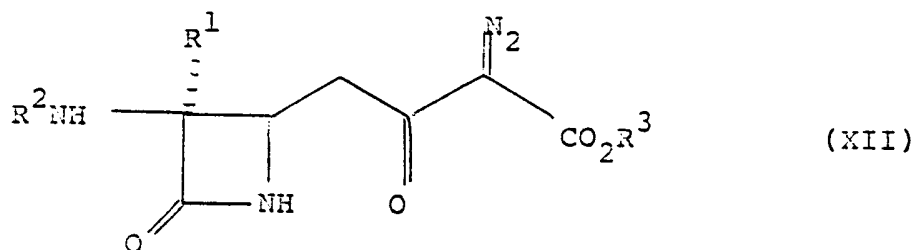
kde

Z je organická skupina, obsahující měďnatý ion a

R^4 a m mají svrchu uvedený význam.

Sloučeninu s odštěpitelnou skupinou L v poloze 3, v níž X znamená atom síry je možno připravit způsobem podle publikace Farina V. a další, J. Org. Chem., 54, 4962, 1989.

Sloučeninu s odštěpitelnou skupinou L v poloze 3, v níž X znamená methylenovou skupinu je možno připravit reakcí, již se zavede kabenoidová skupina v přítomnosti přechodného kovu jako katalyzátoru do diazodikarboxylové sloučeniny obecného vzorce XII



kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam, s následnou reakcí s příslušným anhydridem, například anhydridem kyseliny octové. Sloučeniny obecného vzorce XII je možno připravit podle publikace Bodurow C. a Carr M.A., Tetrahedron Lett., 30, 4801, 1939.

Je třeba uvést, že v jednotlivých stupních přípravy sloučeniny podle vynálezu je možno jako meziprodukty použít delta²-cefemové sloučeniny. Při následné isomeraci postupy, známými v chemii cefalosporinů se pak získají požadované delta³-cefemy podle vynálezu.

Podstatu vynálezu tvoří rovněž farmaceutické prostředky, které jako svou účinnou složku obsahují sloučeninu obecného vzorce Ia, nebo sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska nebo in vivo hydrolyzovatelný ester těchto látek a nosič, přijatelný z farmaceutického hlediska. Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou mít formu, vhodnou pro perorální, místní nebo parenterální použití a jsou určeny pro léčení bakteriálních infekcí u ssavců včetně člověka.

Sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovat obvyklým způsobem na prostředky pro podání v lidském nebo veterinárním lékařství stejně jako jiná antibiotika.

Farmaceutické prostředky mohou tedy být určeny pro podání jakoukoliv cestou, například perorálně, místně nebo parenterálně, s výhodou perorálně. Prostředky mohou mít formu tablet, kapslí, prášků, granul, tablet, určených k rozpouštění pod jazykem, krémů nebo kapalných prostředků, například pro perorální podání nebo sterilních roztoků nebo suspenzí pro parenterální podání.

Prostředky pro místní podání mohou být například ve formě mazání, krémů nebo suspenzí, suspenzí pro podání do

očí nebo očních a ušních kapek, impregnovaných obvazů a také aerosolů, všechny tyto prostředky mohou obsahovat běžné přísady, jako konzervační prostředky, rozpouštědla ke snadnějšímu průniku účinné látky a změkčovačla v mazáních a krémech.

Prostředky mohou obsahovat běžné nosiče, například masťové základy pro krémy nebo mazání a ethanol nebo olejalkohol v případě suspenzí. Tyto nosiče mohou tvořit 1 až 98 % hmotnostních prostředku, obvykle až 80 hmotnostních prostředku.

Tablety a kapsle pro perorální podání mohou obsahovat dávku pro jednotlivé podání a obvyklé pomocné látky, jako jsou pojiva, například sirup, akaciovou kryž, želatinu, sorbitol, tragakantovou pryž nebo polyvinylpyrrolidon, plniva, například laktosu, sacharosu, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, kluzné látky pro tabletování, například stearan hořečnatý, mastek, polyethylen-glykol nebo oxid křemičitý, látky, napomáhající rozpadu, například bramborový škrob nebo smáčedla, jako laurylsíran-sodný. Tablety je možno povlékat známými postupy. Kapalně prostředky pro perorální podání mohou mít například formu suspenze ve vodě nebo v oleji, formu roztoků, emulzí, sirupů nebo elixírů, nebo mohou mít formu suchého produktu pro rekonstituci ve vodě nebo v jiném vhodném nosném prostředí těsně před použitím. Také tyto kapalně prostředky mohou obsahovat běžné přísady, například činidla, napomáhající vzniku suspenze, jako sorbitol, methylcelulosu, glukosový sirup, želatinu, hydroxyethylcelulosu, karboxymethylcelulosu, gel stearanu hořečnatého nebo hydrogenované požitelné tuky, emulgační činidla, například lecithin, sorbitan monooleát nebo akaciovou pryž, nevodná nosná prostředí včetně požitelných olejů, jako mandlový olej, estery, jako estery s glycerolem, propylenglykolem nebo ethylalkoholem, kon-

zervační činidla, například methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselinu sorbovou a popřípadě běžné chuťové látky nebo barviva.

Čípky budou obsahovat běžné základy pro výrobu čípků, například kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Pro parenterální podání se připravují prostředky, obsahující jednotlivé dávky při použití účinné látky a sterilního nosného prostředí, kterým je s výhodou voda. Účinnou látku je možno v závislosti na nosném prostředí a použité koncentraci uvést buď do suspenze nebo do roztoku v nosném prostředí. Při výrobě roztoků je možno účinnou látku rozpustit ve vodě pro injekční podání a sterilizovat roztok filtrací před plněním do vhodné lahvičky nebo ampule s následným zatavením.

Nosné prostředí může s výhodou obsahovat pomocné látky, například místní anestetika, konzervační prostředky a pufry. Aby bylo možno zvýšit stálost prostředku, je možno jej po naplnění do lahvičky zmrazit a pak vodu odstranit ve vakuu. Suchý lyofilizovaný prášek se pak pevně uzavře a k lahvičce s jeho obsahem je pak možno dodávat také ampuli s vodou pro injekční podání pro rekonstituci těsně před podáním. Suspenze pro parenterální podání se připravují v podstatě stejným způsobem až na to, že sloučenina se nerozpustí, nýbrž se uvede v nosném prostředí do suspenze a sterilizaci není možno provést filtrací. Prostředek je možno sterilizovat tak, že se účinná látka vystaví působení ethylenoxidu před uvedením do suspenze ve sterilním nosném prostředí. S výhodou se do prostředku přidává smáčedlo k usnadnění rovnoměrné distribuce sloučeniny.

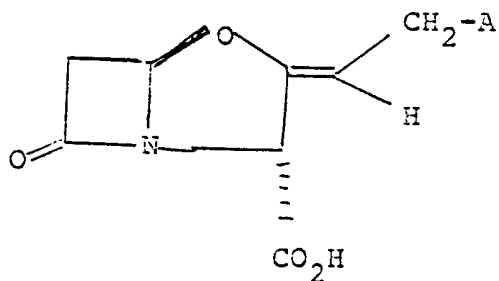
Farmaceutický prostředek může obsahovat 0,1 a vyšší množství, s výhodou 10 až 60 % hmotnostních účinné látky,

v případě, že prostředek obsahuje jednotlivou dávku, je tato dávka s výhodou 50 až 500 mg účinné složky. Dávka pro dospělého člověka se s výhodou pohybuje v rozmezí 100 až 3000 mg denně, například 1500 mg denně v závislosti na způsobu podání a na častosti podání. Uvedená dávka odpovídá dávce 1,5 až 50 mg /kg denně, s výhodou se podává účinná látka v rozmezí 5 až 20 mg/kg denně.

V případě, že se sloučenina obecného vzorce Ia nebo její z farmaceutického hlediska přijatelná sůl nebo in vivo hydrolyzovaný ester podávají ve svrchu uvedeném rozmezí dávek, nedochází k žádným nežádoucím vedlejším nebo toxickým účinkům.

Sloučeniny obecného vzorce Ia mohou být jedinou účinnou látkou ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu nebo je možno je užít v kombinaci s jiným antibiotikem nebo s inhibitorem β -laktamázy.

S výhodou obsahují prostředky podle vynálezu ještě sloučeninu obecného vzorce XIII nebo její z farmaceutického hlediska přijatelnou sůl nebo ester.



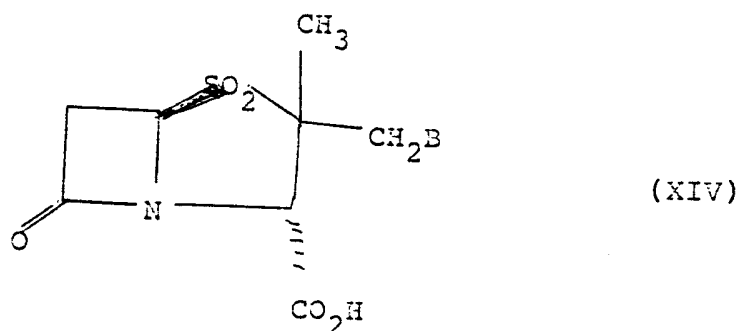
(XIII)

kde

A znamená hydroxyskupinu, substituovanou hydroxyskupinu, thiol, substituovaný thiol, aminoskupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma uhlovodíkovými zbytky nebo mono- nebo diacylaminoskupinu, popřípadě substituovanou triazolylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou tetrazolylovou skupinu,

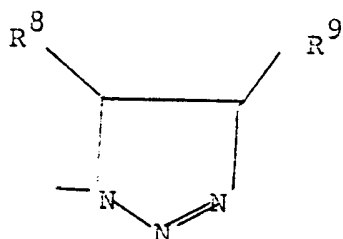
tyto sloučeniny byly popsány v evropském patentovém spisu č. 53 893.

Další výhodný farmaceutický prostředek podle vynálezu bude obsahovat sloučeninu obecného vzorce Ia nebo její z farmaceutického hlediska přijatelnou sůl nebo in vivo hydrolyzovatelný ester spolu se sloučeninou obecného vzorce XIV nebo její z farmaceutického hlediska přijatelnou solí nebo in vivo hydrolyzovatelným esterem



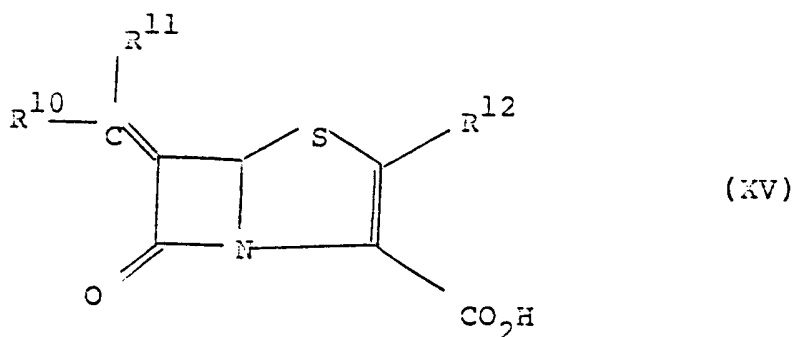
kde

B znamená atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu obecného vzorce



kde R^8 a R^9 , stejné nebo různé znamenají atom vodíku, alkoxy-
karbonyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové
části nebo karboxylovou skupinu,
jakož i farmaceuticky přijatelné soli této skupiny.

Dalšími vhodnými inhibitory β -laktamázy jsou 6-alky-
liidenpenemové sloučeniny obecného vzorce KV



kde

R^{10} a R^{11} , stejné nebo různé znamenají atom vodíku, zbytek
uhlovodíku o 1 až 10 atomech uhlíku nebo heterocyklic-
kou skupinu, popřípadě substituovanou funkční skupinou,
 R^{12} znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce R^{13} nebo $-SR^{13}$,
kde R^{13} znamená uhlovodíkový zbytek o 1 až 10 atomech
uhlíku, popřípadě substituovaný, nebo heterocyklickou
skupinu,

jakož i z farmaceutického hlediska přijatelné soli těchto
sloučenin nebo jejich in vivo hydrolyzovatelné estery, tak
jak byly popsány v EP- 41 768.

Další vhodné inhibitory β -laktamázy zahrnují kyseli-
nu 6B-brompenicilanovou a její z farmaceutického hlediska
přijatelné soli a in vivo hydrolyzovatelné estery a dále
kyselinu 6B-jodpenicilanovou a její z farmaceutického

hlediska přijatelnou soli a in vivo hydrolyzovatelné estery, tak jak byly popsány například v evropských patentových spisích č. 41 763 a 154 132 (oba Beecham Group).

Ty farmaceutické prostředky podle vynálezu, které obsahují inhibiční množství některého z inhibitorů β-laktamázy je možno získat obvyklým způsobem při použití zařízení a postupů, které jsou v oboru známé.

Antibiotické deriváty podle vynálezu jsou účinné proti široké škále mikroorganismů, a to jak gram-negativních mikroorganismů, například *E. coli*, tak gram-positivních mikroorganismů, jako je *S. aureus*.

V následujících příkladech je popsána výroba sloučenin podle vynálezu a výroba meziproductů pro přípravu těchto sloučenin. Biologické údaje, které následují, uvádějí účinnost sloučenin podle vynálezu ve formě hodnot MIC, tj. minimálních inhibičních koncentrací proti kmeni *E. coli*, NCTC 10418 a proti *S. aureus* Oxford.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(5R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino-acetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

a) (RS)-2-chloracetyltetrahydrofuran

5,2 ml, 60 mmol oxalylchloridu a jedna kapka dimethylformamidu DMF se přidají k 4,64 g, 40 mmol kyseliny (RS)-2-tetrahydropyrosilizové, popsané v publikaci W. E. Kaufmann a R. Adams, J. Amer. Chem. Soc., 1923, 45, 3029 ve 25 ml dichlormethanu. Směs se jednu hodinu míchá, pak se odpaří ve vakuu, přidá se dichlormethan a směs se znovu odpaří, čímž se získá 2-tetrahydrofuroylchlorid, $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 1795 \text{ cm}^{-1}$. 25 ml 2-tetrahydrofuroylchloridu v etheru a 10 ml dichlormethanu se po kapkách přidá k roztoku 80 mmol diazomethanu ve 150 ml etheru, chlazenému v ledové lázni. Reakční směs se 1/4 hodiny míchá, pak se nechá roztokem procházet 2 minuty proud chlorovodíku, pak se roztok míchá ještě 1/4 hodiny, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší, odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 5, 7,5 a 10% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 41 % získá 2,46 g produktu.

Hmotové spektrum: $M^+ = 148,0279$. pro $\text{C}_6\text{H}_9\text{ClO}_2$, vypočteno 148,0291.

IR- spektrum: $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1739, 1395, 1071 a 936 cm^{-1} .

NMR-spektrum: (CDCl_3 , 250 MHz): 1,8 - 2,4 (4H, m) a 3,9 - 4,6 (5H, m).

- b) (3R,4R)-3-fenoxycetamido-4-/(RS)-tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-on

2,46 g, 16,5 mmol (RS)-2-chloracetyltetrahydrofuranu, 4,157 g, 16,5 mmol (3R,4R)-4-merkpto-3-fenoxycetamidoazetidin-2-onu a 2,227 g, 16,5 mmol uhličitanu draselného v 10 ml DMF se míchá 2 hodiny, pak se směs zředí ethylacetátem, dvakrát se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší, odpaří a podrobí rychlé chromatografii při použití 40, 30, 20, 10 a 0 % hexanu v ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 59 % získá 3,547 g výsledného produktu ve formě pěny.

IR-spektrum $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3405, 1785, 1693, 1520, 1496 a 1240 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,9 - 2,3 (4H, m), 3,42 a 3,62 (3,46 a 3,56 (společně 2H, 2 ABq, $J = 15,8 \text{ Hz}$, $15,4 \text{ Hz}$), 3,85 - 4,0 (2H, m), 4,4 - 4,5 (1H, m), 4,58 (2H, s), 5,01, 5,04 (společně 1H, 2d, $J = 4,7 \text{ Hz}$), 5,59 (1H, dd, $J = 8,8$, $4,5 \text{ Hz}$), 6,62, 6,68 (společně 1H, 2s), 6,9 - 7,4 (5H, m), a 7,45, 7,47 (společně 1H, 2d, $J = 8,8 \text{ Hz}$).

Hmotové spektrum: $M^+ = 364$.

- c) terc.butyl-(RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-3-fenoxycetamido-4-/(RS)-tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-azetidin-2-on-1-yl/acetát

0,5M terc.butylhydroxylátu ve 20 ml, 1,2-dichlorethanu a 140 mikrolitrů, 1 mmol triethylaminu se přidá k roztoku 3,547 g, 9,7 mmol (3R,4R)-fenoxycetamido-4-/(RS)-tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-onu v 10 ml 1,2-dichlorethanu. Směs se 1 hodinu míchá, odpaří ve vakuu a odparek se podrobí rychlé chromatografii při použití 50, 60, 70% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 76 % získá 3,663 g produktu.

IR-spektrum $\lambda_{\max}$ v methylenchloridu: 3471, 3407, 1782, 1736, 1692, 1521, 1290, 1154 a 1083 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,53 (9H, s), 1,85 - 2,25 (4H, m), 3,4 - 3,7 (2H, m), 3,8 - 4,0 (2H, m), 4,3 - 4,45 (1H, m), 4,57 (2H, s), 5,07, 5,09, 5,16, 5,18 (společně 1H, 4d, $J = 4,8$ Hz), 5,25 - 5,45 (1H, m), 4,53, 5,53 (společně 1H, 2dd, $J = 4,8, 8,3$ Hz), 6,9 - 7,4 (5H, m), 7,41 - 7,56 (společně 1H, 2d, $J = 8,7$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 495$.

d) terc.butyl-2-/(3R,4R)-3-fenoxyacetamido-4-/(RS)-
tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-
-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidenacetát

0,81 ml, 11,1 mmol thionylchloridu v 5 ml THF se po kapkách přidá 3,663 g, 7,4 mmol hydroxysloučeniny a 1,29 ml, 11,1 mmol 2,6-lutidinu v 15 ml THF při teplotě -20°C . Směs se 1/5 hodiny míchá, pak se zfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se toluen a směs se znovu odpaří, čímž se získá 4,222 g terc.butyl-(RS)-2-chlor-2-/(3R,4R)-3-fenoxyacetamido-4-/(RS)-tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl/acetátu ve formě pěny.

K surovému chlorovanému derivátu v 10 ml dioxanu se přidá 4,06 ml, 16,3 mmol tri-n-butylfosfinu, roztok se míchá 3/4 hodiny, zředí se ethylacetátem, promyje zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, odpaří a odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, eluce se provádí 30, 40, 50, 60, 70 a 80% ethylacetátem v hexanu, čímž se ve výtěžku 76 % získá 3,827 g produktu ve formě pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu: 3417, 1764, 1731, 1690, 1628, 1523, 1171 a 1082 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 679$.

- e) CC(C)(C)CNC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 3,827 g. fosforanu a 20 mg kyseliny benzoové v 75 ml toluenu se promyje argonem a pak se zahřívá pod argonem 6 hodin na 130 °C na olejové lázni. Pak se roztok nechá zchladnout a podrobí se rychlé chromatografii na silikagelu při eluci 30% ethylacetátem v hexanu, čímž se ve výtěžku 87 % získá 2,267 g produktu ve formě pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3406, 1785, 1697, 1519, 1155 a 1054 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,53, 1,54 (společně 9H, 2s), 1,5 - 2,5 (4H, m), 3,29 a 3,61, 3,39 a 3,56 (společně 2H, 2ABq, $J = 18,6, 18,0 \text{ Hz}$), 3,8 - 4,0 (2H, m), 4,57 (2H, s), 4,9 - 5,0, 5,05 - 5,2 (společně 1H, 2m), 5,01, 5,02 (společně 1H, 2d, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 5,84, 5,91 (společně 1H, 2dd, $J = 4,8, 9,4 \text{ Hz}$) a 6,9 - 7,4 (6H, m).

Hmotové spektrum + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 483$.

- f) CC(C)(C)CNC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1-7-amino-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylát

1,538 g, 7,5 mmol chloridu fosforečného ve 39 ml dichlormethanu se přidá k roztoku 2,267 g, 4,9 mmol CC(C)(C)CNC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1-3-em-4-karboxylátu a 1,1 ml 10 mmol N-methylmorfolinu ve 20 ml dichlormethanu při teplotě -25 °C. Reakční směs se míchá při teplotě $-10 \pm 5 \text{ °C}$ celkem 3/4 hodiny, pak se na jednou přidá 10 ml methanolu, směs se míchá ještě 3/4 hodiny, přidá se 20 ml vody a směs se 1 hodinu energicky míchá. Pak se dichlormethan odpaří ve vakuu, vodný podíl se promyje etherem, pak se pH upraví na 7 hydroxidem amonným za přítomnosti ethylacetátu, směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem,

extrakty se spojí, vysuší, odpaří a odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, k eluci se užije 30, 40 a 50% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 27 % získá 0,431 g mobilnějšího (S)-diastereoisomeru výsledného produktu.

Hmotové spektrum pro $C_{15}H_{22}N_2O_4S$

vypočteno M 326,1300, nalezeno M^+ : 326,1299.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1777, 1716, 1158 a 1052 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz): 1,52 (9H, s), 1,55 - 1,8 (1H, m), 1,85 - 2,05 (4H, m), 2,3 - 2,45 (1H, m), 3,30 a 3,59 (2H, ABq, $J = 18,4$ Hz), 3,8 - 4,0 (2H, m), 4,75 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), a 4,9 - 5,0 (2H, m).

Další elucí 60% ethylacetátem v hexanu se ve výtěžku 33 % získá 0,533 g polárnějšího (R)-diastereoisomeru výsledného produktu.

Hmotové spektrum pro $C_{15}H_{22}N_2O_4S$

vypočteno: M 326,1300, nalezeno: M^+ 326,1299,

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1776, 1721, 1158 a 1052 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz): 1,41 (2H, bs), 1,54 (9H, s), 1,6 - 1,85 (1H, m), 1,9 - 2,05 (2H, m), 2,05 - 2,2 (1H, m), 3,40 a 3,55 (2H, ABq, $J = 17,8$ Hz), 3,8 - 4,0 (2H, m), 4,67 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,93 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,0 - 5,15 (1H, m).

g) terc.butyl-(6R,7R)-7-/2-(Z)-methoxyimino-2-(2-trityl-aminothiazol-4-yl)acetamido/-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylát

141 mikrolitrů, 1,8 mmol mesylchloridu se přidá k roztoku 0,744 g, 1,65 mmol hydrochloridu kyseliny 2-(Z)-

-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)octové a 576 mikrolitrů, 3,3 mmol N,N-diisopropylethylaminu v 5 ml DMF při -40°C . Reakční směs se míchá půl hodiny při teplotě $-30 \pm 10^{\circ}\text{C}$ a pak se přidá 0,431 g, 1,3 mmol mobilnějšího diastereoisomeru terc.butyl-(6R,7R)-7-amino-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylátu v 5 ml dimethylformamidu a pak ještě 147 mikrolitrů, 1,3 mmol pyridinu. Směs se 1 hodinu míchá bez dalšího chlazení, pak se zředí ethylacetátem, dvakrát se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší, odpaří a podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, k eluci se užije 30, 35 a 40% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 84 % získá 0,83 g produktu ve formě pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3396, 3277, 1782, 1732, 1683, 1526, 1248, 1156 a 1051 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CD_3SO , 250 MHz): 1,47 (9H, s), 1,55 - 1,75 (1H, m), 1,8 - 2,0 (2H, m), 2,05 - 2,2 (1H, m), 3,44 a 3,50 (2H, ABq, $J = 18,3\text{ Hz}$), 3,65 - 3,95 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,6 - 4,7 (1H, m), 5,14 (1H, d, $J = 4,8\text{ Hz}$), 5,66 (1H, dd, $J = 4,8, 7,9\text{ Hz}$), 6,70 (1H, s), 7,2 - 7,4 (15H, m), 8,88 (1H, s) a 9,54 (1H, d, $J = 7,9\text{ Hz}$).

Hmotové spektrum +ve ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 7741$.

h) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát sodný

0,832 g, 1,1 mol jednoho diastereoisomeru terc.butyl-(6R,7R)-7-/2-(2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido/-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylátu v 11 ml, 0,1 M kyseliny chlorovodíkové v 90% kyselině mravenčí se nechá 1 hodinu stát, pak se přidá 200 mikrolitrů koncentrované kyseliny chlorovodíkové, směs se nechá stát ještě 1,5 hodiny a pak se odpaří do sucha ve vakuu. Odparek

se rozpustí v přibližně 5 ml vody, pH se upraví na 6,5 přidáním 1M roztoku hydroxidu sodného a roztok se chromatografuje na HP20SS, eluce se provádí 0, 1, 2 a 3% THF ve vodě. Frakce, které obsahují produkt při analýze HPLC se spojí, odpaří a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 52 % získá 271 mg produktu jako směs diastereomeru.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1762, 1669, 1603, 1530 a 1039 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CD_3)₂SO, 250 MHz): 1,4 - 2,05 (4H, m), 3,19 a 3,36 , 3,26 a 3,83 (společně 2H, 2ABq, J = 17,5, 16,8 Hz), 3,55 - 3,85 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,85 - 4,94, 5,15 - 5,25 (společně 2H, 2m), 4,96, 4,97 (společně 1H, 2d, J = 4,7 Hz), 5,49, 5,53 (společně 1H, 2dd, J = 4,7, 7,9 Hz), 6,74, 6,75 (společně 1H, 2s), 7,24 (2H, s), 8,49, 9,52 (společně 1H, 2d, J = 7,9 Hz).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 476$, $\text{MNa}^+ = 498$.

Tutéž směs diastereoisomerů je možno získat tak, že se postup provádí při použití druhého diastereoisomeru, izolovaného ve stupni f).

Příklad 2

Pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

0,15 g pivaloyloxymethylbromidu a 0,15 g jodidu sodného v 1 ml acetonu se půl hodiny míchá, pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří, čímž se získá jodid. Tento jodid se v 0,5 ml toluenu přidá k roztoku 0,191 g (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(R,S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu sodného v 1 ml N-methylpyrrolidonu a směs se půl hodiny míchá.

Pak se reakční směs zředí ethylacetátem, dvakrát se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší, odpaří a odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, k eluci se užije 80% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 57 % získá 130 mg produktu.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3478, 3391, 1787, 1752, 1685, 1125, 1098 a 1052 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,23 (9H, s), 1,6 - 2,5 (4H, m), 3,37 a 3,66, 3,43 a 3,62 (společně 2H, 2ABq, $J = 18,8, 17,8$ Hz), 3,8 - 4,05 (2H, m), 4,10 (3H, s), 4,85 - 5,0, 5,15 - 5,25 (společně 1H, 2m), 5,07, 5,08 (společně 1H, 2d, $J = 4,8, 4,7$ Hz), 5,8 - 6,05 (3H, m), 6,95, 6,96 (společně 1H, 2s), 7,54, 7,65 (společně 1H, 2d, $J = 8,8, 8,5$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 568$.

Příklad 3

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino-acetamido/-3-/(RS)-tetrahydropyran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

a) Kyselina tetrahydropyran-2-karboxylová

5,0 g sodné soli kyseliny 3,4-dihydro-2H-pyran-2-karboxylové ve 30 ml vody se za přítomnosti 0,2 g, 10% paladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru hydrogenuje tak dlouho, až se již nespoteblovává žádný vodík. Směs se zfiltruje přes infusoriovou hlinku, filtrát se nechá projít sloupcem pryskyřice Amberlit IR120(H^+), materiál se odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí v dichlormethanu, roztok se vysuší a odpaří, čímž se ve výtěžku 76 % získá 3,3 g produktu ve formě bezbarvého oleje.

Hmotové spektrum pro $C_6H_{10}O_3$

vypočteno: M 130,0630, nalezeno: M^+ , 130,0631.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3500 - 2750 (široký pás), 1772, 1725 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$): 1,5 - 1,7 (4H, m), 1,8 - 2,1 (2H, m), 3,50 - 3,59 (1H, m), 3,99 - 4,14 (3H, m) a 7,28 (1H, široký s).

b) 2-(2-chloracetyl)tetrahydropyran

3,3 g kyseliny tetrahydropyran-2-karboxylové v 60 ml dichlormethanu se smísí se 4,8 g, 3,3 ml oxalylchloridu a přidají se dvě až tři kapky DMF. Jakmile se přestane vyvíjet plyn, nechá se směs stát 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo a přebytek oxalylchloridu odpaří ve vakuu a výsledný olej (IR-spektrum methylenchloridu má maximum při 1830 cm^{-1}) se rozpustí ve 20 ml dichlormethanu. Získaný roztok chloridu kyseliny se pak po kapkách přidá k čerstvě připravenému roztoku diazomethanu v etheru, tento roztok se užije v přibližně dvojnásobném přebytku, zchlazený na 0 až 5 °C. Analýzou chromatografií na tenké vrstvě při použití 60% ethylacetátu v hexanu je možno prokázat jedinou pohyblivou skvrnu, IR-spektrum vzorku ukazuje jasnou přeměnu na diazoketon (IR-spektrum v methylenchloridu má maximum při 2100 cm^{-1}). Pak se nechá roztokem probublávat plynný chlorovodík tak dlouho, až není možno pomocí TLC prokázat již žádný výchozí materiál. Směs se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu. Ve výtěžku 68 % se získá 2,8 g produktu ve formě bleděžlutého oleje.

IR-spektrum v methylenchlorid má maximum při: 1740 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$): 1,4 - 1,7 (4H, m), 1,91 - 1,98 (2H, m), 3,42 - 3,53 (1H, m), 3,95 - 4,07 (2H, m), a 4,48 (2H, s).

Hmotové spektrum: + ion (NH_3), MH^+ = 163, MNH_4^+ = 180.

c) (3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(RS)-tetrahydropyran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-on

2,6 g, 3R,4R-merkapt-3-fenylacetamidoazetidin-2-onu a 1,6 g 2-(2-chloracetyl)tetrahydroxyranu ve 20 ml DMF se zpracovává přidáním 1,6 g uhličitanu draselného při teplotě místnosti přibližně 2 hodiny, tak dlouho, až je možno pomocí TLC při použití 30% ethylacetátu v hexanu prokázat nepřítomnost výchozí látky. Pak se reakční směs zředí ethylacetátem, promyje se 3x vodou, pak nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší a odpaří. Odparek se podrobí rychlé chromatografii při použití 60 a 70% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 70 % získá 1,7 g produktu ve formě směsi diastereoisomeru jako bezbarvá pěna.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3380(w), 1783, 1726, 1684 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,3 - 1,7 (4H, m), 1,8 - 2,0 (2H, m), 3,3 - 3,6 (3H, m), 3,66 (2H, s), 3,86 - 3,90 (1H, m), 4,03 - 4,07 (1H, m), 4,92 (1H, d, $J = 4,6 \text{ Hz}$), 5,51 (1H, dd, $J = 4,4, 8,6 \text{ Hz}$), 6,42 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$), 6,43, 6,51 (společně 1H, 2s) a 7,27 - 7,36 (5H, m).

Hmotové spektrum: $M^+ = 362$.

d) Terc.butyl-(RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(RS)-tetrahydropyran-2-yl-karbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl/acetát

1,7 g (3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(RS)-tetrahydropyran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-onu ve 20 ml 1,2-dichlorethanu se zpracovává postupným přidáním 0,5M terc.butylglyoxylátu v 10 ml 1,2-dichlorethanu a 50 mg, 70 mikrolitrů triethylaminu a reakce se sleduje pomocí TLC při použití ethylacetátu tak dlouho, až již není možno prokázat žádný výchozí materiál. Pak se směs odpaří a odparek se

podrobí rychlé chromatografii při použití 70% ethylacetátu v hexanu a pak ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 82 % získá 1,9 g výsledného produktu ve formě žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3400(w), 1780, 1736, 1637 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,49 (9H, s), překrývající se 1,44 - 1,61 (4H, m), 1,3 - 2,0 (2H, m), 3,35 - 3,53 (3H, m), 3,65 (2H, s), 3,81 - 3,92 (1H, m), 4,01 - 4,06 (1H, m), 4,28 - 4,43 (1H, m), 4,99, 5,00, 5,07 (společně 1H, 3d, $J = 4,7$ Hz), 5,21, 5,32, 5,33 (společně 1H, 3d, $J = 6,8, 7,7, 7,6$ Hz), 5,42, 5,50 (společně 1H, 2dd, $J = 4,8, 8,7$ Hz), 6,35, 6,36, 6,61 (společně 1H, 3d, $J = 8,7$ Hz) a 7,27 - 7,38 (5H, m).

e) Terc.butyl-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(RS)-tetrahydropyran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidín-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidenacetát

1,9 g terc.butyl-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(RS)-tetrahydropyran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidín-2-on-1-yl/acetátu v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se smísí s 0,62 g, 0,67 ml 2,6-lutidinu a pak se přidá ještě 0,69 g, 0,42 ml thionylchloridu v 5 ml THF po kapkách v argonové atmosféře při teplotě nižší než -20°C . Pak se reakční směs nechá pomalu zteplat na přibližně 0°C , pak již není při TLC při použití ethylacetátu možno prokázat žádný výchozí materiál. Reakční směs se zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí v toluenu a roztok se odpaří, čímž se získá surový produkt ve formě hnědé pryže. Tato pryž se rozpustí v 10 ml bezvodého dioxanu a k roztoku se přidá 1,79 g, 2,2 ml tri-n-butylfosfinu. Reakční směs se míchá tak dlouho, až již není pomocí TLC při použití ethylacetátu možno prokázat žádnou výchozí látku, tj. přibližně půl hodiny. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se podrobí rychlé chromatografii při použití 50, 60 a 80% ethylacetátu v hexanu a ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 75 % získá 1,95 g produktu ve formě světlehnědé pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3417(w), 1762, 1681, 1625 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 677$.

f) Terc.butyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-/(RS)-tetrahydropyran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

1,95 g terc.butyl-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(RS)-tetrahydropyran-2-yl/karbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl-2-tri-n-butylfosforanylidenacetátu v 50 ml bezvodého toluenu se 3 hodin zahřívá v argonové atmosféře. Roztok se odpaří ve vakuu a odparek se podrobí rychlé chromatografii při použití 30% ethylacetátu v dichlormethanu, čímž se ve výtěžku 87 % získá 1,15 g žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3415(w), 1783, 1721, 1687 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,54, 1,56 (společně 9H, 2s), překrývající se 1,46 - 1,68 (4H, m), 1,76 - 1,94 (2H, m), 3,42 - 3,63 (5H, m), 3,97 - 4,06 (2H, m), 4,52 - 4,65 (1H, m), 4,93 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,68, 5,71 (společně 1H, dd, $J = 4,7$ Hz) a 7,23 - 7,36 (5H, m).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylakohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 481$.

g) Terc.butyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(RS)-tetrahydropyran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

1,1 g terc.butyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-/(RS)-tetrahydropyran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu v 50 ml bezvodého dichlormethanu se zchladí na -20°C v argonové atmosféře a postupně se přidá 0,55 g, 0,6 ml N-methylmorfolinu a 0,65 g chloridu fosforečného ve formě 16,25 ml roztoku v bezvodém dichlormethanu s obsahem 40 mg chloridu fosforečného v 1 ml a směs se míchá při teplotě -20°C ještě

3/4 hodiny. Pak se přidá 50 ml methanolu, reakční směs se nechá zteplat přibližně v průběhu půl hodiny na teplotu místnosti, přidá se 50 ml vody a směs se energicky míchá ještě půl hodiny. Pak se dichlormethan odpaří ve vakuu, přidá se ethylacetát, vodná vrstva se upraví na pH 8 přidáním 0,88% amoniaku a pak se znovu extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, pak se vysuší, odpaří a podrobí rychlé chromatografii na silikagelu při použití 70 a 80% ethylacetátu v hexanu a pak ethylacetátu. Nejprve se ve výtěžku 37 % ve formě bílé pěny získá 300 mg prvního isomeru, isomeru A.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1776, 1717 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,53 (9H, s), překrývající se 1,4 - 1,7 (4H, m), 1,73 - 1,97 (2H, m), 3,35 - 3,55 (1H, m), překrývající se 3,49 a 3,55 (2H, ABq, $J = 18,4$ Hz), 3,96 - 4,00 (1H, m), 4,51 - 4,55 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J = 5,0$ Hz) a 4,93 (1H, d, $J = 5,0$ Hz).

Hmotové spektrum: $M^+ = 340$.

Ve výtěžku 49 % se ve formě bílé pěny získá 400 mg druhého isomeru, isomeru B.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1715 a 1721 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,56 (9H, s), překrývající se 1,49 - 1,66 (4H, m), 1,84 - 2,05 (2H, m), 3,44 a 3,62 (2H, ABq, $J = 17,8$ Hz), překrývající se 3,45 - 3,54 (1H, m), 4,01 - 4,11 (1H, m), 4,56 - 4,61 (1H, m), 4,69 (1H, d, $J = 5,0$ Hz) a 4,93 (1H, d, $J = 5,0$ Hz),

Hmotové spektrum: $M^+ = 340$.

- h) Terc.butyl-(6R,7R)-7-/2-(2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido/-3-/tetrahydropyran-2-yl/-3-cef-3-em-4-karboxylát

121 mg, 82 mikrolitrů mesylchloridu se přidá ke 466 mg hydrochloridu kyseliny 2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)octové a 252 mg, 340 mikrolitrů N,N-diisopropylethylaminu v 10 ml bezvodého DMF při teplotě -50°C v argonové atmosféře a směs se míchá ještě 1 hodinu při téže teplotě. Pak se přidá ještě 300 mg terc.-butyl-(6R,7R)-7-amino-3-(tetrahydropyran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylátu, isomeru A, v 5 ml bezvodého DMF a pak ještě 70 mg, 72 mikrolitrů pyridinu a reakční směs se nechá ještě 1 hodinu stát a současně zteplat na teplotu místnosti. Pak se reakční směs dělí mezi ethylacetát a vodu, znovu se extrahuje ethylacetátem, organický extrakt se třikrát promyje vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší, odpaří a odparek se podrobí rychlé chromatografii při použití 30, 40, 50 a 60% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 62 % získá 400 mg produktu jako bleděžlutá pěna.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3420, 1784, 1732 (hrb), 1717, 1685 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,53 (9H, s), překrývající se 1,4 - 1,7 (4H, m), 1,73 - 1,94 (2H, m), 3,38 - 3,58 (3H, m), 3,95 - 4,00 (1H, m), 4,07 (3H, s), 4,54 - 4,59 (1H, m), 5,02 (1H, d, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 5,90 (1H, dd, $J = 4,5, 9,1 \text{ Hz}$), 6,74 (1H, s), 6,86 (1H, d, $J = 8,8 \text{ Hz}$), 7,04 (1H, s) a 7,30 (15H, s).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 788$.

- i) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-(RS)-tetrahydropyran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

400 mg terc.butyl-(6R,7R)-7-/2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido/-3-(tetrahydropyran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylátu se rozpustí v 5,22 ml, 0,1 M kyseliny chlorovodíkové v 90% kyselině mravenčí, směs se nechá stát půl hodiny, pak se přidá 50 mikrolitrů koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se nechá stát ještě 1,5 hodiny. Pak se reakční směs odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí ve vodě, pH se upraví na 6,7 hydrogenuhlíčitanem sodným a roztok se chromatografuje na HP20SS, k eluci se užije voda a pak roztok THF ve vodě s koncentrací 1, 2, 4, 6 a 8 %. Frakce, které podle HPLC obsahují produkt ve formě diastereoisomerní směsi se odpaří, pak se lyofilizují, ve výtěžku 66 % se získá 170 mg produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1770, 1670, 1600 a 1535 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CD_3)₂SO), 1,3 - 1,5 (4H, m), 1,6 - 1,85 (2H, m), 3,24 - 3,44 (m, maskováno vrcholem HOD), 3,83 (3H, s), překrývající se 3,76 - 3,95 (1H, m), 4,46 - 4,50, 4,82 - 4,86 (společně 1H, 2m), 4,94 (1H, d, J = 4,7 Hz), 5,46 - 5,53 (1H, m), 6,74, 6,75 (společně 1H, 2s), 7,23 (2H, s) a 9,48, 9,51 (společně 1H, 2d, J = 5,6, 5,5 Hz).

Hmotové spektrum: + ion (thionylglycerol) $\text{MH}^+ = 490$, $\text{MNa}^+ = 512$.

400 mg druhého isomeru ze stupně g), isomeru B se zpracovává stejně jako ve stupni h), čímž se ve výtěžku 61 % získá 550 mg bleděžluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3420, 1783, 1729, 1687 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,55 (9H, s), překrývající se 1,44 - 1,68 (4H, m), 1,82 - 1,96 (2H, m), 3,44 a 3,65 (2H, ABq, $J = 18,0 \text{ Hz}$), překrývající se 3,42 - 3,58 (1H, m), 4,07 (3H, s), překrývající se 3,96 - 4,10 (1H, m), 4,66 - 4,69 (1H, m), 5,01 (1H, d, $J = 4,7 \text{ Hz}$), 5,86 (1H, dd, $J = 4,8, 8,9 \text{ Hz}$), 6,75 (1H, s), překrývající se 6,75 - 6,78 (1H, m), 7,01 (1H, s), a 7,30 (15H, s).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 788$.

Získaný produkt se pak zpracovává způsobem podle stupně i), čímž se získá tatáž směs diastereoisomerů.

Příklad 4

Pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydropyran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát

Výsledný produkt je možno připravit ze sloučeniny z příkladu 3 způsobem podle příkladu 2, čímž se ve výtěžku 59 % získá produkt ve formě bleděžluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3388, 1787, 1752, 1688 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,24 (9H, s), 1,42 - 1,64 (4H, m), 1,74 - 1,90 (2H, m), 3,40 - 3,75 (3H, m), 4,07, 4,08 (společně 3H, 2s), překrývající se 3,96 - 4,10 (1H, m), 4,56 - 4,59, 4,80 - 4,83 (společně 1H, 2m), 5,07, 5,08 (společně 1H 2d, $J = 4,8, 4,7 \text{ Hz}$), 5,66 (2H, široký s), 5,85 - 6,03 (3H, m), 6,86, 6,89 (společně 1H, 2s) a 7,59 (1H, d, $J = 8,9 \text{ Hz}$).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 582$, $\text{MNa}^+ = 604$.

Příklad 5

Kyselina (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxy-aminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylová

a) Terc.butyl-(6R,7R)-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-7-/2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-(Z)-trityloxyiminoacetamido/cef-3-em-4-karboxylát

96 mikrolitrů, 1,25 mmol methansulfonylchloridu se přidá k roztoku 852 mg, 1,2 mmol 2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-(Z)-trityloxyiminoacetátu sodného ve 2 ml DMF při teplotě nižší než -40°C . Směs se půl hodiny míchá při teplotě $-30 \pm 10^{\circ}\text{C}$ a pak se přidá roztok 326 mg, 1 mmol terc.butyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu ve 2 ml DMF a pak ještě 101 mikrolitrů, 1,25 mmol pyridinu. Reakční směs se 1 hodinu míchá bez dalšího chlazení a pak se zředí ethylacetátem, promyje se dvakrát vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se, odpaří ve vakuu a odparek se podrobí rychlé chromatografii, k eluci se užije 25 a 30% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 68 % získá 665 mg produktu ve formě bezbarvé pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3395, 1787, 1722, 1687, 1527, 1449, 1156 a 1051 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OH}$): 1,55 (9H, s), 1,65 - 2,25 (4H, m), 3,32 a 3,40 (2H, ABq, $J = 17,6\text{ Hz}$), 3,8 - 4,0 (2H, m), 5,08 (1H, d, $J = 4,8\text{ Hz}$), 5,13 (1H, dd, $J = 7,0, 8,1\text{ Hz}$), 5,91 (1H, d, $J = 4,5\text{ Hz}$), 6,56 (1H, s), 7,2 - 7,5 (30H, m).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný): MNa^+ (1002).

- b) Kyselina (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylová

660 mg terc.butyl-(6R,7R)-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-7-/2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-(Z)-trityloxyiminoacetamido/cef-3-em-4-karboxylátu se rozpustí v 7 ml, 0,1M kyseliny chlorovodíkové v 90% kyselině mravenčí, směs se nechá 1 hodinu stát, pak se přidá 250 mikrolitrů koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se nechá stát ještě 3/4 hodiny. Pak se směs odpaří do sucha ve vakuu, odparek se rozpustí ve vodě, pH se upraví na 3,2 přidáním 0,25M hydroxidu sodného a roztok se chromatografuje na HP20SS, jako eluční činidlo se užije 0 až 15% THF ve vodě. Frakce, které podle analýzy HPLC obsahují výsledný produkt se spojí, odpaří a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 35 % získá 102 mg výsledného produktu.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3315, 1763, 1663, 1626, 1178 a 1045 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CD_3)₂SO: 1,6 - 2,2 (4H, m). 3,35 - 3,9 (4H, m), 4,73 , 4,95 (společně 1H, 2dd, J = 8,3, 9,1 Hz), 5,13, 5,15 (společně 1H, 2d, J = 4,6 Hz), 5,7 - 5,8 (1H, m), 6,66, 6,68 (společně 1H, 2s), 7,14 (2H, s), 9,44, 9,48 (1H, 2d, J = 7,9 Hz), 11,30, 1131 (společně 1H, 2s).

Gmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 440$.

Příklad 6

Diastereoisomery (6R,7R)-7-amino-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylátu

- a) (RS)-2-bromacetyltetrahydrofuran

Proud diazomethanu (z 18,0 g N-methyl-N-nitrosotoluen-4-sulfonamidu) v argonu (P. Lombardi, Chem. and Ind., 1990, 21, 708) se nechá procházet roztokem (RS)-tetrahydrofuroyl-chloridu, připraveného z 3,48 g, 30 mmol kyseliny (RS)-tetrahydropyrosilizové způsobem podle příkladu 2a, v 60 ml dichlormethanu se zchladí v ledové lázni. Po ukončeném přidávání diazomethanu se přidá ještě 5,6 ml, 33,2 mmol 48% vodného roztoku bromovodíku. Směs se 1/4 hodiny míchá, pak se dvakrát promyje vodou, vysuší, odpaří a odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 10% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 77 % získá 4,44 g bleděžlutého oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1733, 1245, 1074 a 938 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,85 - 2,35 (4H, m), 3,85 - 4,05 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,54 (1H, dd, $J = 6,1, 8,2 \text{ Hz}$).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $\text{MNH}_4^+ = 210$.

- b) 4-methoxybenzyl (2RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-3-fenyl-acetamido-4-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl-karbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl/acetát

6,0 g, 31,5 mmol kyseliny toluen-4-sulfonové v 15 ml vody se přidá k roztoku 7,42 g, 18,0 mmol 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-2-/(1R,5R)-3-benzyl-4-thia-2,6-diazabicyklo-/3.2.0/hept-2-en-7-on-6-yl/acetátu, připraveného z penicilinu G způsobem, popsáním pro benzhydrylester odvozený od penicilinu V v publikaci S. Yamamoto, N. Haga, T. Aoki, S. Hayashi, H. Tanida, a W. Nagata, Heterocycles, 1977, 8, 283, ve 30 ml dichlormethanu a 30 ml acetonu. Směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti, pak se reakční směs zředí dichlormethanem, promyje se dvakrát vodou, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá surový 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-4-merkapto-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/acetát ve formě žluté pěny.

Surový thiol se rozpustí ve 35 ml acetonu a přidá se roztok 3,48 g, 18,0 mmol (RS)-2-bromacetyltetrahydrofuranu v 5 ml acetonu. Po 10 minutách se přidá ještě 1,24 g, 8,9 mmol uhličitanu draselného a směs se míchá ještě 30 minut. Pak se reakční směs zředí ethylacetátem, postupně se promyje dvakrát vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší a odpaří. Odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 50, 70 a 80% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 55 % získá výsledný produkt jako 5,40 g bezbarvé pěny.

IR-spektrum v methylenchlorid má maxima při: 3409, 1781, 1745, 1684, 1613, 1516 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 565$.

- c) 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(RS)-tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidenacetát

Roztok 1,36 ml, 18,6 mmol thionylchloridu v 10 ml THF se po kapkách přidá k roztoku 6,72 g, 12,4 mmol hydroxysloučeniny a 2,16 ml, 18,6 mmol 2,6-lutidinu ve 30 ml THF při teplotě -20°C . Směs se 1 hodinu míchá, pak se zfiltruje přes vrstvu celitu a filtrát se odpaří ve vakuu. Přidá se toluen a roztok se znovu odpaří, čímž se získá 4-methoxybenzyl-(RS)-2-chlor-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(RS)-tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl/-acetát ve formě oleje.

Surový chlorovaný derivát se rozpustí ve 30 ml dioxanu a přidá se 6,8 ml, 27,3 mmol tri-n-butylfosfinu. Směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se směs zředí ethylacetátem a postupně promývá zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organický roztok se vysuší, odpaří a odparek se

podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se užije nejprve 50% a pak 80% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 73 % získá 6,54 g výsledného produktu ve formě pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3422, 1763, 1732, 1680, 1613, 1515, 1174 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 727$, $\text{MNa}^+ = 749$.

d) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-/(RS)-
-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 6,40 g, 8,82 mmol fosforanu a 20 mg kyseliny benzoové ve 100 ml toluenu se zahřívá 10 hodin v argonové atmosféře v olejové lázni na 130 °C. Reakční směs se zchladí, odpaří a odparek se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 20, 30, 40 a 50% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 78 % získá 3,50 g výsledného produktu ve formě žlutého oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3411, 1783, 1723, 1688, 1515 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,50 - 2,39 (společně 4H, m). 3,27 a 3,60, 3,32 a 3,49 (společně 2H, ABq, $J = 18,7$, 17,9 Hz), 3,58 a 3,70, 3,63 a 3,73 (společně 2H, ABq, $J = 16,2$, 16,1 Hz), 3,80, 3,82 (společně 3H, 2s), 3,84 - 3,97 (společně 2H, 2m), 4,91, 5,18 (společně 1H, 2m), 4,90, 4,94 (společně 1H, 2d, $J = 4,7$ Hz), 5,17 (2H, s), 5,73, 5,82 (společně 1H, 2dd, $J = 9,1$, 4,7 Hz), 5,98, 6,02 (společně 1H, 2d, $J = 9,1$ Hz), 6,87 a 6,90 (společně 2H, 2d, $J = 8,6$ Hz), 7,23 - 7,40 (7H, m).

Hmotové spektrum + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 531$.

- a) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylát

2,15 g, 10,32 mmol chloridu fosforečného ve 108 ml dichlormethanu se přidá ke 3,40 g, 6,69 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu a 1,50 ml, 13,64 mmol N-methylmorfolinu ve 30 ml dichlormethanu při teplotě -25°C . Reakční směs se 45 minut míchá při teplotě $-10 \pm 5^{\circ}\text{C}$, pak se přidá 14 ml methanolu a směs se míchá ještě 45 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 27 ml vody a směs se energicky míchá ještě 1 hodinu. Dichlormethan se odpaří ve vakuu, vodný zbytek se promyje diethyletherem, pH se upraví na 7 hydroxidem amonným za přítomnosti ethylacetátu. Směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem, vysuší a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu, k eluci se užije 50, 70 a 80% ethylacetát v hexanu čímž se ve výtěžku 38 % získá 980 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu ve formě žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1777, 1721, 1613, 1516, 1152 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,53 - 1,71 (1H, m), 1,84 - 2,02 (4H, m, 2 výměnné), 2,25 - 2,40 (1H, m), 3,31 a 3,60 (2H, ABq, $J = 18,5 \text{ Hz}$), 3,78 - 3,98 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,72 (1H, d, $j = 5,0 \text{ Hz}$), 4,86 - 4,93 (2H, m), 5,19 (2H, s), 6,88 (2H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$), 7,33 (2H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$).

Hmotové spektrum: $M^+ = 390$.

Při další eluci ethylacetátem se ve výtěžku 23 % získá 590 mg polárnějšího diastereoisomeru, 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu. Po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá špinavě bílý produkt s teplotou tání 131 až 134 $^{\circ}\text{C}$.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1775, 1726, 1613, 1516, 1156 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,58 - 1,70 (1H, m), 1,83 - 2,06 (4H, m, 2 výměnné), 3,38 a 3,57 (2H, ABq, $J = 17,8$ Hz), 3,77 - 3,93 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,68 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,92 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,07 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,90 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Hmotové spektrum: $M^+ = 390$.

Příklad 7

(6R,7R)-7-/2-(2-aminotiazol-4-yl)2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

a) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

203 mikrolitrů, 2,62 mmol methansulfonylchloridu se přidá k roztoku 528 mg, 2,63 mmol 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoctové kyseliny a 458 mikrolitrů, 2,63 mmol N,N-diisopropylethylaminu v 8 ml dimethylformamidu při teplotě -30°C . Směs se 30 minut míchá při teplotě $-30 \pm 10^\circ\text{C}$, Pak se přidá roztok 930 mg, 2,38 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu v 5 ml DMF a pak ještě 213 mikrolitrů 2,63 mmol pyridinu. Reakční směs se přenese do ledové lázně a míchá se ještě 1 hodinu. Po zředění ethylacetátem se roztok postupně promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 5% kyseliny citronovou, 2x vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, pak se vysuší a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu při použití 50, 70 a 90% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 83 % získá 1,138 g produktu ve formě žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3389, 1783, 1732, 1682, 1516 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,53 - 1,70 (1H, m), 1,88 - 2,01 (2H, m), 2,28 - 2,41 (1H, m), 3,33 a 3,62 (2H, AB $\bar{c}$, $J = 18,7$ Hz), 3,79 - 3,98 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,94 (1H, dd, $J = 9,0, 6,7$ Hz), 5,04 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,18 (2H, s), 5,88 (2H, široký s, výměna), 5,98 (1H, dd, $J = 9,0, 4,8$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,94 (1H, s), 7,35 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,50 (1H, široký d, $J = 9,0$ Hz, výměna).

Hmotové spektrum : + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 574$.

b) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino-acetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

162 mg, 1,21 mmol chloridu hlinitého se přidá k 7 ml anisolu a 3,5 ml bezvodého dichlormethanu při teplotě -30°C a směs se 15 minut míchá. Pak se teplota chladicí lázně sníží na -40°C , načež se přidá roztok 235 mg, 0,41 mmol (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu v 5 ml dichlormethanu. Po 10 minutách se k roztoku přidá 0,5 M 12 ml citrátu sodného a směs se energicky míchá 10 minut při teplotě místnosti. Pak se vodná fáze oddělí, dvakrát se promyje dichlormethanem a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se chromatografuje na HP20SS, k eluci se užije nejprve voda a pak 1% THF ve vodě. Frakce, které podle analýzy HPLC obsahují výsledný produkt se spojí a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 65 % získá 126 mg produktu.

IR-spektrum v jodidu draselném má maxima při: 3401, 1761, 1669, 1603, 1533, 1040 cm^{-1} .

NMR-spektrum (d_6 -DMSO, 250 MHz): 1,43 - 1,59 (1H, m),

1,71 - 1,88 (2H, m), 2,0 - 2,12 (1H, m), 3,18 a 3,37 (2H, $J = 17,4$ Hz), 3,58 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,87 (1H, dd, $J = 8,7, 6,7$ Hz), 4,97 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,50 (1H, dd, $J = 8,1, 4,7$ Hz), 6,74 (1H, s), 7,21 (2H, široký s, výměna).

Hmotové spektrum : + ion (thioglycerol) $MH^+ = 476$,
 $MNa^+ = 498$.

Příklad 8

Pivaloyloxymethyl (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

440 mg, 2,26 mmol pivaloyloxymethylbromidu a 440 mg, 2,93 mmol jodidu sodného ve 3 ml acetonu se míchá 30 minut, pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Výsledný jodid se ve 2 ml toluenu přidá k roztoku 560 mg, 1,18 mmol (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu v 5 ml N-methylpyrrolidinonu. Směs se 45 minut míchá při teplotě místnosti, pak se zředí ethylacetátem, postupně se promyje 3 x vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Odparek se chromatografuje na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 80% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 73 % získá 486 mg produktu ve formě žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3390, 1776, 1749, 1681, 1532 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz): 1,22 (9H, s), 1,65 (1H, m), 1,99 (2H, m), 2,41 (1H, m), 3,37 a 3,68 (2H, ABq, $J = 18,8$ Hz), 3,80 - 4,01 (2H, m), 4,13 (3H, s), 4,92 (1H, dd, $J = 8,9, 6,8$ Hz), 5,08 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,85 a 5,92 (2H, ABq, $J = 5,6$ Hz), 5,98 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 4,8 Hz), 6,07 (2H, široký s, výměna), 7,03 (1H, s), 7,40 (1H, široký d, výměna, $J = 8,4$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) MH^+ = 568.

Příklad 9

(6R,7R)-6-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný

a) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

198 mikrolitrů, 2,56 mmol methansulfonylchloridu se přidá k 515 mg, 2,56 mmol kyseliny (2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminooctové a 447 mikrolitrů, 2,57 mmol N,N-diisopropylethylaminu v 8 ml DMF při teplotě $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs 30 minut míchá při teplotě $-30 \pm 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak se přidá roztok 915 mg, 2,35 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu v 5 ml DMF a pak ještě 207 mikrolitrů, 2,56 mmol pyridinu. Reakční směs se přenese do ledové lázně a míchá se ještě 1,5 hodiny. Pak se směs zředí ethylacetátem, roztok se postupně promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 5% vodným roztokem kyseliny citronové, 2x vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, pak se vysuší a odpaří ve vakuu. Odparek se několikrát rozetře s diethyletherem, čímž se ve výtěžku 79 % získá 1,06 g produktu ve formě špinavě bílé pevné látky.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3390, 1783, 1730, 1687, 1606, 1516 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,55 - 1,70 (1H, m), 1,86 - 1,98 (2H, m), 2,0 - 2,14 (1H, m), 3,40 a 3,59 (2H, ABq, $J = 17,8\text{ Hz}$), 3,78 - 3,93 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,12 (3H, s), 5,04 (1H, d, $J = 4,7\text{ Hz}$), 5,15 (1H, dd, $J = 7,7, 7,7\text{ Hz}$), 5,21 (2H, s), 5,87 (1H, dd, $J = 8,7, 4,7\text{ Hz}$),

6,55 (2H, široký s, výměna), 6,90 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,05 (1H, s), 7,36 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,65 (1H, široký d, $J = 8,7$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $MH^+ = 574$.

b) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

740 mg, 5,55 mmol chloridu hlinitého se přidá ke 32 ml anisolu a 15 ml bezvodého dichlormethanu při teplotě -20 °C a směs se 15 minut míchá. Pak se teplota chladicí lázně sníží na -40 °C a přidá se roztok 1,06 g, 1,85 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu v 10 ml dichlormethanu. Po 10 minutách se k roztoku přidá 0,5M, 54 ml citrátu sodného a směs se ještě 10 minut energicky míchá při teplotě místnosti. Pak se vodná fáze oddělí, dvakrát se promyje dichlormethanem a odpaří ve vakuu. Odparek se chromatografuje na HP20SS, jako eluční činidlo se užije nejprve voda a pak 1% THF ve vodě. Frakce, obsahující produkt podle analýzy HPLC se spojí a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 64 % získá 560 mg výsledného produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 3399, 1762, 1669, 1603, 1529, 1038 cm^{-1} .

NMR-spektrum (d_6 -DMSO, 250 MHz): 1,50 - 1,91 (4H, m), 3,25 a 3,38 (2H, ABq, $J = 16,8$ Hz), 3,60 - 3,82 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,96 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,20 (1H, dd, $J = 8,6$, 6,0 Hz), 5,48 (1H, dd, $J = 8,1$, 4,7 Hz), 6,76 (1H, s), 7,23 (2H, široký s, výměna), 9,50 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, výměna).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $NH^+ = 476$, $MNa^+ = 498$.

Příklad 10

Pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-
-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-
-cef-3-em-4-karboxylát

247 mg, 1,27 mmol pivaloyloxymethylbromidu a 247 mg, 1,65 mmol jodidu sodného v 5 ml acetonu se 30 minut míchá, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Výsledný jodid se ve 3 ml toluenu přidá k roztoku 320 mg, 0,67 mmol (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-en-4-karboxylátu sodného v 5 ml N-methylpyrrolidinonu. Směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se zředí ethylacetátem, postupně se promyje 3x vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Odparek se chromatografuje na silikagelu, k eluci se užije 80% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 78 % získá výsledný produkt ve formě žluté pěny.

IR-spektrum v methylen dichloridu má maxima při: 3387, 1786, 1752, 1735, 1686, 1605 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,22 (9H, s), 1,69 (1H, m), 1,98 (2H, m), 2,18 (1H, m), 3,43 a 3,62 (2H, ABq, $J = 18,0$ Hz), 3,80 - 3,96 (2H, m), 4,10 (3H, s), 5,08 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,19 (1H, m), 5,83 - 5,92 (3H, m), 6,32 (2H, široký s, výměna), 7,02 (1H, s), 7,63 (1H, široký d, výměna, $J = 8,6$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 568$.

Příklad 11

Difenylmethyl (6R,7R)-7-fenylacetamido-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

- a) Difenylmethyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-(tetrahydrofuran-2-yl)cef-2-em-4-karboxylát

Roztok 3,0 g, 8,30 mmol (tetrahydrofuran-2-yl)tri-n-butylstannátu (J. S. Sawyer, A. Kucerovy, T. L. MacDonald a G. J. McGarvey, J. Amer. Chem. Soc., 1988, 110, 842) ve 20 ml THF se zchladí na -78°C . Pak se přidá n-butyllithium (6,23 ml, 1,6M roztoku v hexanu, tj. 9,97 mmol) a roztok se míchá ještě 15 minut při teplotě -78°C . Pak se druhá baňka, obsahující 0,354 g, 4,14 mmol komplexu bromidu měďného a dimethylsulfidu v suspenzi ve směsi 15 ml dimethylsulfixu a 30 ml THF zchladí na -78°C . Pak se alfa-lithiotetrahydrofuranový derivát přenese kanylou do suspenze bromidu měďného při teplotě -78°C . Červenohnědý homogenní roztok se pak míchá 30 minut při téže teplotě. Pak se třetí baňka obsahující roztok 1,9 g, 3,0 mmol difenylmethyl-7-fenylacetamido-3-triflyloxycef-3-em-4-karboxylátu (V. Farina, S. R. Baker a S. I. Hanck, J. Org. Chem., 1989, 54, 4962) ve směsi 20 ml N-methylpyrrolidinonu a 50 ml THF zchladí na -78°C a do baňky se kanylou při téže teplotě převede předchozí roztok. Pak se reakční směs ještě 1 hodinu míchá při teplotě -78°C , načež se reakce zastaví přidáním 30 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Výsledná směs se pak nechá zteplat na teplotu místnosti, zředí se 100 ml vody a extrahuje se nejprve 100 a pak ještě 30 ml ethylacetátu. Organické fáze se spojí, promyjí se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se surový reakční produkt čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití 10 až 30% ethylacetátu v methylenchloridu jako elučního činidla. Po eluci 3-n-butylcefemu se ve výtěžku 61 % získá 1,014g výsledného produktu ve formě diastereoisomerů δ^2 a δ^3 -cefemu.

b) Difenylmethyl-(6R,7R)-1-oxo-7-fenylacetamido-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylát

Směs 1,015 g, 1,83 mmol diastereoisomeru, připravený v příkladu 11a) ve 20 ml methylenchloridu se zchladí na 0 °C. Pak se přidá roztok 0,52 g, 1,81 mmol kyseliny m-chlorperbenzoové s čistotou 60 % v 10 ml methylenchloridu a směs se 10 minut míchá při teplotě 0 °C. Pak se roztok promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, pak vodou, načež se vysuší síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se ve výtěžku 96 % získá 1,005 g výsledného produktu jako směs diastereoisomeru.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1786, 1728 a 1648 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,41 - 2,29 (4H, m), 2,99, 3,27 (společně 1H, 2d, $J = 19 \text{ Hz}$), 3,63 (2H, široký s), 3,63 - 3,87 (2,5H, m), 4,20 (0,5H, d), 4,41, 4,43 (společně 1H, m), 4,97, 5,14 (společně 1H, široký t, $J = 7,5 \text{ Hz}$ a dd, $J = 9,0, 6,9 \text{ Hz}$), 6,05, 6,09 (společně 1H, 2dd, $J = 10,0, 4,7 \text{ Hz}$), 6,70, 6,82 (společně 1H, 2d, $J = 10,1 \text{ Hz}$), 6,87, 6,91 (společně 1H, 2s) a 7,26 - 7,40 (15H, m).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, acetát sodný) $\text{MNa}^+ = 593$.

c) Difenylmethyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-(tetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 0,975 g, 1,71 mmol sulfoxidů, získaných v příkladu 11b) ve 20 ml DMF se zchladí na teplotu -25 °C. Pak se přidá 0,30 ml, 3,44 mmol chloridu fosforitého a roztok se 10 minut míchá při teplotě -25 °C. Reakční směs se vlije do směsi ledu, vody a ethylacetátu. Organický extrakt se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a pak se odpaří. Odpa-

rek se čistí rychlou chromatografií, čímž se ve výtěžku 86 % získá 0,811 g výsledného produktu ve formě směsi diastereoisomeru.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1780, 1723 a 1663 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,5 - 2,3 (4H, m), 3,24 (0,5H, d, $J = 18,6 \text{ Hz}$), 3,40 (0,5H, d, $J = 17,3 \text{ Hz}$), 3,56 - 3,89 (5H, m), 4,84 (0,5H, dd, $J = 9,1, 6,7 \text{ Hz}$), 4,95 (1H, d, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 5,01 (0,5H, široký t, $J = 8 \text{ Hz}$), 5,76, 5,85 (společně 1H, 2dd, $J = 8,9 \text{ Hz}, 4,8 \text{ Hz}$), 6,01, 6,08 (společně 1H, 2d, $J = 8,9 \text{ Hz}$), 6,86, 6,94 (1H, 2s) a 7,26 - 7,38 (15H, m).

Hmotové spektrum: $M^+ = 554$.

Příklad 12

Pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-(tetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát

a) Pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 0,811 g, 1,46 mmol cefemu, získaných v příkladu 11c) v 5 ml anisolu se zchladí na 0 °C. Přidá se 10 ml kyseliny trifluoroctové a směs se míchá 5 minut při teplotě 0 °C. Pak se přidá toluen a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se dělí mezi vodu a ethylacetát, pH se upraví na 7 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Vodná vrstva se přidá k ethylacetátu a pH se upraví na 2 přidáním 1M kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se rozpustí ve 3 ml N-methylpyrrolidinonu. Přidá se 0,426 g, 3,08 mmol uhlíčitanu dra-

selného a pak ještě roztok jodmethylpivalátu, připravený z 0,438 g bromidu stejně jako v příkladu 2, ve 3 ml toluenu. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se přidá voda a ethylacetát. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se čistí chromatografií, čímž se ve výtěžku 65 % získá 0,478 g produktu ve formě směsi diastereoisomeru v poměru 5 : 1. Ve větším množství se získá diastereoisomer S, pro nějž je uvedena analýza.

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,22 (9H, s), 1,56 (1H, m), 1,96 (2H, m), 2,35 (1H, m), 3,27 (1H, d, $J = 18,8$ Hz), 3,60 (1H, d), 3,65 (2H, ABq, $J = 16,2$ Hz), 3,88 (2H, m), 4,86 (1H, dd, $J = 9,0, 6,7$ Hz), 4,94 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,79 - 6,05 (4H, m) a 7,26 - 7,38 (5H, m).

b) Pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-amino-3-(tetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 0,478 g, 0,95 mmol diastereoisomerů, získaných v příkladu 12a) v 10 ml methylenchloridu se zchladí na -30°C . Přidá se 0,206 ml, 1,87 mmol N-methylmorfolinu a pak ještě 0,30 g, 1,44 mmol roztoku chloridu fosforečného v 7,5 ml methylenchloridu. Směs se 30 minut míchá při teplotě -30°C . Pak se přidá 2,0 ml methanolu a směs se nechá v průběhu 30 minut zteplat na teplotu místnosti. Pak se přidá 2,6 ml vody a směs se ještě 1 hodinu energicky míchá. Pak se směs odpaří za sníženého tlaku a odparek se dělí mezi ethylacetát a vodu. Pak se pH upraví na 7 přidáním 1M vodného roztoku amoniaku. Organická fáze se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Diastereoisomery se od sebe oddělí rychlou chromatografií, čímž se získá 0,195 g S-isomeru.

Hmotové spektrum pro $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$

vypočteno: M, 384.1355

nalezeno: M^+ , 384.1363.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 3408, 2977, 1780 a 1750 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,23 (9H, s), 1,64 (1H, m), 1,98 (2H, m), 2,10 (2H, široký s), 2,39 (1H, m), 3,35 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 3,63 (1H, d, $J = 18,6$ Hz), 3,90 (2H, m), 4,79 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,88 (1H, dd, $J = 9,1, 6,7$ Hz), 4,94 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), a 5,86 (2H, m).

Získá se také 0,046 mg R-isomeru.

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,23 (9H, s), 1,6 - 2,4 (6H, m), 3,43 (1H, d, $J = 18$ Hz), 3,64 (1H, d, $J = 17,6$ Hz), 3,88 (2H, m), 4,79 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,99 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,17 (1H, t, $J = 7,5$ Hz) a 5,87 (2H, m).

c) Pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 0,108 g, 0,537 mmol kyseliny (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminooctové ve 2 ml DMF se zchladí na -50°C . Přidá se 0,103 ml, 0,59 mmol N,N-diisopropylethylaminu a pak ještě 0,046 ml, 0,59 mmol methansulfonylchloridu a směs se 30 minut míchá při teplotě -50°C . Pak se přidá ještě 0,086 ml, 0,493 mmol N,N-diisopropylethylaminu a směs se přidá k předem zchlazenému roztoku 0,185 g, 0,482 mmol (6R,7R)-7-amino-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu ve 2 ml DMF při teplotě 0°C . Výsledná směs se 40 minut míchá při teplotě 0°C a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se čistí rychlou chromatografií, rozetře se s etherem, čímž se ve výtěžku 71 % získá 0,193 g produktu ve formě bílé pevné látky. Analytické údaje jsou totožné s údaji pro sloučeninu z příkladu 8.

- d) Pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 27 mg, 0,134 mmol kyseliny (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminooctové v 1 ml DMF se zchladí na -50 °C. Pak se přidá 26 mikrolitrů, 0,15 mmol N,N-diisopropylethylaminu a pak ještě 11,5 mikrolitrů, 0,15 mmol methansulfonylchloridu a směs se míchá ještě 30 minut při -50 °C. Pak se přidá ještě 22 mikrolitrů, 0,126 mmol N,N-diisopropylethylaminu a tato směs se přidá k předem zchlazenému roztoku 46 mg, 0,12 mmol pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu v 1 ml DMF při teplotě 0 °C. Výsledná směs se míchá ještě 40 minut při teplotě 0 °C a pak sedělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se čistí rychlou chromatografií, pak se rozetře s etherem, čímž se ve výtěžku 73 % získá 49,6 mg produktu ve formě bílé pevné látky. Spektrální údaje jsou totožné s údaji pro sloučeninu z příkladu 10.

Příklad 13

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido-3-/(RS)-tetrahydrofuran-3-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

- a) (RS)-3-chloracetyltetrahydrofuran

3,48 g kyseliny (RS)-3-tetrahydropyrroslizové ve 40 ml dichlormethanu se smísí s 11,43 g oxalylchloridu způsobem, popsáným v příkladu 1a). Na výsledný chlorid kyseliny ve 40 ml dichlormethanu se působí přebytkem 60 mM diazomethanu ve 100 ml etheru a pak chlorovodíkem. Roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Odparek

se dělí rychlou chromatografií na silikagelu při použití 40% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla, čímž se ve výtěžku 88 % získá 3,924 g výsledného produktu ve formě bleděžlutého oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1735 a 1716 cm^{-1} .

NMR-spektrum: 2,17 (2H, dt, $j = 7,0, 7,5$ Hz), 3,47 - 3,58 (1H, m), 3,77 - 4,04 (4H, m) a 4,18 (2H, s).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $\text{MNH}_4^+ = 166$.

b) (3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/tetrahydrofuran-3-yl-karbonylmethylthio/azetidin-2-on

0,297 g (RS)-3-chloracetyltetrahydrofuranu se uvede do reakce s 0,519 g (3R,6R)-4-merkapt-3-fenylacetamido-azetidin-2-onu ve 4 ml dimethylformamidu při použití 0,304 g uhličitanu draselného způsobem podle příkladu 1b). Po zpracování se surový produkt rozpustí v horkém ethylacetátu a roztok se zchladí. Krystalický produkt se odfiltruje, z filtrátu se odpaří rozpouštědlo a odparek se rozetře s dichlormethanem. Krystalické produkty se spojí, čímž se ve výtěžku 27 % získá 0,187 g jednoho z diastereomerů výsledného produktu s teplotou tání 145 až 155 $^{\circ}\text{C}$ za rozkladu.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3410, 1748, 1709 (hrb) a 1688 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CD_3)₂SO: 1,74 - 2,07 (2H, m), 3,26 - 3,38 (1H, m), 3,48 a 3,56 (2H, ABq, $J = 16,5$ Hz), 3,60 - 3,75 (4H, m), 4,87 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 5,24 (1H, dd, $J = 4,5, 8,4$ Hz, mění se na 1H, d, $J = 4,5$ Hz s D_2O) a 9,02 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, výměnný s D_2O).

Hmotové spektrum: + ion (3NOBA, Na+) $\text{MNa}^+ = 371$.

Odparek, rozpustný v dichlormethanu se podrobí rychlé chromatografii na ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 23 %

získá 0,162 g druhého diastereoisomeru výsledné sloučeniny ve formě bezbarvé pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3407, 3302 (široký pás), 1783 a 1681 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): je totožné se spektrem předchozího isomeru až na hodnotu 3,44 - 3,58 (2H, m).

Hmotové spektrum: + ion (3NOBA, Na^+) $\text{MH}^+ = 349$, $\text{MNa}^+ = 371$.

c) Terc.butyl-(RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(RS)-tetrahydrofuran-3-ylkarbonylmethylthio/-azetidin-2-on-1-yl/acetát

1,601 g terc.butylglyoxylátu ve 20 ml 1,2-dichlorethanu se přidá k 2,712 g (3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(RS)-tetrahydrofuran-3-yl-karbonylmethylthio/azetidin-2-onu a 0,079 g, 0,108 ml triethylaminu v 5 ml 1,2-dichlorethanu. Směs se nechá stát 1 hodinu při teplotě místnosti, pak se odpaří a odparek se podrobí rychlé chromatografii při použití 70, 80 a 90% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 73 % získá 2,719 g výsledného produktu ve formě bezbarvé pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3415 (široký pás), 1780, 1735, 1685 a 1509 cm^{-1} .

NMR-spektrum: (CDCl_3): 1,48 a 1,51 (9H, 2s), 2,03 - 2,18 (2H, m), 3,20 - 3,32 (1H, m), 3,46 (1H, d, $J = 17,5$ Hz), 3,66 (2H, s), 3,69 - 3,97 (5H, m), 4,37 a 4,49 (1H, 2 široké d, $J = 6,8$ a $7,3$ Hz, výměnný s D_2O), 4,98 a 5,05 (1H, 2d, $j = 4,7$ a $4,6$ Hz), 5,15 - 5,50 (2H, 4m), 6,43 - 6,74 (1H, 3m) a 7,32 (5H, m).

Hmotové spektrum: + ion (3NOBA, Na^+) $\text{MNa}^+ = 501$.

- d) Terc.butyl-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(RS)-
-tetrahydrofuran-3-ylkarbonylmethylthio(azetidin-
-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidenacetát

2,719 g terc.butyl-(RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-3-
-fenylacetamido-4-/(RS)-tetrahydrofuran-3-ylkarbonylmethyl-
thio/azetidin-2-on-1-yl/acetátu ve 20 ml tetrahydrofuranu
se zpracovává působením 1,01 g, 0,615 ml thionylchloridu a
0,913 g, 0,989 ml 2,6-lutidinu způsobem podle příkladu 1d).
Po zpracování se k roztoku surového chloridu ve 30 ml dioxan-
u přidá 2,53 g, 3,11 ml n-butylfosfinu. Po čištění rychlou
chromatografií při použití 50 a 70% ethylacetátu v hexanu
a pak ethylacetátu se ve výtěžku 40 % získá 1,496 g produk-
tu ve formě bleděžluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3420, 1762,
1717 /hrb/, 1681 a 1625 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: + ion (3NOBA, Na^+), $\text{MH}^+ = 663$, $\text{MNa}^+ = 685$.

- e) Terc.butyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-/(RS)-tetra-
hydrofuran-3-yl/cef-3-em-4-karboxylát

1,496 g tercbutyl-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-
-/(RS)-tetrahydrofuran-3-ylkarbonylmethylthio/azetidin-
-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidenacetátu se podrobí
termolýze ve 30 ml toluenu stejně jako v příkladu 1e) a
směs se čistí rychlou chromatografií při použití 40, 50
a 60% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 28 % získá
0,28 g produktu ve formě žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3411, 1702,
1718 a 1687 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,52 (9H, s), 1,43 - 2,39 (3H, m),
3,23 a 3,44 , 3,27 a 3,44 (2H, 2ABq, $J = 17,7$ Hz), 3,51 -
4,03 (6H, m), 4,94 a 4,96 (1H, 2d, $J = 4,7$ a 4,7 Hz),
5,74 - 5,82 (1H, m), 6,03 a 6,04 (1H, 2d, $J = 8,8$ a 8,9 Hz)
a 7,26 - 7,42 (5H, m).

Hmotové spektrum: + ion (3NOBA, Na^+) $\text{MNa}^+ = 467$.

f) terc.butyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(RS)-tetrahydrofuran-3-yl/cef-3-em-4-karboxylát

0,9 g terc.butyl-(6R,7R)-7-fenylavetamido-3-/(RS)-tetrahydrofuran-3-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu v 15 ml dichlormethanu s 0,45 g, 0,49 ml N-methylmorfolinu se zpracovává postupným přidáváním 0,549 g chloridu fosforečného ve směsi 13,74 ml dichlormethanu, 10 ml methanolu a 10 ml vody, tak jak bylo svrchu popsáno v příkladu 2f). Po čištění rychlou chromatografií na silikagelu při použití 60 a 80% ethylacetátu v hexanu a pak ethylacetátu se ve výtěžku 73 % získá 0,481 g produktu ve formě žluté pevné látky.

Hmotové spektrum pro $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

vypočteno: M, 326,1300 nalezeno: M^+ , 326,1304.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3408, 1775 a 1716 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,55 (9H, s), 1,69 - 2,41 (3H, m), 3,31 a 3,48, 3,34 a 3,49 (2H, 2ABq, $J = 17,5$ a $17,5 \text{ Hz}$), 3,69 - 3,83 (4H, 2s, překrývající m), 3,97 - 4,04 (2H, m), 4,72 a 4,74 (1H, 2d, $J = 4,3$ a $4,4 \text{ Hz}$) a 4,95 a 4,97 (1H, 2d, $J = 4,3$ a $4,4 \text{ Hz}$).

g) Terc.butyl-(6R,7R)-7-/2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-3-yl/-cef-3-em-4-karboxylát

0,751 g hydrochloridu kyseliny 2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)octové v 5 ml dimethylformamidu se zpracovává přidáním 0,179 g, 0,121 ml methansulfonylchloridu a 0,404 g, 0,544 ml diisopropylethylaminu způsobem podle příkladu 1g). Pak se přidá ještě 0,464 g terc.-

butyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(RS)-tetrahydrofuran-3-yl/cef-3-em-4-karboxylátu a 0,112 g, 0,114 ml pyridinu v 5 ml DMF. Po zpracování a čištění rychlou chromatografií při použití 40, 50 a 60% ethylacetátu v hexanu se ve výtěžku 82 % získá 0,874 g produktu ve formě žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3398, 1783, 1731 (hrb), 1718 a 1688 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,53 (9H, s), 1,69 - 2,43 (3H, m), 3,29 a 3,46, 3,34 a 3,48 (2H, 2ABq, $J = 17,7$ a $17,7$ Hz), 3,63 - 4,07 (6H, m a s), 5,03 a 5,06 (1H, 2d, $J = 4,8$ a $4,8$ Hz), 5,84 - 5,90 (1H, m), 6,73 a 6,74 (1H, 2s), 6,76 a 6,90 (1H, 2d, $J = 8,7$ a $8,7$ Hz výměnný s D_2O) a 7,02 (1H, široký s, výměnný s D_2O) a 7,31 (15H, s).

Hmotové spektrum: + ion (3NOBA, Na^+) $\text{MNa}^+ = 774$.

h) (6R,7R)-7-/2-(2-aninothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido-3-/(RS)-tetrahydrofuran-3-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

0,859 g terc.butyl-(6R,7R)-7-/2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-3-yl/cef-3-em-4-karboxylátu se zbaví ochranných skupin v 11,4 ml kyseliny mravenčí působením 1M kyseliny chlorovodíkové (užije se 10% kyselina mravenčí, jak bylo popsáno v příkladu lh)). Po zpracování směsi se pH roztoku upraví na 8 přidáním vodného hydrogenuhličitanu sodného a produkt se čistí chromatografií na sloupci HP20SS, jako eluční činidlo se užije 1, 2, 4 a 6% THF ve vodě. Frakce, které podle výsledků HPLC obsahují výsledný produkt se spojí, odpaří a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 74 % získá 0,4 g výsledného produktu ve formě amorfni bílé pevné látky.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1757, 1670, 1596 a 1532 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 1,61 - 2,08 (3H, m), 3,15 a 3,37, 3,18 a 3,37 (2H, 2ABq, $J = 16,6$ a $16,7$ Hz), 3,45 - 3,66 (2H, m), 3,76 - 3,95 (5H, m překrývající s při 3,84), 4,96 a 4,97 (1H, 2d, $J = 4,3$ a $4,6$ Hz), 5,46 - 5,54 (1H, m), 6,75 a 6,76 (1H, 2s), δ ,25 (2H, široký s, výměnný s D_2O).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 476$,
 $\text{MNa}^+ = 498$.

Příklad 14

4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

a) (R)-2-bromacetyltetrahydrofuran

2,739 g kyseliny (R)-2-tetrahydropyrroslizové, popsané v EP 382 506 se převede na chlorid působením 9 g, 6,18 ml oxalylchloridu, jak bylo svrchu popsáno v příkladu 1a). Získaný chlorid se rozpustí v dichlormethanu, roztok se zchladí ve směsi ledu a vody a nasytí přebytkem diazomethanu, který se nechá roztokem probublávat v proudu argonu. Pak se přidá 4,41 ml, 48% vodného roztoku kyseliny bromovodíkové a reakční směs se energicky míchá. Po 10 minutách se roztok promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Odparek se podrobí rychlé chromatografii při použití 5- a pak 10% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 77 % získá 3,519 g produktu ve formě bleděžlutého oleje.

$\alpha_D + 60,9$ ($c = 1,01$, chloroform).

b) 4-methoxybenzyl-(RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-3-fenyl-acetamido-4-/(R)-tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethyl-thio/azetidin-2-on-1-yl/acetát

4,103 g 4-methoxybenzyl-(RS)-2-hydroxy-2-/(1R,5R)-3-benzyl-4-thia-2,6-diazabicyklo/3.2.0/hept-2-en-7-on-6-yl/acetátu ve směsi 15 ml dichlormethanu a 15 ml acetonu se podrobí otevření kruhu působením 3,33 g hydrátu kyseliny 4-toluensulfonové v 8 ml vody a materiál se uvede do reakce s 2,11 g (R)-2-bromacetyltetrahydrofuranu ve 20 ml acetonu s obsahem 0,687 g uhličitanu draselného, tak jak bylo popsáno svrchu v příkladu 6b) pro diastereoismerní směs. Po čištění rychlou chromatografií se ve výtěžku 49 % získá 2,618 g produktu ve formě žluté pryže.

$[\alpha]_D -10,7$ ($c = 1,00$ chloroform).

- c) 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(R)-tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl/-2-tri-n-butyfosforanylidenacetát

2,558 g 4-methoxybenzyl-(RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(R)-tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-azetidin-2-on-1-ylacetátu se převede na výsledný produkt působením 0,842 g, 0,51 ml thionylchloridu, 0,757 g, 0,82 ml 2,6-lutidinu a 2,1 g, 2,58 ml tri-n-butyfosfinu tak, jak bylo popsáno pro diastereoismerní směs v příkladu 6b). Ve výtěžku 63 % se získá 2,16 g produktu ve formě hnědé pryže.

- d) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

2,16 g fosforanu, připraveného podle příkladu 14c) se v 50 ml toluenu zahřívá 8 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Odpařením rozpouštědla a chromatografií se ve výtěžku 67 % získá 1,008 g produktu ve formě žluté pevné látky.

- e) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-((R)-tetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát

Na 0,98 g cefemu, připraveného v příkladu 14d) se působí 0,523 g chloridu fosforečného ve 13,1 ml dichlormethanu a 0,429 g, 0,466 ml N-methylmorfolinu a pak 10 ml methanolu a 10 ml vody způsobem, který byl pro diastereo-
isomerní směs popsán v příkladu 6e). Po zpracování směsi a čištění produktu krystalizací z toluenu byl ve výtěžku 33 % získán výsledný produkt v množství 0,252 g ve formě bezbarvé pevné látky s teplotou tání 130 až 132 °C.

$[\alpha]_D^{25} +11,5$ ($c = 1,00$, chloroform),

^1H NMR-spektrum je totožné se spektrem, získaným pro isomer R, připravený v příkladu 6e).

Příklad 15

4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-((S)-tetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát

- a) (S)-2-bromacetyltetrahydrofuran

5,94 g kyseliny (S)-2-tetrahydropyrosilizové se převede na chlorid působením 13,00 g oxalylchloridu. Získaný chlorid se převede na výsledný produkt působením diazomethanu a pak 9,58 ml 48% vodného roztoku kyseliny bromovodíkové, jak bylo svrchu popsáno v příkladu 14a). Po izolaci se ve výtěžku 89 % získá 8,78 g produktu ve formě bleděžlutého oleje.

$[\alpha]_D^{25} -62,8$ ($c = 1,00$, chloroform).

- b) 4-methoxybenzyl-(RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(S)-tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl/acetát

15,0 g, 4-methoxybenzyl-(RS)-2-hydroxy-2-/(1R,5R)-3-benzyl-4-thia-2,6-diazabicyklo/-3.2.0/-hept-2-en-7-on-6-yl/acetátu ve 100 ml 50% acetonu v dichlormethanu se rozštěpí působením 12,25 g kyseliny 4-toeluensulfonové ve 25 ml vody. Produkt se nechá reagovat s 8,78 g surového bromidu z příkladu 15a) ve 40 ml acetonu v přítomnosti 2,53 g uhličitanu draselného způsobem podle příkladu 14b). Tímto způsobem se ve výtěžku 62 % získá 12,366 g produktu ve formě žluté pěny.

- c) 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(S)-tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl/2-tri-n-butylfosforanylidenacetát

Stejně jako v příkladu 14c) se 12,366 g alkoholu ze stupně 15b) převede na výsledný produkt působením 2,47 ml thionylchloridu a 3,99 ml 2,6-lutidinu a pak ještě 12,55 ml tri-n-butylfosfinu. Po čištění fosforeanu se ve výtěžku 60 % získá výsledný produkt ve formě 10 g hnědé pryže.

- d) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

Stejně jako v příkladu 14d) se 10 g fosforanu z příkladu 15c) cyklizuje ve 200 ml toluenu při teplotě varu pod zpětným chladičem. Po izolaci se ve výtěžku 78 % získá 5,452 g výsledného produktu ve formě žluté pěny.

- e) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

Stejným způsobem jako v příkladu 14e) se na 5,452 g cefemu ze stupně 15d) působí 2,96 g chloridu fosforečného a 2,9 ml N-methylmorfolinu ve 125 ml dichlormethanu a pak ještě 50 ml methanolu a 50 ml vody. Po úpravě pH na 7 přidáním 0,88% hydroxidu amonného a po čištění se ve výtěžku 67 % získá 2,803 g výsledného produktu ve formě bleděžluté pěny. ¹H-NMR spektrum této látky je totožné se spektrem S-isomeru, získaného v příkladu 6c).

Příklad 16

Acetoxymethyl-(6R,6R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

- a) Acetoxymethyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-(tetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát

K roztoku 0,303 g, 0,78 mmol kyseliny (6R,7R)-7-fenylacetamido-3-(tetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylové, získané v příkladu 12, v 5 ml N-methylpyrrolidinonu se přidá 0,37 g, 2,66 mmol uhličitanu draselného. Pak se ke směsi v průběhu 1 hodiny přidá po kapkách 0,30 g, 1,95 mmol brommethylacetátu. Směs se ještě 1 hodinu míchá a pak se přidá ethylacetát a voda. Organická fáze se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se čistí chromatografií, čímž se ve výtěžku 56 % získá 0,198 g produktu ve formě směsi diastereomerů. Hlavní složka, diastereomer S má následující spektrální hodnoty:

NMR-spektrum (CDCl₃): 1,59 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,38 (1H, m), 3,28 (1H, d, J = 18,9 Hz), 3,59 (1H, d), 3,65 (2H, ABq, J = 16,4 Hz), 3,88 (2H, m), 4,89 (1H, dd,

$J = 9,0, 6,7 \text{ Hz}$), $4,93$ (1H, d, $J = 4,9 \text{ Hz}$), $5,84$ (3H, m), $6,01$ (1H, d, $0,1 \text{ Hz}$) a $7,34$ (5H, m).

- b) Acetoxymethyl (6R,7R)-7-amino-3-/(S)-tetrahydro-furan-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

Stejně jako v příkladu 12b), se na cefem z příkladu 16a), a to na $0,196 \text{ g}$ této látky působí 132 mg chloridu fosforečného a 94 mikrolitry N-methylmorfolinu v 7 ml dichlormethanu a pak ještě $0,85 \text{ ml}$ methanolu a $1,15 \text{ ml}$ vody. Po úpravě pH na 7 přidáním 1 M vodného roztoku amoniaku a po zpracování směsi se oddělí diastereomery rychlou chromatografií, čímž se ve výtěžku 37% získá $54,3 \text{ mg}$ S-isomeru.

NMR-spektrum (CDCl_3): $1,66$ (1H, m), $1,97$ (2H, m), $2,13$ (3H, s), $2,40$ (1H, m), $3,56$ (2H, ABq, $J = 17,6 \text{ Hz}$), $2,91$ (2H, m), $5,03$ (3H, m) a $5,84$ (2H, m).

- c) Acetoxymethyl-(6R,7R)-7-/(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydro-furan-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

Stejně jako v příkladu 12c) se na 35 mg kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminooctové působí 34 a pak ještě 27 mikrolitry N,N-diisopropylethylaminu a 15 mikrolitry methansulfonylchloridu v 1 ml DMF a pak se směs přidá k 53 mg aminosloučeniny, získané v příkladu 16b), v 1 ml DMF. Po zpracování směsi a po chromatografii se ve výtěžku 74% získá 60 mg produktu ve formě pěny.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: $3330, 1774$, a 1676 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): $1,64$ (1H, m), $1,99$ (2H, m), $2,14$ (3H, s), $2,41$ (1H, m), $3,38$ a $3,67$ (2H, ABq, $J = 18,9 \text{ Hz}$), $3,90$ (2H, m), $4,11$ (3H, s), $4,95$ (1H, dd, $J = 9,0, 6,8 \text{ Hz}$), $5,07$ (1H, d, $J = 4,8 \text{ Hz}$), $5,86$ (2H, m), $5,99$ (1H, dd, $J = 8,9$,

4,8 Hz), 6,08 (2H, široký s), 7,00 (1H, s) a 7,49 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) 526 (MH^+).

Příklad 17

(6R,7R)-7- β -(2-aminothiokol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino-acetamido/-3-(5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát sodný

- a) Kyselina (2RS,5SR)-5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-karboxylát

Roztok 3,10 g kyseliny 5-methoxymethylfuran-2-karboxylové ve 40 ml ethylacetátu se hydrogenuje v přítomnosti 200 mg 5% rhodia na aktivním uhlí tak dlouho, až ustane příjem vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se ethylacetátem. Filtráty se spojí a odpaří, čímž se získá 3,26 g produktu ve formě bezbarvého oleje.

IR-spektrum ve formě filmu má maximum při 1750 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$): 1,75 - 2,1 (2H, m), 2,1 - 2,6 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,47 (1H, dd, $J = 3,0$ a $10,0$ Hz), 3,74 (1H, dd, $J = 4,0$ a $10,0$ Hz), 4,15 - 4,43 (1H, m), a 4,43 - 4,63 (1H, m).

- b) (2RS,5SR)-2-chloracetyl-5-methoxymethyltetrahydrofuran

Roztok 3,1 g kyseliny (2RS,5SR)-5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-karboxylové v 50 ml dichlormethanu se zpracovává působením 2,68 ml oxalylchloridu a jedné kapky dimethylformamidu. Pak se směs ještě 1 hodinu míchá a pak 10 minut zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří, přidá se dichlormethan, který se

znovu odpaří a tento postup se ještě jednou opakuje. Produkt se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu a roztok se zchladí v ledové lázni, pak se roztokem nechá probublávat diazomethan způsobem, který byl popsán v příkladu 14a). Po skončeném přidávání se směs půl hodiny míchá při teplotě 0 °C a pak se nechá roztokem procházet plynný chlorovodík až do spotřebování vešketého diazoketonu. Roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodným, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. 2,44 g produktu se izoluje chromatografií na sloupci silikagelu, k eluci se užije směs hexanu a ethylacetátu v poměru nejprve 4 : 1 a pak 1 : 1.

IR-spektrum ve formě filmu má maximum při 1740 cm⁻¹.

NMR-spektrum (CDCl₃): 1,6 - 2,35 (4H, m), 3,30 - 3,75 (2H, m), 3,37 (3H, s), a 4,05 - 4,75 (4H, m).

c) (3R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenoxyacetamidoazetidin-2-on

1,0 g uhličitanu draselného se za stálého míchání přidá ke směsi 1,07 g (3R,4R)-4-merkapt-3-fenoxyacetamidoazetidin-2-onu a 0,869 g (2RS,5SR)-2-chloracetyl-5-methoxymethyltetrahydrofuranu v 15 ml dimethylformamidu. Směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se dvakrát promyje vodou, pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. 0,987 g produktu se získá chromatografií odparku na sloupci silikagelu, jako rozpouštědlo se užije ethylacetát.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při 3411, 3308, 1779 a 1689 cm⁻¹.

NMR-spektrum (CDCl₃): 1,63 - 1,77 (1H, m), 1,88 - 2,23 (3H, m), 3,30 - 3,62 (6H, m), 3,65 - 3,78 (1H, m), 4,15 -

4,30 (1H, m), 4,42 - 4,51 (1H, m), 4,57 (2H, s), 5,04 (1H, d, J = 4,0 Hz), 5,60 (1H, dd, J = 4,35, 9,09 Hz), 6,90 - 7,08 (4H, m), 7,28 - 7,49 (2H, m) a 7,49 (1H, t, J = 8,16 Hz).

d) 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenoxyacetamidoazetidin-2-on-1-yl/-acetát

Roztok 1,82 g 4-methoxybenzylglyoxylátu ve 30 ml dichlorethanu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem při použití Dean Starkova odlučovače vody celkem 1 hodinu. Roztok se zchladí na teplotu místnosti a přidá se 2,94 g (3R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenoxyacetamidoazetidin-2-onu ve 20 ml dichlorethanu a pak ještě 0,1 ml triethylaminu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří na rotačním odpařovači a produkt se izoluje jako 2,23 g směsi isomerů chromatografií odparku na silikagelu při použití ethylacetátu jako elučního činidla. IR-spektrum v chloroformu má maxima při 3411, 1780, 1745 a 1691 cm^{-1} .

e) 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenoxyacetamidoazetidin-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidenacetát

0,95 ml, 2,6-lutidinu se za stálého míchání přidá ke směsi produktu z předchozího stupně ve 24 ml tetrahydrofuranu. Pak se přidá roztok 0,59 ml thionylchloridu ve 4 ml tetrahydrofuranu při teplotě nižší než 20 °C a směs se ještě 2 hodiny míchá. Pak se roztok zfiltruje a odpaří a odparek se rozpustí v toluenu a znovu se odpaří. Surový

produkt se pak pod argonem rozpustí v dioxanu a přidá se 3,0 ml tri-n-butylfosfinu. Směs se míchá půl hodiny při teplotě místnosti a pak se zředí ethylacetátem, směs se promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Pak se roztok vysuší síranem hořečnatým a odpaří. 4,25 g produktu se izoluje chromatografií odparku na silikagelu při použití gradientu hexanu a ethylacetátu od poměru 1 : 1 až do čistého ethylacetátu jako elučního činidla.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3421, 1761, 1688 a 1612 cm^{-1} .

- f) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(2RS,5SR)-5-methoxymethyl-tetrahydrofuran-2-yl/-7-fenoxyacetamidocef-3-em-4-karboxylát

Roztok 4,25 g 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenoxyacetamidoazetidin-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidenacetátu a 20 mg kyseliny benzoové ve 100 ml toluenu se zahřívá 10 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí a rozpouštědlo se odpaří. 1,93 g produktu se izoluje chromatografií odparku na silikagelu, k eluci se užije gradientu hexanu a ethylacetátu od poměru 1 : 1 až do čistého ethylacetátu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3409, 1784, 1722 a 1695 cm^{-1} .

- g) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-(5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 1,93 g produktu z předchozího stupně ve 25 ml dichlormethanu se zchladí na teplotu -15 až -20 °C, přidá se 0,75 ml N-methylmorfolinu a pak ještě roztok chloridu

fosforečného v dichlormethanu (26,5 ml roztoku s obsahem 40 mg/ml chloridu fosforečného). Směs se míchá půl hodiny při téže teplotě, pak se míchá 6,8 ml methanolu a směs se míchá ještě půl hodiny při teplotě místnosti. Přidá se 10 ml vody a směs se energicky míchá ještě půl hodiny. Pak se dichlormethan odpaří na rotačním odpařovači a odparek se dělí mezi ether a vodu. Vodná fáze se smísí s ethylacetátem a pH se upraví na 6,2 přidáním 1N vodného amoniaku. Organická fáze se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Produkty se od sebe oddělí chromatografií odparku na silikagelu, k eluci se užije gradient hexanu a ethylacetátu od poměru 1 : 1 až k čistému ethylacetátu. Nejprve se získá 388 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(2S,5R)-5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3410, 1776 a 1725 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,59 - 1,78 (2H, m), 1,93 - 2,08 (1H, m), 2,18 - 2,32 (1H, m), 2,54 (2H, široký s), 3,33 - 3,54 (3H, m), 3,38 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,00 - 4,11 (1H, m), 4,76 (1H, d, $J = 4,99$ Hz), 4,90 (1H, d, $J = 4,97$ Hz), 4,96 (1H, t, $J = 8,23$ Hz), 5,17 (2H, s), 6,88 (2H, d, $J = 8,60$ Hz) a 7,33 (2H, d, $J = 8,61$ Hz).

Hmotové spektrum : $M^+ = 434$.

Při další eluci se získá 305 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(2R,5S)-5-methoxymethyl-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3409, 1776 a 1725 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,60 - 1,81 (2H, m), 1,85 - 2,01 (2H, m), 3,30 - 3,50 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,44 (1H, d, $J = 17,78$ Hz), 3,69 (1H, d, $J = 17,75$ Hz), 3,80 (3H, s),

4,00 - 4,17 (1H, m), 4,70 (1H, d, $J = 4,92$ Hz), 4,93 (1H, d, $J = 4,95$ Hz), 5,10 - 5,20 (1H, m), 5,18 (1H, d, $J = 11,88$ Hz), 5,24 (1H, d, $J = 11,89$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8,65$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,64$ Hz).

Hmotové spektrum : $M^+ = 434$.

h) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(2R,5S)-5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

ROztok 155 mg kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoctové a 134 mikrolitrů N,N-diisopropylethylaminu ve 3 ml dimethylformamidu se zchladí na -30 až -40 °C a přidá se 60 mikrolitrů methansulfonylchloridu. Směs se při téže teplotě míchá ještě půl hodiny a pak se přidá roztok 304 mg 4-methoxybenzyl-4-(6R,7R)-7-amino-/2-(2R,5S)-5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu ve 3 ml dimethylformamidu a pak ještě 60 mikrolitrů pyridinu. Pak se směs míchá ještě 1,5 hodiny při teplotě 0 °C, načež se dělí mezi ethylacetátu a vodný roztok kyseliny citronové. Organický roztok se nejprve třikrát promyje vodou, pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. 115 mg produktu se získá chromatografií odparku na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije gradient hexanu a ethylacetátu od poměru 1 : 1 do čistého ethylacetátu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3489, 3397, 3330, 1779, 1723, 1681 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,60 - 1,80 (2H, m), 1,78 - 2,05 (2H, m), 3,30 - 3,53 (3H, m), 3,37 (3H, s), 3,70 (1H, d, $J = 17,87$ Hz), 3,81 (3H, s), 4,08 (3H, s), 5,05 (1H, d, $J = 4,79$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 11,81$ Hz), 5,24 (1H, d, $J = 11,62$ Hz), 5,90 (1H, dd, $J = 4,75$ a $8,89$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 9,56$ Hz), 6,91 (1H, s), 7,34 (1H, d, $J = 8,67$ Hz) a 7,67 (1H, d, $J = 8,88$ Hz).

- i) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(2SR,5S)-5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

0,15 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se za stálého míchání přidá k roztoku 115 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(2R,5S)-5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu ve 4 ml 95% kyseliny mravenčí. Směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti, pak se rozpouští a odpaří na rotačním odpařovači a přidá se toluen, který se opět odpaří, což se ještě jednou opakuje. Pak se odparek smísí s vodou a toluenem, pH vodné fáze se upraví na 6,2 přidáním vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se oddělí a odpaří, odparek se chromatografuje na sloupci HP20SS, jako eluční činidlo se užije voda se zvyšujícím se množstvím acetonu, čímž se získá 36 mg produktu ve formě směsi isomeru. Frakce s obsahem produktu se spojí, odpaří, odparek se rozpustí v 5 ml vody a roztok se lyofilizuje.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1762, 1671 a 1602 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CD_3)₂SO: 1,4 - 2,15 (4H, m), 3,14 - 3,48 (4H, m), 3,24 a 3,27 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,87 - 3,98 a 4,03 - 4,18 (1H, m), 4,96 (1H, d, J = 4,66 Hz), 5,00 a 5,22 (1H, 2t, J = 7,47 Hz), 5,46 - 5,57 (1H, m), 6,74 a 6,75 (1H, 2s), 7,25 (2H, s) a 9,49 a 9,53 (1H, 2d, J' = 812 Hz).

Příklad 18

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-pent-2-enamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

- a) 4-methoxybenzyl(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-
-(Z)-pent-2-enamido-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-
-cef-3-em-4-karboxylát

70 mikrolitrů methylenchloridu se přidá ke 178 mg kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-pent-2-enové a 160 mikrolitrů N,N-diisopropylethylaminu v 5 ml DMF a 5 ml dichlormethanu při teplotě -20°C . Reakční směs se jednu hodinu míchá při teplotě -20°C , pak se přidá k ledově chladnému roztoku 370 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu a 160 mikrolitrů N,N-diisopropylethylaminu v 5 ml dichlormethanu. Směs se 1 hodinu míchá, pak se odpaří a podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, k eluci se užije 30, 50, 60 a 70% ethylacetát v hexanu, čímž se získá 90 mg výsledného produktu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při 1782, 1720, 1674, 1614, 1516, 1134 a 1107 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,12 (3H, t, $J = 7,5\text{ Hz}$), 1,50 - 2,45 (6H, m), 3,30 - 3,95 (7H, m), 4,85 - 5,05 (2H, m), 5,18 (2H, s), 5,85 - 5,95 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,52 (1H, t, $J = 7,8\text{ Hz}$), 6,90 a 7,32 (4H, ABq, $J = 8,6\text{ Hz}$) a 7,43 (1H, d, $J = 8,0\text{ Hz}$).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 689$.

- b) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-pent-2-enamido/-
-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát
sodný

80 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-pent-2-enamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu ve 2 ml dichlormethanu se po kapkách přidá ke směsi 47 mg chloridu hlinitého a 1,03 ml anisolu

ve 2 ml dichlormethanu pod argonem při teplotě -50°C . Směs se 15 minut míchá při teplotě -40°C , pak se přidá 3,42 ml, 0,5 M citrátu sodného, směs se ještě 15 minut míchá při teplotě místnosti a pak se zředí 10 ml dichlormethanu a 10 ml vody. Vodná vrstva se oddělí, promyje se dichlormethanem a chromatograuje na HP20SS, k eluci se užije 0, 1, 2, 5 a 10% aceton ve vodě. Frakce, které podle analýzy HPLC obsahují produkt, se spojí, odpaří a lyofilizují, čímž se získá 22 mg produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 3407, 1757, 1609, 1527, 1375, 1338 a 1041 cm^{-1} .

NMR-spektrum (D_2O , 250 MHz): 1,03 (3H, t, $J = 7,5\text{ Hz}$), 1,65 - 2,30 (6H, m), 3,32 a 3,51 (2H, ABq, $J = 7,7\text{ Hz}$), 3,70 - 3,95 (2H, m), 4,65 - 4,80 (1H, m), 5,20 (1H, d, $J = 4,7\text{ Hz}$), 5,74 (1H, d, $J = 4,7\text{ Hz}$), 6,33 (1H, t, $J = 8,0\text{ Hz}$), 6,47 (1H, s).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{NM}^+ = 473$.

Příklad 19

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiadiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino acetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

a) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiadiazol-4-yl)-acetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát

65 mikrolitrů mesylchloridu se přidá k 370 mg kyseliny 2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiadiazol-4-yl)-octové a 146 mikrolitrů N,N-diisopropylethylaminu v 5 ml dichlormethanu při teplotě -20°C . Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě -20°C a pak se přidá k ledem chlazenému roztoku 335 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(S)-

tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu a 70 mikrolitrů pyridinu v 5 ml dichlorethanu. Reakční směs se 1 hodinu míchá, odpaří a odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, k eluci se užije 30, 50, 60 a 70% ethylacetát v hexanu, čímž se získá 300 mg produktu ve formě pěny.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3398, 1784, 1724, 1691, 1516, 1134 a 1107 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,55 - 1,75 (1H, m), 1,80 - 2,05 (2H, m), 2,25 - 2,45 (1H, m), 3,30 a 3,61 (2H, ABq, $J = 18,3$ Hz), 3,75 - 4,00 (2H, m), 3,81 (3H, m), 4,16 (3J, m), 4,85 - 5,00 (1H, m), 5,00 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,17 (2H, s), 5,92 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz), 6,72 (1H, d, $J = 7,8$ Hz) a 6,88 a 7,30 (19H, m).

Hmotové spektrum + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný), $\text{MNa}^+ = 839$.

b) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiadiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino-acetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný

5 ml kyseliny trifluoroctové se přidá k roztoku 100 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiadiazol-4-yl)-acetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu a 1 ml anisolu v 5 ml dichlormethanu při teplotě místnosti a směs se 1 hodinu míchá. Pak se směs odpaří, přidá se 10 ml toluenu a směs se znovu odpaří. Odparek se rozpustí v 1 ml 1% hydrogenuhlíčitanu sodného, promyje se vodou a chromatografuje na HP20SS, jako eluční činidlo se užije voda a 0,5 a 1% aceton ve vodě. Frakce, které podle analýzy HPLC obsahují výsledný produkt se spojí, odpaří a lyofilizují, čímž se získá 35 mg výsledného produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 3381, 1758, 1669, 1602, 1527, 1399 a 1042 cm^{-1} .

NMR-spektrum (D_2O): 1,64 - 2,25 (4H, m), 3,30 a 3,49 (2H, ABq, $J = 17,8$ Hz), 3,70 - 3,95 (2H, m), 4,03 (3H, s), 4,64 - 4,75 (1H, m), 5,19 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), a 5,77 (1H, d, $J = 4,7$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $MH^+ = 477$.

Příklad 20

(RS)-1-acetoxyethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-
-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-
-cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 267 mg (RS)-1-acetoxyethylbromidu ve 2 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu se po kapkách v průběhu 1 hodiny přidá do ledem chlazené směsi 190 mg (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu sodného a 110 mg uhličitanu draselného v 1 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu. Po 15 minutách se směs zředí ethylacetátem, promyje se vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří a podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 50, 70, 80 a 90% ethylacetát v hexanu, čímž se získá 172 mg produktu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při 3019, 2929, 1786, 1683, 1520, 1376 a 1135 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz): 1,45 - 1,75 (4H, m), 1,90 - 2,10 (2H, m), 2,09 a 2,10 (společně 3H, 2s), 2,30 - 2,50 (1H, m), 3,36 a 3,65 (2H, ABq, $J = 18,8$ Hz), 4,93 - 5,10 (2H, m), 5,90 - 6,05 (1H, m), 6,94 a 7,07 (společně 1H, q, $J = 5,8$ Hz), 7,10 a 7,15 (společně 1H, 2s), 7,60 a 7,67 (společně 1H, 2d, $J = 7,4$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $MNa^+ = 562$.

Příklad 21

Disodná sůl kyseliny (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-
-2-(Z)-karboxymethoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-
-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylové

- a) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(Z)-terc.butoxykarbonyl-
methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido/-
-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

K roztoku 179 mg, 0,31 mmol kyseliny 2-/(Z)-terc.-
butyloxykarbonylmethoxyimino/-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-
octové ve 4 ml DMF se při teplotě -25°C přidá 52 mikrolitrů
0,3 mmol N,N-diisopropylethylaminu a 24 mikrolitrů, 0,31 mmol
methansulfonylchloridu v průběhu 30 minut. Pak se přidá ještě
směs 119 mg, 0,31 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-
-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu, získaného
v příkladu 6 a 26 mikrolitrů, 0,31 mmol pyridinu ve 4 ml DMF
a směs se při teplotě 0°C míchá ještě 1 hodinu. Pak se re-
akční směs dělí mezi ethylacetát a zředěný vodný roztok hydro-
genuhličitanu sodného, vodná vrstva se promyje vodným rozto-
kem kyseliny citronové a vodou, vysuší se síranem hořečnatým
a odpaří. Odparek se chromatografuje na silikagelu při použi-
tí směsi ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla, čímž se
ve výtěžku 69 % získá 190 mg krémově zbarvného amorfního pev-
ného produktu.

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,43 (9H, s), 1,54 - 1,68 (2H, m),
1,86 - 1,95 (1H, m), 2,02 - 2,12 (1H, m), 3,34 a 3,50 (2H,
ABq, $J = 18,0$ Hz), 3,76 - 3,91 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,76
(2H, široký s,), 5,02 (1H, d, $H = 5,0$ Hz), 6,16 - 5,22 (1H,
m), 5,78 (1H, dd, $J = 5,8$ Hz), 6,84 (1H, s), 6,8 (2H, d,
 $J = 9$ Hz), 7,0 (1H, široký s, výměna) a 7,26 - 7,36 (17H, m).

Hmotové spektrum: + ion (3nitrobenzylalkohol, octan sodný)
 $\text{MNa}^+ = 938$.

- b) Disodná sůl kyseliny (6R,7R)-7-/2-aminothiazol-4-yl/-2-(Z)-karboxymethoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylové

174 mg, 0,19 mmol produktu z příkladu 21a) se rozpustí v 5 ml směsi kyseliny trifluoroctové, dichlormethanu a anisolu v poměru 4 : 4 : 1 a směs se 2 hodiny nechá stát při teplotě místnosti. Pak se roztok odpaří do sucha za sníženého tlaku a odparek se dvakrát promyje etherem. Pevný zbytek se rozpustí ve vodě, pH se upraví na 7,5 přidáním hydrogenuhlčitanu sodného a roztok se chromatografuje na HP20SS, jako eluční činidlo se užije voda. Dojde k určitému oddělení isomerů, avšak většina produktu se získá ve formě směsi frakcí s produktem R a S, tento produkt s obsahem tetrahydrofurylových isomerů se lyofilizuje, čímž se ve výtěžku 44 % získá 42 mg pevného bílého produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1761, 1660 (hrb), 1601 a 1533 cm^{-1} .

NMR-spektrum (D_2O , hlavní isomer(: 1,69 - 2,18 (4H, m), 3,32 a 3,51 (2H, ABq, $J = 18,0$ Hz), 3,74 - 3,93 (2H, m), 4,52 (2H, s), 5,19 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,77 (1H, d, $J = 5,0$ Hz) a 7,01 (1H, s), ve spektru isomeru, získaného v menším množství jsu typické zejména 3,37 a 3,57 (ABq, $J = 17,0$ Hz), 5,17 (d, $J = 5,0$ Hz) a 5,76 (d, $J = 5,0$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný), $\text{MNa}^+ = 563$.

Příklad 22

(6R,7R)-7-/(R)-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

- a) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/(R)-2-terc.butoxykarbonyl-amino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido/-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát

136 mg, 0,35 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylátu, získaného v příkladu 6, v 10 ml THF se míchá na ledové lázni se 108 mg, 0,52 mmol docyklohexylkarbodiimidu, pak se v průběhu 2 minut po kapkách přidá roztok 139 mg, 0,52 mmol kyseliny (R)-2-tercbutoxykarbonylamino-2-(4-hydroxyfenyl)octové ve 3 ml THF. Směs se 30 minut míchá při teplotě 0 °C a pak ještě 30 minut při teplotě místnosti. Pak se směs zfiltruje a odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu při použití směsí ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Tímto způsobem se ve výtěžku 95 % získá 212 mg výsledného produktu ve formě bílé pevné látky.

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,10 - 2,0 (4H, m), 1,42 (9H, s), 3,18 a 3,43 (2H, ABq, $J = 17,0$ Hz), 2,80 (3H, s), 3,77 - 3,88 (2H, m), 4,89 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,10 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 5,11 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,19 (2H, s), 5,65 (1H, d, $J = 5,0$ Hz, výměna), 5,69 (1H, dd, $J = 4,9$ Hz), 6,72 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, výměna), 6,88 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 8,0$ Hz) a 7,33 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 938$.

b) (6R,7R)-7-/(R)-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

42 mg, 0,66 mmol produktu z příkladu 22a) se zpracovává způsobem podle příkladu 21b). Výslednou chromatografií na HP20SS se získají dvě frakce. První frakce, získaná při eluci je 53 mg čistého (S)-tetrahydrofuran-2-ylového isomeru, který se získá ve výtěžku 19 % jako bílá lyofilizovaná pevná látka.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1762, 1690 a 1600 cm^{-1} .

NMR-spektrum (D_2O): 1,62 - 1,74 (1H, m), 1,87 - 1,98 (2H, m), 2,15 - 2,05 (1H, m), 3,10 a 3,39 (2H, ABq, $J = 18,0$ Hz), 3,72 - 3,90 (2H? m), 4,66 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 5,05 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 5,61 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

Další elucí téhož sloupce se získá ve výtěžku 30 % celkem 84 mg směsi obou diastereoisomerů.

Příklad 23

(1S,6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát-1-oxid sodný

a) 4-methoxybenzyl-(1S,6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát-1-oxid

250 mg, 0,4 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu, získaného v příkladu 7 ve 25 ml ethylacetátu se míchá na ledové lázni a současně se přidává roztok 25 mg, 0,44 mmol kyseliny m-chlorperbenzoové v 5 ml ethylacetátu. Po 10 minutách se reakční směs promyje zředěným vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a pak vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na silikagelu, k eluci se užije směs acetonu a ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 69 % získá 179 mg produktu ve formě bílé pevné látky.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při 1800, 1730, 1680 a 1610 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,48 - 1,64 (1H, m), 1,89 - 2,00 (2H, m), 2,33 - 2,47 (1H, m), 3,29 a 3,75 (2H, ABq, $J = 19,0$ Hz), 3,82 (3H, s), 3,84 - 3,96 (2H, m), 4,09 (3H, s), 5,06 (1H, dd, $J = 7,0$ a $9,0$ Hz), 5,22 (2H, s), 5,55 - 5,8 (1H, široký s, výměna), 6,16 (1H, dd, $J = 4,5, 10,0$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,98 (1H, s), 7,35 (2H, d, $J = 9,0$ Hz) a 7,55 - 7,65 (1H, široký, výměna).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 590$.

b) (1S,6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxy-iminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný-1-oxid

115 mg, 0,86 mmol bezvodho chloridu hlinitého se přidá ke směsi 5 ml anisolu a 3 ml dichlormethanu, zchlazené na -20°C . Po 15 minutách při této teplotě se směs dále zchladí na -40°C a přidá se roztok 170 mg, 0,29 mmol produktu z příkladu 23a) ve 4 ml dichlormethanu. Pak se směs míchá 10 minut při teplotě -40°C , načež se přidá 9 ml 0,5M vodného roztoku citrátu sodného. Směs se energicky míchá při teplotě místnosti, pak se vodná vrstva oddělí, dvakrát se promyje dichlormethanem a pak se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na HP20SS při eluci vodou s obsahem až 2 % acetonitrilu. Čisté frakce podle analýzy HPLC se spojí a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 50 % získá 71 mg produktu ve formě bílé pevné látky.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1775, 1669, a 1607 (široký pás) cm^{-1} .

NMR-spektrum (D_2O): 1,54 - 1,70 (1H, m), 1,94 - 2,03 (2H, m), 2,15 - 2,28 (1H, m), 3,44 a 3,85 (2H, ABq, $J = 18,0$ Hz), 3,8 - 4,0 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,86 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 4,99 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 5,95 (1H, d, $J = 4,5$ Hz) a 7,01 (1H, s).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) MH^+ = 492.

Příklad 24

7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-
-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-
-karboxylát sodný

a) 4-methoxybenzyl-2-diazo-3-oxo-5-/(3SR,4RS)-3-fenyl-
acetamidoazetidin-2-on-4-yl/pentanoát

Roztok 1,38 g, 3,15 mmol 4-methoxybenzyl-3-oxo-5-
-/(3SR,4RS)-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-4-yl/pentanoátu,
připraveného způsobem, popsaným pro 4-nitrobenzyl-3-oxo-5-
-/(3SR,4RS)-3-fenoxycetamidoazetidin-2-on-4-yl/pentanoát
v publikaci C. Bodurow a M. A. Carr, Tetrahedron Lett.,
1989, 30, 4801, v 60 ml acetonitrilu se zpracovává působením
870 mg, 4,42 mmol 4-toluensulfonylazidu a 822 mikrolitrů,
4,73 mmol N,N-diisopropylethylaminu při teplotě 0 °C. Po
10 minutách se ledová lázeň odstraní a směs se míchá ještě
2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se reakční směs zředí
ethylacetátem a promyje se nasyceným vodným roztokem chlo-
ridu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým se rozpouš-
tédlo odpaří ve vakuu, odparek se čistí chromatografií na
silikagelu, jako eluční činidlo se užije ethylacetát, čímž
se ve výtěžku 87 % získá 1,27 g produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 2134,
1775, 1717, 1654, 1513 a 1304 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz): 1,59 - 1,70 (2H, m), 2,68 -
2,95 (2H, m), 3,55 a 3,65 (2H, ABq, $J = 15,6$ Hz), 3,78
(1H, m), 3,82 (3H, s), 5,19 (2H, s), 5,25 (1H, ddd,
 $J \approx 8,1, 4,9, 1,0$ Hz). 6,25 (1H, široký s, výměna),
6,49 (1H, široký d, $J = 8,1$ Hz, výměna), 6,90 (2H, d,
 $J = 8,7$ Hz) a 7,23 - 7,70 (7H, m).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný)
 MNa^+ = 487.

- b) 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-fenylacetamido-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylát

Roztok 1,54 g, 3,32 mmol 4-methoxybenzyl-2-diazo-3-oxo-5-/(3SR,4RS)-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-4-yl/-pantanoátu ve 40 ml chloroformu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem v přítomnosti katalytického množství dimeru octanu rhodnatého. Směs se zahřívá 45 minut, pak se zchladí na teplotu 0 °C a postupně se přidá 1,16 ml, 6,66 mmol N,N-diisopropylethylaminu a 0,61 ml, 3,65 mmol anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové. Směs se míchá 30 minut při teplotě 0 °C a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 30 a pak 50% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 64 % získá 1,20 g produktu ve formě oranžové pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3417, 1783, 1733, 1684, 1516 a 1430 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,45 (1H, m), 2,01 (1H, m), 2,56 (2H, m), 3,58 a 3,64 (2H, ABq, $J = 16,1$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,87 (1H, m), 5,14 - 5,35 (3H, m), 5,89 (1H, široký d, $J = 6,2$ Hz, výměna), 6,87 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) a 7,22 - 7,41 (7H, m).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $\text{MH}^+ = 569$, $\text{MNH}_4^+ = 586$.

- c) 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-fenylacetamido-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylát

Roztok 1,13 g, 199 mmol 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-fenylacetamido-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylátu v 15 ml THF se zpracovává působením sloučeniny dvojmocné mědi, vytvořené z 1,97 g,

5,46 mmol (tetrahydrofuran-2-yl)-tri-n-butylstannátu, 4,1 ml, 1,6M roztoku n-butyllithia, to znamená 6,56 mmol n-butyllithia a 565 mg, 2,75 mmol komplexu bromidu měďného a dimethylsulfoxidu způsobem podle příkladu 11a). Po zpracování směsi se surový reakční produkt čistí chromatografií na silikagelu, k eluci se užije 10, 20 a 30% ethylacetát v hexanu. Nejprve se ve výtěžku 36 % získá 340 mg 3-n-butylkarbacetamu, pak se ve výtěžku 50 % získá 478 mg produktu ve formě směsi diastereoisomerů.

Hmotové spektrum pro $C_{28}H_{30}H_2O_6$

vypočteno: M^+ 490,2104, nalezeno: M^+ , 490,2096.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3422, 1769, 1719, 1682, 1515 a 1389 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz): 1,45 - 2,70 (8H, m), 3,58 a 3,67 (2H, ABq, $J = 16,0$ Hz), 3,72 - 3,90 (3H, m), 3,80 (3H, s), 4,93 a 5,09 (společně 1H, 2dd, $J = 8,9, 6,8$ a 7,9, 7,9 Hz), 5,13 - 5,28 (3H, m), 5,80 a 5,85 (společně 1H, 2d, $J = 6,6, 7,7$ Hz, výměna), 6,89 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) a 7,20 - 7,41 (7H, m).

d) 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-amino-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylát

K roztoku 560 mg, 1,14 mmol 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-fenylacetamido-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylátu a 250 mikrolitrů, 2,27 mmol N-methylmorfolinu v 15 ml dichlormethanu se postupně přidá 357 mg, 1,71 mmol chloridu fosforečného v 9 ml dichlormethanu, 2,5 ml methanolu a 5 ml vody způsobem podle příkladu 1f). Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu, k eluci se užije ethylacetát a pak 5% methanol v ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 39 % získá 166 mg 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-amino-3-/(SR)-tetrahydrofuran-2-yl/1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylát jako bezbarvá pěna.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3401, 1761, 1716, 1613 a 1516 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,50 - 1,68 (2H, m), 1,85 - 1,97 (2H, m), 2,12 - 2,32 (2H, m), 2,35 - 2,45 (2H, m), 2,79 (2H, široký s, výměna), 3,70 - 3,92 (3H, m), 3,78 (3H, s), 4,58 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 4,94 (1H, dd, $J = 8,8$, 7,0 Hz), 5,16 (2H, s), 6,87 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 8,7$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 395$.

Další elucí sloupce se ve výtěžku 31 % získá 132 mg polárnějšího diastereoisomeru, 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-amino-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylátu ve formě bleděžluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3408, 1761, 1722, 1613 a 1516 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,52 - 1,72 (2H, m), 1,80 - 2,00 (2H, m), 2,06 - 2,22 (2H, m), 2,50 - 2,78 (4H, m, 2H, výměna), 3,69 - 3,90 (3H, m), 3,78 (3H, s), 4,51 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 5,06 (1H, dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz), 5,20 (2H, s), 6,87 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) a 7,34 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný), $\text{MNa}^+ = 395$.

e) 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyaminoacetamido/-3-/(SR)-tetrahydrofuran-2-yl/-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylát

99 mg, 0,49 mmol kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoctové v 5 ml DMF se zpracovává působením 38 mikrolitrů, 0,48 mmol methansulfonylchloridu a

86 mikrolitrů 0,49 mmol diisopropylethylaminu způsobem podle příkladu 7a). Pak se postupně přidává roztok 160 mg, 0,43 mmol 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-amino-3-/(SR)-tetrahydrofuran-2-yl/-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylátu v 5 ml DMF a 40 mikrolitrů, 0,49 mmol pyridinu. Po zpracování směsi se produkt čistí chromatografií na silikagelu, k eluci se užije ethylacetát, čímž se ve výtěžku 71 % získá 169 mg výsledného produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 3313, 1763, 1717, 1676, 1612 a 1514 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,48 - 1,62 (2H, m), 1,83 - 1,98 (2H, m), 2,10 - 2,49 (6H, m, 2H výměna), 3,78 - 3,98 (3H, m), 3,79 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,98 (1H, dd, $J = 8,8, 6,9$ Hz), 5,13 a 5,20 (2H, ABq, $J = 12,2$ Hz), 5,48 (1H, dd, $J = 7,0, 5,0$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,00 (1H, s), 7,35 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), a 7,82 (1H, široký s, výměna).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylakohol, octan sodný), $\text{MH}^+ = 556$, $\text{MNa}^+ = 578$.

f) 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylát

74 mg, 0,37 mmol kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminooctové v 5 ml DMF se zpracovává působením 29 mikrolitrů, 0,37 mmol methansulfonylchloridu a 64 mikrolitrů, 0,37 mmol N,N-diisopropylethylaminu způsobem podle příkladu 7a). Pak se na směs postupně působí roztokem 125 mg, 0,34 mmol 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-amino-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylátu v 5 ml DMF a 30 mikrolitrech, 0,37 mmol pyridinu. Po zpracování směsi se produkt čistí rozetřením

s diethyletherem, čímž se ve výtěžku 78 % získá 148 mg výsledného produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 3343, 1751, 1718, 1678 a 1515 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,25 - 1,30 (2H, m), 1,50 - 2,78 (8H, m, 2H výměna), 3,75 - 3,95 (3H, m), 3,78 (3H, s), 4,12 (3H, s), 5,12 (1H, dd, $J = 7,8, 7,4$ Hz), 5,19 (2H, s), 5,43 (1H, dd, $J = 7,3, 5,1$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,05 (1H, s), 7,35 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), a 8,09 (1H, široký s, výměna).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MH}^+ = 556$, $\text{MNa}^+ = 578$.

q) (6RS,7SR)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/((SR)-tetrahydrofuran-2-yl/-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylát sodný

Roztok 160 mg, 0,29 mmol 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/((SR)-tetrahydrofuran-2-yl/-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylátu v 10 ml dichlormethanu se přidá k roztoku 115 mg, 0,85 mmol chloridu hlinitého ve směsi 4,5 ml anisolu a 2,5 ml dichlormethanu způsobem podle příkladu 7b). Po zastavení reakce přidáním 0,5M, 9 ml citrátu sodného a následném zpracování reakční směsi se produkt čistí chromatografií na sloupci HP20SS, k eluci se užije voda a pak 1 a 2% THF ve vodě. Frakce, které podle analýzy HPLC obsahují produkt, se spojí a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 71 % získá 94 mg produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1745, 1663, 1595, 1532 a 1387 cm^{-1} .

NMR-spektrum (d_6 -DMSO, 250 MHz): 1,38 - 1,55 (2H, m), 1,70 - 1,88 (3H, m), 1,97 - 2,16 (3H, m), 3,52 - 3,79 (3H, m), 3,82 (3H, s), 4,95 (1H, dd, $J = 8,4, 7,0$ Hz),

5,22 (1H, dd, $J = 8,6, 4,9$ Hz), 6,73 (1H, s), 7,23 (2H, širokýs, výměna) a 9,18 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, výměna).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $MH^+ = 458$.

h) (6RS,7SR)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylát sodný

Roztok 140 mg, 0,25 mmol 4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylátu v 10 ml dichlormethanu se přidá k roztoku 101 mg, 0,76 mmol chloridu hlinitého ve směsi 4,5 ml anisolu a 2,5 ml dichlormethanu způsobem podle příkladu 7b). Po zastavení reakce přidáním 0,5M, 8 ml citrátu sodného a následném zpracování reakční směsi se produkt čistí chromatografií na sloupci HP20SS, k eluci se užije nejprve voda a pak 1 a 2% THF ve vodě. Frakce, které podle analýzy HPLC obsahují produkt se spojí a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 47 % získá 54 mg produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1746, 1662, 1596, 1532 a 1387 cm^{-1} .

NMR-spektrum (d_6 -DMSO, 250 MHz): 1,42 - 1,62 (2H, m), 1,68 - 1,88 (4H, m), 2,01 (1H, m), 2,27 (1H, m), 3,56 - 3,78 (3H, m), 3,85 (3H, s), 5,20 (2H, m), 6,75 (1H, s), 7,24 (2H, široký s, výměna) a 9,25 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $MH^+ = 458$.

Příklad 25

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný-1,1-dioxid

- a) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-
-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-
-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát-1,1-dioxid

K ledem chlazenému roztoku 300 mg, 0,52 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu, získaného podle příkladu 7, ve 40 ml ethylacetátu se přidá roztok 270 mg, 1,56 mmol kyseliny m-chlorperbenzoové v 10 ml ethylacetátu. Roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se promyje zředěným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu, k eluci se užijí směsi ethylacetátu a hexanu, čímž se ve výtěžku 15 % získá 50 mg výsledného produktu ve formě krémově zbarvené pevné látky.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 1810, 1730, 1690 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,52 - 1,70 (1H, m), 1,94 - 2,00 (2H, m), 2,41 - 2,48 (1H, m), 3,55 a 3,85 (2H, ABq, $J = 19$ Hz), 3,19 (3H, s), 3,3 - 3,43 (2H, m), 4,1 (3H, s), 4,90 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,97 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 5,20 (2H, s), 5,94 - 6,3 (2H, m, výměna), 6,20 (1H, dd, $J = 5,0, 10,0$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,06 (1H, s), 7,32 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$) a 7,86 (1H, d, $J = 10,0$ Hz, výměna).

Hmotové spektrum : + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 606$.

- b) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-3-yl/-cef-3-em-4-karboxylát-1,1-dioxid sodný

Produkt z příkladu 25a) se zpracovává způsobem podle příkladu 23b), čímž se ve výtěžku 51 % získá výsledný produkt

jako lyofilizovaná bílá pevná látka.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1783, 1675 a 1610 cm^{-1} .

NMR-spektrum (d_6 -DMSO): 1,45 - 1,50 (1H, m), 1,69 - 1,79 (2H, m), 2,00 - 2,11 (1H, m), 3,48 a 3,87 (2H, ABq, $J = 18,0$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,50 - 3,86 (2H, m), 4,85 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 5,22 (H, d, $J = 5$ Hz), 5,61 (1H, dd, $J = 5,0$ a 7,0 Hz), 6,79 (1H, s), 7,13 (2H, s, výměna) a 9,33 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, výměna).

Hmotové spektrum: + ion /thioglycerol/ $\text{MH}^+ = 508$.

Příklad 26

(RS)-1-(propan-2-yl)-oxykarbonyloxyethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 516 mg (RS)-1-jod-1-(propan-2-yl)-oxykarbonyloxyethanu ve 2 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu se po kapkách přidá v průběhu 45 minut k ledu chlazené směsi 237 mg, (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu sodného a 276 mg práškového uhličitanu draselného v 5 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu. Směs se ještě 15 minut míchá, pak se zředí ethylacetátem, promyje se vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, odpaří a odparek se podrobí rychlé chromatografii na oxidu křemičitém, čímž se po eluci 50, 60, 70 a 80% ethylacetátem v hexanu získá 58 mg výsledného produktu ve formě pěny.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 2960, 187, 1760, 1682, 1633, 1519 a 1377 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,20 - 2,50 (13H, m), 3,35 - 3,80 (2H, m), 3,80 - 4,20 (2H, m), 4,22 (3H, s), 4,83 - 5,10 (2H, m), 5,85 - 6,00 (1H, m), 6,85 - 7,08 (1H, m), 7,27 (1H, s) a 7,76 (1H, široký m),

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 606$.

Příklad 27

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino-acetamido)-3-/(5R,2SR)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný

a) Methyl-5-methyl-2-funoát

5,0 g, 28,7 mmol methyl-5-chlormethyl-2-furoátu ve 40 ml ethylacetátu se hydrogenuje 3 hodiny v přítomnosti 50 mg 10% paladia na aktivním uhlí. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se ethylacetátem. Filtráty se spojí, odpaří se ve vakuu a odparek se čistí chromatografií na silikagelu, k eluci se užije 10% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 94 % získá výsledný produkt ve formě 3,78 g bezbarvého oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1725, 1534, 1522, 1437 a 1311 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 90 MHz): 2,38 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,12 (1H, široký d, $J = 4,0$ Hz), a 7,07 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

Hmotové spektrum: $\text{M}^+ = 140$.

b) Kyselina 5-methyl-2-pyrosilizová

K roztoku 3,68 g, 26,29 mmol methyl-5-methyl-2-furoátu ve 30 ml methanolu se přidá roztok 2,80 g, 50,0 mmol

hydroxidu draselného v 15 ml vody a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se methanol odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí ve vodě a roztok se promyje ethylacetátem. Vodná fáze se okyselí 5N kyselinou chlorovodíkovou a produkt se třikrát extrahuje ethylacetátem. Organické roztoky se spojí, vysuší a odpaří, čímž se ve výtěžku 94 % získá 3,12 g produktu ve formě žluté pevné látky s teplotou tání 110 až 112 °C.

Hmotové spektrum pro $C_6H_6O_3$

vypočteno: M^+ 126,0317, nalezeno: M^+ , 126,0312.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3300 - 2700, 1688, 1524, 1424, 1305, 1210 a 1167 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 90 MHz): 2,40 (3H, s), 6,15 (1H, d, $J = 4,0$ Hz) a 7,22 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

c) Kyselina 5-methyl-2-tetrahydropyrosilizová

Roztok 3,65 g, 28,97 mmol kyseliny 5-methyl-2-pyrosilizové v 60 ml ethylacetátu se hydrogenuje v přítomnosti 250 mg 5% rhodia na aktivním uhlí tak dlouho, až ustane příjem vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se ethylacetátem. Filtráty se spojí a odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 97 % získá 3,67 g výsledného produktu ve formě bleděžlutého oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3384, 3359, 1775, 1724 a 1355 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz): 1,35 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,53 (1H, m), 2,09 (1H, m), 2,17 - 2,40 (2H, m), 4,21 (1H, m), a 4,46 (1H, dd, $J = 8,9, 4,7$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $MNH_4^+ = 148$.

d) 2-bromacetyl-5-methyltetrahydrofuran

Roztok 1,80 g, 13,85 mmol kyseliny 5-methyl-2-tetrahydropyrosilizové ve 25 ml dichlormethanu se zpracovává působením 2,4 ml, 27,51 mmol oxalylchloridu v přítomnosti tří kapek dimethylformamidu. Směs se míchá 1,25 hodin, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Odparek se znovu rozpustí v dichlormethanu a roztok se znovu odpaří. Výsledný chlorid kyseliny se rozpustí ve 30 ml dichlormethanu a při teplotě 0 °C se roztokem nechá probublávat přebytek diazomethanu. Po ukončení reakce se směs míchá ještě 10 minut při teplotě 0 °C a pak se přidá 2,6 ml, 15,41 mmol bromovodíku ve formě 48% vodného roztoku. Směs se ještě 15 minut míchá při teplotě místnosti, pak se dvakrát promyje vodou, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 58 % získá 1,67 g surové výsledné látky ve formě hnědého oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1735, 1387 a 1086 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 90 MHz): 1,33 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,48 (1H, m), 1,90 - 2,35 (3H, m), 4,10 (1H, m), 4,25 (2H, s), a 4,48 (1H, m).

e) 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-4-(5-methyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio)-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/acetát

Roztok 3,42 g, 17,98 mmol kyseliny toluen-4-sulfonové v 8 ml vody se přidá k roztoku 4,12 g, 10,0 mmol 4-methoxybenzyl-(RS)-2-hydroxy-2-/(1R,5R)-3-benzyl-4-thia-2,6-diazabicyklo[3.2.0]hept-2-en-7-on-6-yl/acetátu ve směsi 20 ml dichlormethanu a 20 ml acetonu. Směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti, pak se reakční směs zředí dichlormethanem, dvakrát se promyje vodou, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá surový 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-

-2-/(3R,4R)-4-merkapto-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/acetátu ve formě bezbarvé pěny. Tento surový thiol se rozpustí v 50 ml acetonu a k roztoku se přidá roztok 1,67 g, 8,1 mmol 2-bromacetyl-5-methyltetrahydrofuranu v 5 ml acetonu. Po 10 minutách se přidá ještě 687 mg, 5,0 mmol uhličitanu draselného a směs se ještě 30 minut míchá. Pak se reakční směs zředí ethylacetátem, postupně se dvakrát promyje vodou a pak ještě nasyceným roztokem chloridu sodného, pak se vysuší a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 50, 70 a 80% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 60 % získá 2,68 g produktu ve formě bezbarvé pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3412, 1781, 1744, 1685 a 1515 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 579$.

f) 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-4-(5-methyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio)-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidenacetát

Roztok 530 mikrolitrů, 7,27 mmol thionylchloridu v 5 ml tetrahydrofuranu se po kapkách přidá k 2,68 g, 4,85 mmol hydroxysloučeniny a 850 mikrolitrů, 7,29 mmol 2,6-lutidinu ve 30 ml tetrahydrofuranu při teplotě -20°C . Směs se 30 minut míchá a pak se zfiltruje přes vsrtvu celitu a filtrát se odpaří ve vakuu. Přidá se toluen a vzniklý roztok se znovu odpaří, čímž se získá 4-methoxybenzyl-(RS)-2-chlor-2-/(3R,4R)-4-(5-methyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio)-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/acetát. Tato surová chlorovaná sloučenina se rozpustí ve 40 ml dioxanu a přidá se 2,7 ml, 10,84 mmol tri-n-butylfosfinu. Směs se ještě 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se zředí ethylacetátem a postupně promývá zředěným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou a nasy-

ceným roztokem chloridu sodného. Organický roztok se vysuší, odpaří a pak čistí chromatografií na silikagelu, k eluci se užije 50, 70 a 100% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 64 % získá 2,28 g výsledného produktu ve formě žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3420, 1762, 1732, 1681 a 1515 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylakohol, octan sodný), $\text{MH}^+ = 741$, $\text{MNa}^+ = 763$.

g) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-(5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-7-fenylacetamidocef-3-em-4-karboxylát

Roztok 2,28 g, 3,08 mmol fosforanu a 10 mg kyseliny benzoové ve 40 ml toluenu se zahřívá 16 hodin pod argonem na olejové lázni na teplotu 130 °C. Pak se reakční směs zchladí, odpaří a odparek se čistí chromatografií na silikagelu, k eluci se užije 10, 20 a 40% ethylacetát v hexanu, čímž se získá výsledný produkt s příměsí δ^2 -isomeru, celkem se ve výtěžku 79 % získá 1,27 g produktu ve formě žlutého oleje.

Hmotové spektrum pro $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$

vypočteno: $\text{M}^+ 522,1825$, nalezeno: $\text{M}^+, 522,1813$.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3416, 1782, 1688, 1613 a 1515 cm^{-1} .

h) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-(5-methyltetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxalát

754 mg, 3,62 mmol chloridu fosforečného v 19 ml dichlormethanu se přidá k roztoku 1,26 g, 2,41 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-(5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-7-fenylacetamido-cef-3-em-4-karboxylátu s obsahem

malého množství delta²-isomeru a 531 mikrolitrů, 4,83 mmol N-methylmorfolinu v 15 ml dichlormethanu při teplotě -25°C. Reakční směs se míchá 45 minut při teplotě -10 ± 5 °C, pak se přidá 5 ml methanolu a směs se míchá ještě 45 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 10 ml vody a směs se energicky míchá ještě další 1 hodinu. Po odpaření dichlormethanu ve vakuu se pH vodného zbytku upraví na 7 přidáním hydroxidu amonného za přítomnosti ethylacetátu. Směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem, pak se vysuší a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu, k eluci se užije 30, 50, 70, 80 a 100% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 32 % získá 310 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(5S,2S)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu ve formě bleděžluté pěny.

Hmotové spektrum pro C₂₀H₂₄N₂O₅S

vypočteno: M⁺ 404,1406 , nalezeno: M⁺ 404,1394.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3412, 1776, 1721, 1613, 1516 a 1393 cm⁻¹.

NMR-spektrum(CDCl₃, 250 MHz): 1,24 (3H, d, J = 5,8 Hz), 1,48 (1H, m), 1,69 (1H, m), 2,02 (3H, m, 2H výměna), 2,25 (1H, m), 3,45 a 3,60 (2H, ABq, J = 17,7 Hz), 3,78 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,88 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,93 - 5,04 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Po další eluci sloupce čistým ethylacetátem se ve výtěžku 21 % získá 208 mg polárnějšího diastereoisomeru, 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(5R,2R)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu ve formě žluté pěny.

Hmotové spektrum pro C₂₀H₂₄N₂O₅S

vypočteno: M⁺, 404,1406, nalezeno: M⁺, 404,1402.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3411, 1776, 1727, 1613 a 1516 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,24 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,48 (1H, m), 1,69 (1H, m), 1,92 - 2,08 (2H, m), 3,47 a 3,71 (2H, ABq, $J = 17,8$ Hz), 3,79 (3H, s), 4,00 (1H, dd, $J = 12,9$, 6,4 Hz), 4,83 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,92 - 5,17 (4H, m, 2H výměna), 5,19 (2H, s), 6,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) a 7,32 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Další elucí sloupce se ve výtěžku 15 % získá 142 mg, δ^2 -cefemových derivátů.

- i) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(5S,2S)-5-methyl-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

167 mg, 0,83 mmol kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminooctové v 5 ml DMF se zpracovává působením 64 mikrolitrů, 0,83 mmol methansulfonylchloridu a 145 mikrolitrů, 0,83 mmol N,N-diisopropylethylaminu způsobem podle příkladu 7a). Pak se postupně přidá roztok 305 mg, 0,75 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(5S,2S)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu v 5 ml DMF a 67 mikrolitrů, 0,83 mmol pyridinu. Po zpracování směsi se produkt čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 50 a 70% ethylacetát v hexanu a pak 100% ethylacetát, čímž se ve výtěžku 85 % získá 373 mg výsledného produktu ve formě žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3389, 1784, 1724, 1689, 1606 a 1516 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): 1,29 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,48 (1H, m), 1,69 (1H, m), 1,93 (2H, široký s, výměna), 2,07 (1H, m), 2,29 (1H, m), 3,39 a 3,64 (2H, ABq, $J = 18,8$ Hz), 3,80 (3H, s), 4,00 (1H, dd, $J = 12,8$ a 6,4 Hz), 4,10

(3H, s), 4,96 (1H, dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz), 5,02 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,19 (2H, s), 5,19 (2H, s), 5,84 (1H, široký s, výměna), 5,94 (1H, dd, $J = 9,0, 4,8$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), a 7,02 (1H, s), 7,35 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $MH^+ = 588$.

j) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(5R,2R)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát

K roztoku 109 mg, 0,54 mmol kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoctové ve 3 ml DMF se přidá 42 mikrolitrů, 0,54 mmol methansulfonylchloridu a 95 mikrolitrů, 0,55 mmol N,N-diisopropylethylaminu způsobem podle příkladu 7a). Pak se ke směsi postupně přidá ještě roztok 200 mg, 0,50 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(5R,2R)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu v 10 ml DMF a 44 mikrolitrů, 0,54 mmol pyridinu. Po zpracování směsi se produkt čistí rozetřením s diethyletherem, čímž se ve výtěžku 73 % získá 214 mg výsledného produktu.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3388, 1784, 1726, 1688, 1606 a 1516 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 400 MHz): 1,26 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,46 (1H, m), 1,66 (1H, m), 1,87 (2H, široký s, výměna), 2,00 (2H, m), 3,43 a 3,67 (2H, ABq, $J = 18,0$ Hz), 3,81 (3H, s), 4,00 (1H, dd, $J = 1\dot{5}, 3, 6,3$ Hz), 4,09 (3H, s), 5,04 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,15 - 5,25 (3H, m), 5,55 (1H, široký s, výměna), 5,89 (1H, dd, $J = 8,8, 4,8$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,98 (1H, s) a 7,34 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $MH^+ = 588$.

- k) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(5S,2S)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl-cef-3-em-4-karboxylát sodný

Roztok 370 mg, 0,63 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(5S,2S)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu v 10 ml dichlormethanu se přidá k roztoku 252 mg, 1,89 mmol chloridu hlinitého v 10 ml anisolu a 5 ml dichlormethanu způsobem podle příkladu 7b). Po ukončení reakce přidáním 20 ml, 0,5M citrátu sodného a následném zpracování směsi se produkt čistí chromatografií na HP20SS, jako eluční činidlo se užije voda a pak 1, 2, 3 a 4% THF ve vodě. Frakce, které podle HPLC obsahují výsledný produkt, se spojí a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 78 % získá 240 mg produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1762, 1670, 1602, 1532 a 1390 cm^{-1} .

NMR-spektrum (d_6 -DMSO, 250 MHz): 1,15 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,41 (1H, m), 1,59 (1H, m), 1,85 - 2,08 (2H, m), 3,26 a 3,42 (2H, ABq, $J = 17,7$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,87 (1H, m), 4,87 (1H, dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz), 5,00 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,57 (1H, dd, $J = 8,0, 4,7$ Hz), 6,74 (1H, s), 7,22 (2H, s, výměna) a 9,51 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, výměna).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 490$.

- l) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(5R,2SR)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný

210 mg, 0,36 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(5R,2SR)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu ve 3,6 ml 0,1 M kyseliny chlorovodíkové v 90%

kyselině mravenčí se nechá 1 hodinu stát. Pak se přidají dvě kapky koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se nechá stát další 2 hodiny. Po odpaření směsi ve vakuu se odparek rozpustí ve vodě, pH se upraví na 6,5 přidáním 1M roztoku hydroxidu sodného a roztok se chromatografuje na HP20SS, jako eluční činidlo se užije 0, 1, 2, 3 a 4% THF ve vodě. Frakce, které podle analýzy HPLC obsahují výsledný produkt se spojí, odpaří a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 69 % získá 121 mg produktu ve formě směsi diastereoisomerů.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1763, 1663, 1598 a 1388 cm^{-1} .

NMR-spektrum (d_6 -DMSO, 250 MHz): 1,10 a 1,16 (společně 3H, 2d, $J = 6,0$ Hz), 1,27 - 2,17 (4H, m), 3,15 - 3,45 (společně 2H, 2ABq), 3,84 (3H, s), 4,09 (1H, m), 4,93 a 4,95 (společně 1H, 2d, $j = 4,6$ Hz), 5,02 a 5,18 (společně 1H, 2dd, $J = 9,4, 5,9$ a $7,6, 7,6$ Hz), 5,50 (1H, m), 6,74 a 6,76 (společně 1H, 2s), 7,22 (2H, s, výměna) a 9,47 a 9,52 (společně 1H, 2d, $J = 8,4$ Hz, výměna).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 490$.

Příklad 28

(6R,7R)-7-/2-(furan-2-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/-(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný

- a) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(furan-2-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/-(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

Na roztok 90 mg kyseliny 2-(furan-2-yl)-2-(Z)-methoxyiminoctové ve 4 ml DMF se působí 0,1 ml N,N-diisopropylethylaminu, po zchlazení na -35°C , pak se přidá ještě 0,044 ml methansulfonylchloridu a směs se 30 minut míchá při teplotě -35°C .

Pak se ke směsi přidá roztok 195 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu ve 3 ml bezvodého DMF a 0,044 ml pyridinu a výsledná směs se ještě 1 hodinu míchá na ledové lázni. Pak se roztok zředí přebytkem ethylacetátu a organický roztok se postupně promyje 5% vodným roztokem kyseliny citronové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nakonec nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří. Odparek se chromatografuje na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexanu 1 : 1 jako elučního činidla, čímž se ve výtěžku 73 % získá 190 mg produktu ve formě bleděžluté pěny.

IR-spektrum: 3400, 1785, 1725 a 1690 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 542$.

b) (6R,7R)-7-/2-(furan-2-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

130 mg chloridu hlinitého se přidá k roztoku 6 ml anisolu ve 4 ml dichlormethanu při teplotě -25°C a směs se při této teplotě míchá ještě 15 minut. Pak se směs zchladí na -40°C najednou se přidá roztok 180 mg produktu z příkladu 28a) ve 4 ml dichlormethanu a směs se míchá ještě 20 minut při téže teplotě. Chladicí lázeň se odstraní, přidá se 10 ml, 0,5M vodného roztoku citrátu sodného a směs se energicky míchá ještě 20 minut. Pak se vodná vrstva oddělí, dvakrát se promyje dichlormethanem a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na HP20SS, k eluci se užijí směsi vody a acetonu. Frakce, které podle analýzy TLC a HPLC obsahují produkt se spojí, odpaří a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 66 % získá 95 mg produktu ve formě bílé pevné látky.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1770, 1685 a 1600 cm^{-1} .

NMR-spektrum (D_2O): 1,65 - 1,85 (1H, m), 1,9 - 2,05 (2H, m), 2,08 - 2,15 (1H, m), 3,33 a 3,53 (2H, ABq, $J = 18 \text{ Hz}$), 3,75 - 4,0 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,71 (1H, dd, $J = 8,3, 6,9 \text{ Hz}$), 5,2 (1H, d, $j = 4,5 \text{ Hz}$), 5,73 (H, d, $J = 4,5 \text{ Hz}$), 6,58 (1H, dd), 6,86 (1H, d) a 7,64 (1H, d).

Příklad 29

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol)-2-(Z)-methoxyiminoaceta-
amido/-3-/(S)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-
-em-4-karboxylát sodný

a) (S)-2-bromacetyl-5,5-dimethyltetrahydrofuran

K roztoku 800 mg, 5,56 mmol kyseliny (S)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-karboxylové (I. Kitagawa, T. Nishino, M. Kobayashi, T. Matsuno, H. Akutsu a Y. Kyagaku, Chem. Pharm. Bull., 1981, 29, 1942) ve 25 ml dichlormethanu se přidá 2,4 ml, 27,51 mmol oxalylchloridu a pak ještě 3 kapky dimethylformamidu. Směs se 1 hodinu míchá, pak se odpaří ve vakuu, přidá se dichlormethan a roztok se znovu odpaří. Výsledný chlorid kyseliny se rozpustí ve 25 ml dichlormethanu a zchladí na ledové lázni. Pak se roztokem nechá procházet diazomethan způsobem podle příkladu 14a). Po skončeném přidávání se přidá ještě 2,6 ml 48% vodného roztoku kyseliny bromovodíkové a směs se míchá ještě 10 minut, pak se roztok promyje dvakrát vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 66 % získá 812 mg výsledného produktu ve formě oranžového oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1767 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,28 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,78 - 2,68 (4H, m), 4,27 (2H, s), 4,56 (1H, dd, $J = 8,2, 6,8 \text{ Hz}$).

- b) 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-4-/(S)-
-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-
-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/acetát

3,3 g, 8,0 mmol 4-methoxybenzyl-(RS)-2-hydroxy-2-
/(1R,5R)-3-benzyl-4-thia-2,6-diazabicyklo/3.2.0/hept-2-
-en-7-on-6-yl/acetátu ve 32 ml 50% acetonu v dichlormetha-
nu se rozštěpí působením 2,74 g, 14,4 mmol kyseliny 4-to-
luensulfonové v 6 ml vody. Produkt se nechá reagovat s
808 mg, 3,66 mmol surového bromidu z příkladu 29a) ve
40 ml acetonu s obsahem 550 mg, 3,99 mmol uhličitanu dra-
selného způsobem podle příkladu 6b). Po zpracování reakč-
ní směsi se odparek čistí chromatografií na silikagelu,
k eluci se užije 50, 70 a 90% ethylacetát v hexanu, čímž
se ve výtěžku 60 % získá 1,25 g produktu ve formě žlutého
oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3410, 1780,
1746, 1683, 1613 a 1515 cm^{-1} .

Hmotové spektrum : + ion (3-nitrobenzylakohol, octan
sodný) $\text{MNa}^+ = 593$.

- c) 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-4-/(S)-5,5-dimethyl-
tetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenyl-
acetamidoazetidin-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosfora-
nylidenacetát

Na 1,25 g, 2,19 mmol alkoholu z předchozího stupně
se působí 240 mikrolitry, 3,29 mmol thionylchloridu a
383 mikrolitry, 3,29 mmol 2,6-lutidinu a pak 1,20 ml,
4,82 mmol tri-n-butylfosfinu způsobem podle příkladu 6c).
Produkt se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční
činidlo se užije 50 a 70% ethylacetát v hexanu a pak čistý
ethylacetát, čímž se ve výtěžku 37 % získá 617 mg produktu
ve formě žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1763, 1680, 1608 a 1515 cm^{-1} .

Hmotové spektrum : $M^+ = 754$.

- d) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(S)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl/-7-fenylacetamidocef-3-em-4-karboxylát

Roztok 610 mg, 0,81 mmol fosforanu z příkladu 29c) a 10 mg kyseliny benzoové ve 20 ml toluenu se 16 hodin zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 5 a 10% ethylacetát v dichlormethanu, čímž se ve výtěžku 55 % získá 240 mg produktu ve formě žluté pěny.

Hmotové spektrum pro $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{H}_2\text{O}_6\text{S}$

vypočteno: $M^+ 536,1981$, nalezeno: $M^+, 536,1978$.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3415, 1784, 1723, 1684 a 1515 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,22 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,62 - 1,81 (3H, m), 2,28 (1H, m), 3,30 a 3,56 (2H, ABq, $J = 18,8$ Hz), 3,60 a 3,69 (2H, ABq, $J = 16,3$ Hz), 3,82 (3H, s), 4,88 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,00 /1H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 5,11 a 5,21 (2H, ABq, $J = 11,8$ Hz), 5,80 (1H, dd, $J = 9,1, 4,8$ Hz), 5,96 (1H, široký d, $J = 9,1$ Hz, výměna), 6,88 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) a 7,24 - 7,40 (7H, m).

- e) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(S)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

48 mg, 0,23 mmol chloridu fosforečného v 1,2 ml dichlormethanu se přidá k roztoku 93 mg, 0,15 mmol 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(S)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl/-7-fenylacetamido-cef-3-em-4-karboxylátu a 34 mikrolitrů, 0,31 mmol N-methylmorfolinu ve 3 ml dichlormethanu

při teplotě -25°C . Reakční směs se 45 minut míchá při teplotě $-10 \pm 5^{\circ}\text{C}$, pak se přidá 0,5 ml methanolu a směs se ještě 45 minut míchá při teplotě místnosti. Přidá se 1 ml vody a směs se ještě 1 hodinu energicky míchá. Po odpaření dichlormethanu ve vakuu se pH vodného zbytku upraví na 7 přidáním hydroxidu amonného v přítomnosti ethylacetátu. Směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem, vysuší a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 70% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 39 % získá 25 mg produktu.

Hmotové spektrum pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

vypočteno: M^+ 418,1562, nalezeno: M^+ 418,1566.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 2970, 1777, 1721, 1613 a 1516 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,21 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,68 - 1,81 (3H, m), 2,25 (1H, m), 3,48 a 3,62 (2H, ABq, $J = 18,7\text{ Hz}$), 3,56 (2H, široký s, výměna), 3,79 (3H, s), 4,73 - 5,25 (5H, m), 6,87 (2H, d, $J = 8,6\text{ Hz}$) a 7,30 (2H, d, $J = 8,6\text{ Hz}$).

f) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-
-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-5,5-dimethyl-
tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

Na roztok 13 mg, 0,065 mmol kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoctové ve 2 ml DMF se působí 5 mikrolitry, 0,064 mmol methansulfonylchloridu a 11 mikrolitry, 0,063 mmol N,N-diisopropylethylaminu způsobem podle příkladu 7a). Pak se postupně přidá roztok 25 mg, 0,060 mmol aminu z příkladu 29e) ve 2 ml DMF a 5 mikrolitrů, 0,062 mmol pyridinu. Po zpracování směsi se produkt čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 50, 70 a 100% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 70 % získá 25 mg produktu ve formě žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3389, 1784, 1722, 1690, 1607 a 1516 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,23 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,61 - 1,84 (3H, m), 2,31 (1H, m), 3,40 a 3,63 (2H, ABq, $J = 18,7$ Hz), 3,81 (3H, s), 4,20 (3H, s), 4,99 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,05 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz), 5,13 a 5,23 (2H, ABq, $J = 11,8$ Hz), 5,90 (1H, dd, $J = 8,9, 4,8$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,34 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,50 (2H, široký s, výměna), 7,68 (1H, široký d, $J = 8,9$ Hz, výměna).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $\text{MH}^+ = 602$.

- g) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxy-iminoacetamido/-3-/(S)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný

Roztok 23 mg, 0,038 mmol esteru z příkladu 29f) ve 2 ml dichlormethanu se přidá k roztoku 15 mg, 0,112 mmol chloridu hlinitého v 0,6 ml anisolu a 0,3 ml dichlormethanu způsobem podle příkladu 7b). Reakce se zastaví přidáním 1,3 ml, 0,5M citrátusodného a po zpracování reakční směsi se produkt čistí chromatografií na HP20SS, jako eluční činidlo se užije voda a pak 1, 2, 4 a 6% THF ve vodě. Frakce, které podle analýzy HPLC obsahují produkt se spojí a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 68 % získá 13 mg produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1762, 1664 1605, 1529 cm^{-1} .

NMR-spektrum (d_6 -DMSO, 250 MHz): 1,13 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,59 - 1,73 (3H, m), 2,04 (1H, m), 3,22 a 3,37 (2H, ABq, $J = 17,5$ Hz), 3,83 (3H, s), 4,93 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 5,00 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz), 5,52 (1H, dd, $J = 8,0, 4,5$ Hz), 6,75 (1H, s), 7,23 (2H, široký s, výměna) a 9,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, výměna).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 526$.

Příklad 30

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino-acetamido/-3-(5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát sodný

a) Kyselina (2RS,5SR)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl-karboxylová

Směs 1,95 g, monomethylesteru kyseliny furan-2,5-dikarboxylové a 400 mg 5% rhodia na aktivním uhlí se v 50 ml ethylacetátu hydrogenuje tak dlouho, až se přestane přijímat vodík. Katalyzátor se odfiltruje a promyje ethylacetátem. Filtráty se spojí a odpaří, čímž se získá 2,00 g výsledného produktu.

IR-spektrum ve formě filmu má maxima při: 3170, 1765 a 1720 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,95 - 2,65 (4H, m), 3,85 (3H, s) a 4,55 - 4,8 (2H, m).

b) Methyl-(2RS,5SR)-5-(2-chloracetyl)tetrahydro-2-furoát

1,55 ml oxalylchloridu se za míchání přidá k roztoku 2,00 g kyseliny (2RS,5SR)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-ylkarboxylové ve 30 ml dichlormethanu. Pak se přidá jedna kapka dimethylformamidu, směs se ještě 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se 10 minut zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí a rozpouští se odpaří na rotačním odpařovači. Přidá se chloroform, roztok se odpaří a tento stupeň se ještě jednou opakuje. Pak se odparek rozpustí ve 100 ml dichlormethanu, roztok se zchladí na ledové lázni a nechá se jím procházet přebytek diazomethanu. Směs se míchá ještě 15 minut při teplotě 0 °C a

pak se nechá roztokem procházet přebytek chlorovodíku. Roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 až 1 : 1, čímž se získá 2,02 g výsledného produktu.

IR-spektrum v chloroformu má maximum při 1740 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,9 - 2,5 (4H, m), 3,71 (3H, s), 4,45 - 4,8 (2H, m), 4,54 (1H, d, $J = 18\text{ Hz}$) a 4,89 (1H, d, $J = 18\text{ Hz}$).

- c) (3R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenylacetamidoazetidin-2-on

2,0 g uhličitanu draselného se za míchání přidá k roztoku 2,31 g (3R,4R)-4-merkapt-3-fenylacetamidoazetidin-2-onu a 2,02 g methyl-(2RS,5SR)-5-(2-chloracetyl)tetrahydro-2-furoátu ve 30 ml dimethylformamidu. Směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Vodná fáze se oddělí a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se spojí, třikrát se promyje vodou, pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Chromatografií odparku na sloupci silikagelu při použití ethylacetátu jako elučního činidla se získá 2,208 g produktu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při 3410, 3335, 1777, 1736 a 1678 cm^{-1} .

- d) 4-methoxybenzyl-(RS)-2-hydroxy-2-/4-/(2RS,5SR)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/acetát

1,50 g hydrátu 4-methoxybenzylglyoxylátu ve 30 ml dichlorethanu se zahřívá 1 hodinu na teplotu varu pod zpětným chladičem při použití Dean-Starkova přístroje pro nečistoty s nízkou teplotou varu. Směs se zchladí na teplotu místnosti a pak se přidá roztok 2,208 g (3R,4R)-4-
-/(2RS,5SR)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenylacetamidoazetidin-2-onu ve 20 ml dichlorethanu a pak ještě 0,1 ml triethylaminu. Směs se ještě 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se rozpouštědla odpaří. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu, nejprve se užije směs hexanu a ethylacetátu 1 : 1, množství hexanu se snižuje a nakonec se užije čistý ethylacetát, čímž se získá 2,66 g produktu ve formě směsi isomeru.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3412, 1776, 1741 a 1681 cm^{-1} .

- e) 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidenacetát

Roztok 0,51 ml thionylchloridu ve 4 ml tetrahydrofuranu se přidá za míchání k roztoku 2,66 g 4-methoxybenzyl-(RS)-2-hydroxy-2-/(2 R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/-acetátu a 0,825 ml 2,6 lutidinu ve 21 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Pevný podíl se odfiltruje a promyje se tetrahydrofuranem. Filtráty se spojí, odpaří a odparek se rozpustí v toluenu a rozpouštědlo se znovu odpaří. Odparek se rozpustí pod argonem ve 26 ml dioxanu a pak se přidá 2,6 ml tri-n-butylfosfinu. Směs se míchá ještě půl hodiny při teplotě místnosti, pak se přidá ethylacetát a roztok se postupně promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Pak se

roztok vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi hexanu a ethylacetátu nejprve 1 : 1 a pak se snižujícím se množstvím hexanu až do čistého ethylacetátu se získá 1,00 g produktu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3419, 1753, 1676 a 1612 cm^{-1} .

- e) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(2RS,5SR)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl/-7-fenylacetamido-cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 1,00 g 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenylacetaminoazetidin-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanyliden acetátu ve 100 ml toluenu se 18 hodin zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu při použití hexanu a ethylacetátu 1 : 1 až čistého ethylacetátu, čímž se získá 497 mg produktu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3409, 1785, 1738 a 1684 cm^{-1} .

- g) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-(5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxalát

Roztok 497 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(2RS,5SR)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl/-3-fenylacetamido-cef-3-em-4-karboxylátu v 7,2 ml dichlormethanu se zchladí na -15 až -16 °C a přidá se 0,197 ml N-methylmorfolinu a pak ještě 7,0 ml dichlormethanu s obsahem 40 mg chloridu fosforečného v 1 ml. Směs se míchá při téže teplotě ještě půl hodiny a pak se přidá 1,8 ml methanolu a směs se ještě půl hodiny míchá při teplotě místnosti. Pak se přidá 2,4 ml vody a směs se energicky míchá ještě půl hodiny. Dichlormethan se odpaří a k vodné fázi se přidá ethylacetát a

pH se za míchání upraví na 6,2 zředěným roztokem amoniaku. Organická fáze se promyje vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Produkty se izolují chromatografií na silikagelu při použití gradientu hexanu a ethylacetátu 1 : 1 až čistého ethylacetátu. Jako první se vymyje 41 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(2S,5R)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 1778 a 1743 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,6 - 2,4 (4H, m), 2,68 (2H, široký s), 3,65 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 3,74 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,89 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 4,49 (1H, dd, $J = 3,2, 8,9$ Hz), 4,79 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 4,93 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,06 (1H, dd, $J = 4,9, 9,8$ Hz), 5,17 (2H, s), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) a 7,33 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

Jako druhá látka se vymyje 126 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(2R,5S)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 1777 a 1742 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,7 - 2,35 (4H, m), 2,44 (2H, široký s), 3,59 (1H, d, $J = 17,8$ Hz), 3,73 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,98 (1H, d, $J = 17,8$ Hz), 4,51 (1H, dd, $J = 3,5, 8,8$ Hz), 4,72 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,94 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,15 - 5,30 (3H, m), 6,88 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) a 7,34 (2H, d, $J = 8,7$ Hz).

h) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(2R,5S)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl/-7-/2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido/cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 148 mg hydrochloridu kyseliny 2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)octové a 0,107 ml

N,N-diisopropylethylaminu v 1 ml dimethylformamidu se zchladí na -55 až -60 °C a přidá se 0,024 ml methansulfonylchloridu. Směs se míchá ještě půl hodiny při téže teplotě a pak se přidá roztok 126 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(2R,5S)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu v 1 ml dimethylformamidu a pak ještě 0,023 ml pyridinu. Roztok se 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C a pak ještě půl hodiny při teplotě místnosti. Směs se dělí mezi ethylacetát a vodný roztok kyseliny citronové, organická fáze se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se chromatografuje na silikagelu při použití hexanu a ethylacetátu 3 : 7, čímž se získá 100 mg výsledného produktu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3403, 1786, 1732 a 1681 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,66 - 2,36 (4H, m), 3,58 (1H, d, $J = 18,0$ Hz), 3,73 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,02 (1H, d, $J = 18,0$ Hz), 4,08 (3H, s), 4,53 (1H, dd, $J = 3,34$, 8,91 Hz), 5,02 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 5,24 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,30 (1H, dd, $J = 5,7$, 9,9 Hz), 5,86 (1H, dd, $J = 4,6$, 8,6 Hz), 6,72 - 6,83 (2H, m), 6,89 (2H, d, $J = 8,54$ Hz), 7,01 (1H, s) a 7,25 - 7,4 (17H, m).

- i) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(2S,5S)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

0,12 ml 1N kyseliny chlorovodíkové se za míchání přidá k roztoku 100 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(2R,5S)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl/-7-/2-(Z)-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido/cef-3-em-4-karboxylátu ve 2 ml 98% kyseliny mravenčí. Směs se míchá půl hodiny při teplotě místnosti, pak se přidá 0,1 ml

koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se ještě 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Pevný podíl se pak odfiltruje a filtrační koláč se promyje 90% kyselinou mravenčí. Filtráty se spojí a odpaří, přidá se toluen, roztok se odpaří a tento stupeň se ještě jednou opakuje. Odparek se smísí s vodou a pH roztoku se upraví na 6,2 nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Pak se roztok zfiltruje, filtrát se odpaří a odparek se chromatografuje na sloupci HP20SS při použití vody se zvyšujícím se množstvím acetonu jako elučního činidla. Frakce s obsahem produktu se spojí, odpaří, odparek se rozpustí ve 4 ml vody a lyofilizuje, čímž se získá 20,7 mg produktu ve formě směsi isomeru.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1762, 1669 a 1603 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CD_3)₂SO: 1,54 - 2,35 (4H, m), 3,23 (1H, d, $J = 17,4$ Hz), 3,41 (1H, d, $J = 17,4$ Hz), 3,63 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,54 (1H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,97 (1H, d, $J = 4,65$ Hz), 5,15 (1H, dd, $J = 5,9, 9,2$ Hz), 5,55 (1H, dd, $J = 4,6, 7,9$ Hz), 6,74 (1H, s), 7,23 (2H, s) a 9,48 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

3-(2R,5S)-isomer má v NMR-spektru zejména tyto hodnoty: 3,66 (s), 3,84 (s), 4,42 (dd, $J = 3,5, 9,0$ Hz), 5,36 (dd, $J = 6,1, 9,7$ Hz), 6,76 (s) a 9,53 (d, $J = 8,3$ Hz).

j) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(2S,5R)-5-methoxykarbo-
nyltetrahydrofuran-2-yl/-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-
-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 20,1 mg kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-
-(Z)-methoxyiminoctové a 0,0176 ml N,N-diisopropylethyl-
aminu v 0,3 ml dimethylformamidu se zchladí na -55 až -60 °C
a přidá se 0,0081 ml methansulfonylchloridu. Směs se míchá
při téže teplotě ještě půl hodiny, pak se přidá roztok

41 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(2S,5R)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu v 0,3 ml dimethylformamidu a pak ještě 0,0073 ml pyridinu. Pak se směs nechá 1 hodinu stát při teplotě 0 °C a pak ještě půl hodiny při teplotě místnosti. Pak se reakční směs dělí mezi ethylacetát a vodný roztok kyseliny citronové a organická fáze se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Roztok se suší síranem hořečnatým a odpaří, odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití ethylacetátu jako elučního činidla, čímž se získá 31 mg výsledného produktu.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3496, 3397, 1784, 1733 a 1684 cm^{-1} .

- k) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(2S,5R)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný

Roztok 0,75 ml anisolu v 0,38 ml dichlormethanu se zchladí na -20 °C a přidá se 19 mg chloridu hlinitého. Směs se míchá při téže teplotě ještě 15 minut, pak se zchladí na -40 °C a přidá se roztok 31 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(2S,5R)-5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl/-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-cef-3-em-4-karboxylátu ve 2,5 ml dichlormethanu a směs se míchá při téže teplotě ještě 5 minut. Pak se přidá 1,64 ml, 0,5M roztoku citrátu sodného a směs se 10 minut míchá při teplotě místnosti. Vodná fáze se oddělí, dvakrát se promyje dichlormethanem, roztok se odpaří a odparek se chromatografuje na sloupci HP20SS, jako eluční činidlo se užije voda se stoupajícím množstvím acetonu. Frakce s obsahem produktu se spojí, odpaří, odparek se rozpustí ve 3 ml vody a pak se lyofilizuje, čímž se získá 12 mg výsledného produktu.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1762, 1670 a 1604 cm^{-1} .

NMR-spektrum $/(\text{CD}_3)_2\text{SO}/$: 1,50 - 1,63 (1H, m), 1,90 - 2,26 (3H, m), 3,30 - 3,47 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,39 (1H, dd, $J = 3,4, 8,7$ Hz), 4,98 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,0 (1H, dd, $J = 5,1, 9,8$ Hz), 5,52 (1H, dd, $J = 4,7, 8,2$ Hz), 6,75 (1H, s), 7,24 (2H, s) a 9,49 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

Příklad 31

4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-(5-acetoxymethyltetrahydrofuran-2-yl)-ý-fenylacetamidocef-3-em-4-karboxylát

a) Kyselina 5-acetoxymethylfuran-2-karboxylová

Směs 5,90 g kyseliny 5-hydroxymethylfuran-2-karboxylové, 100 ml bezvodého dichlormethanu, 6,71 ml pyridinu, 507 mg 4-dimethylaminopyridinu a 4,21 ml anhydridu kyseliny octové se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se směs zředí ethylacetátem a promyje se nejprve 5M kyselinou chlorovodíkovou, pak třikrát nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se znovu rozpustí v bezvodém toluenu, roztok se znovu odpaří a tento stupeň se ještě jednou opakuje, čímž se získá 5,00 g pevného produktu.

NMR-spektrum $/(\text{CD}_3)_2\text{CO}/$: 2,05 (3H, s), 5,11 (2H, s), 6,62 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,31 (1H, široký s).

b) Kyselina (2RS,5SR)-5-acetoxymethyltetrahydrofuran-2-karboxylová

Roztok 5,00 g kyseliny 5-acetoxymethylfuran-2-karboxylové ve 250 ml ethylacetátu se k odbarvení míchá s 5,0 g

aktivního uhlí celkem 10 minut. Pak se směs zfiltruje přes infusoriovou hlinku a hlinka se promyje 30 ml ethylacetátu. Pak se filtráty hydrogenuje v přítomnosti 2,5 g 5% rhodia na aktivním uhlí až do zastavení příjmu vodíku. Směs se zfiltruje přes infusoriovou hlinku, která se pak promyje 30 ml ethylacetátu. Filtráty se spojí a odpaří, čímž se získá 3,64 g výsledné kyseliny jako olej.

IR-spektrum ve formě filmu má maxima při: 3700 - 2800 a 1742 cm^{-1} .

NMR-spektrum $/(\text{CD}_3)_2\text{CO}/$: 1,4 - 2,5 a 2,00 (7H, m+s), 3,9 - 4,55 (4H, m), 7,52 (1H, široký s).

Hmotové spektrum: $M^+ = 188$, $MH^+ = 189$.

c) (2RS,5SR)-2-acetoxymethyl-5-bromacetyltetrahydrofuran

Jedna kapka bezvodého DMF se za míchání přidá ke směsi 500 mg kyseliny z předchozího stupně a 0,35 ml oxalylchloridu v 10 ml bezvodého dichlormethanu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se odpaří a odparek se ještě odpařuje z 2 x 2 ml bezvodého dichlormethanu, čímž se získá chlorid kyseliny ve formě oleje.

IR-spektrum ve formě filmu má maxima při: 18,15, 1785, 1744 cm^{-1} .

Chlorid kyseliny se rozpustí v 10 ml bezvodého dichlormethanu a postupně se přidá 1,65 g diazomethanu (z N-methyl-N-nitrosotoluen-4-sulfonamidu) a 0,5 ml 48% vodného roztoku kyseliny bromovodíkové jako v příkladu 6a). Směs se míchá 10 minut na ledové lázni, pak se promyje 2 x 3 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a odpaří na přibližně 5 ml, čímž se získá roztok výsledného bromketonu.

IR-spektrum v methylenchloridu má maximum při: 1738 cm^{-1} .

- d) (3R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-acetoxymethyltetrahydrofuran-2-yl-karbonylmethylthio/-3-fenylacetamidoazetidin-2-on

183 mg bezvodého uhličitanu draselného se v průběhu 1 minuty za míchání po částech přidá k 627 mg (3R,4R)-4-merkapto-3-fenylacetamidoazetidin-2-onu v 5 ml bezvodého DMF na ledové lázni a pak se přidá ještě roztok bromketonu z předchozího stupně v dichlormethanu. Po 15 minutách se chladicí lázeň odstraní a směs se ještě 15 minut míchá. Pak se směs zředí 30 ml ethylacetátu a postupně se promyje. 5 ml 5% kyseliny citronové, 5 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 3 x 5 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým se organická vrstva odpaří a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užijí směsi ethylacetátu a hexanu a nakonec čistý ethylacetát, čímž se získá 495 mg směsi výsledných azetidinonů ve formě pryže.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3411, 3324 (šírokový pás), 1778, 1734 a 1673 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 443$.

- e) 4-methoxybenzyl-(RS)-2-/(3R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-acetoxymethyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/-2-hydroxyacetát

Směs 490 mg produktu z předchozího stupně, 272 mg monohydrátu 4-methoxybenzylglyoxylátu, 15 ml benzenu a 2 ml dioxanu se 1 hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem a současně se azeotropním způsobem odvádí voda při použití Dean-Starkova přístroje s obsahem molekulového síta 4A. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti

a přidá se 0,016 ml triethylaminu. Pak se směs ještě 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se odpaří, čímž se získá výsledný produkt ve formě pryže.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3613 - 3159, 1778, 1740 a 1676 cm^{-1} .

- f) 4-methoxybenzyl-(RS)-2-/(3R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-acetoxymethyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/-2-chloracetát

Produkt z předchozího stupně se rozpustí ve 20 ml bezvodého THF, roztok se zchladí na -10°C a přidá se 0,20 ml 2,6-lutidinu a 0,13 ml thionylchloridu. Směs se 10 minut míchá při teplotě -10°C , pak se zředí 10 ml bezvodého toluenu, zfiltruje a filtrační koláč se promyje 10 ml bezvodého toluenu. Filtráty se spojí a odpaří a odparek se znovu odpařuje z 2 x 3 ml bezvodého toluenu, čímž se získá produkt ve formě pryže.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 1785, 1742 a 1681 cm^{-1} .

- g) 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-4-/(2RS,5SR)-5-acetoxymethyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidénacetát

0,64 ml tri-n-butylfosfinu se v průběhu 2 minut za míchání po kapkách přidá k roztoku produktu z předchozího stupně v 10 ml bezvodého dioxanu při teplotě místnosti. Směs se ještě 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se směs odpaří a odparek se zředí ethylacetátem, roztok se promyje 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 3 x 5 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým se organická vrstva odpaří a odparek

se chromatografuje na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a hexanu až čistý ethylacetát, čímž se získá 517 mg výsledného fosforanu ve formě pryže.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3419, 1749, 1672 a 1611 cm^{-1} .

h) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-(5-acetoxamethyltetrahydrofuran-2-yl)-7-fenylacetamidocef-3-em-4-karboxylát

Roztok 517 mg fosforanu z předchozího stupně ve 100 ml bezvodého toluenu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem pod bezvodým argonem 8 hodin a pak se odpaří. Odparek se chromatografuje na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a hexanu, čímž se získají dvě frakce. Méně polární frakce obsahovala 105 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(2S,5R)-5-acetoxymethyltetrahydrofuran-2-yl/-7-fenylacetamido-cef-3-em-4-karboxylátu ve formě pěny.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3410, 1784, 1726 a 1683 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,53 - 1,83 (3H, m), 2,09 (3H, s), 2,19 - 2,36 (1H, m), 3,30 a 3,55 (2H, ABq, $J = 18,9$ Hz), 3,60 a 3,69 (2H, ABq, $J = 16,2$ Hz), 3,81 (3H, s), 4,01 - 4,21 (3H, m), 4,90 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 4,96 (1H, dd, $J = 8,3, 6,7$ Hz), 5,12 a 5,17 (2H, AA'q, $J = 12,5$ Hz), 5,81 (1H, dd, $J = 9,2, 4,8$ Hz), 5,97 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,85 - 6,92 (2H, m), 7,25 - 7,41 (7H, m),

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MH}^+ = 581$, $\text{MNa}^+ = 603$.

Polárnější frakce obsahovala 191 mg 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(2R,5S)-5-acetoxymethyltetrahydrofuran-2-yl/-7-fenylacetamidocef-3-em-4-karboxylátu ve formě pevné látky

s teplotou tání 185 až 187 °C, po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a hexanu, jde o jehličkovité krystalky.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3407, 1785, 1731 a 1682 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,53 - 1,78 (2H, m), 1,90 - 2,05 (2H, m), 2,08 (3H, s), 3,35 a 3,57 (2H, ABq, $J = 18,0$ Hz), 3,61 a 3,69 (2H, ABq, $J = 16,2$ Hz), 3,80 (3H, s), 4,01 - 4,19 (3H, m), 4,91 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,12 - 5,27 (3H, m), 5,74 (1H, dd, $J = 4,8, 9,0$ Hz), 6,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,85 - 6,91 (2H, m), 7,25 - 7,41 (7H, m).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný)
 $\text{MH}^+ = 581$, $\text{MNa}^+ = 603$.

Příklad 32

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacet-amido/-3-/3-methyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný

a) Kyselina (2RS,3SR)-3-methyl-2-tetrahydropyrosilizová

5 g kyseliny 3-methyl-2-pyrosilizové ve 100 ml ethylacetátu se za přítomnosti 0,5 g 5% rhodia na aktivním uhlí jako katalyzátoru hydrogenuje při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku 6 až 7 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a přidá se ještě 1 g čerstvého katalyzátoru. Pak se reakční směs hydrogenuje ještě 7 hodin. Postup se opakuje tak dlouho, až se přestane přijímat vodík. Směs se zfiltruje přes infusoriovou hlinku a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se v kvantitativním výtěžku získá 5,096 g produktu ve formě bezbarvého oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3674, 3377 (široký pás), 1770 a 1722 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,08 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,72 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,68 (1H, m), 3,94 (1H, m), 4,18 (1H, m), 4,47 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) a 9,42 (1H, široký s, výměna).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $\text{MNH}_4^+ = 148$.

b) (2RS,3SR)-2-bromacetyl-3-methyltetrahydrofuran

91,3 g kyseliny (2RS,3SR)-3-methyl-2-tetrahydropyrosilizové se převede na chlorid působením 2,54 g, 1,75 ml oxalylchloridu ve 20 ml dichlormethanu způsobem podle příkladu 1a). Roztokem chloridu ve 20 ml dichlormethanu se po zchlazení směsí ledu a vody nechá procházet diazomethan tak dlouho, až již v IR-spektru není možno prokázat žádnou výchozí látku. Pak se po kapkách přidají 2 ml 49% vodného roztoku kyseliny bromovodíkové a reakční směs se energicky míchá ještě 10 minut. TLC-analýza prokazuje úplnou přeměnu na výsledný produkt. Roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se. Pak se roztok odpaří a odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 5 a pak 10% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 79 % získá 1,621 g produktu ve formě téměř bezbarvého oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maximum při: 1732 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 0,96 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,70 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,70 (1H, m), 9,93 (1H, m), 4,12 a 4,25 (2H, ABq, $J = 14,7$ Hz) a 4,49 (1H, d, $J = 7,3$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $\text{MNH}_4^+ = 224$.

c) 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-3-fenyl-acetamido-4-/(2RS,3SR)-3-methyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl/acetát

12,66 g 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-2-/(1R,5R)-3-benzyl-4-thia-2,6-diazabicyklo(3.2.0/hept-2-en-7-on-6-yl/acetátu se hydrolyzuje v 80 ml 50% dichlormethanu v acetonu působením 10,22 g hydrátu kyseliny toluen-4-sulfonové ve 25 ml vody způsobem podle příkladu 6b).

12,942 g takto získaného thiolu v 50 ml acetonu se zpracovává působením (2RS,3SR)-2-bromacetyl-3-methyltetrahydrofuranu ve 20 ml acetonu 10 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 2,08 g uhličitanu draselného a směs se míchá ještě 30 minut. Roztok se zředí 200 ml ethylacetátu, dvakrát se promyje vodou, pak nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá žlutá pryž, která se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, k eluci se užije 50, 60, 70, 80 a pak 90% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 62 % získá 10,406 g produktu ve formě bledě žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3405 (šírokový pás), 1780, 1744, 1683 a 1613 cm^{-1} .

- d) 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(2RS,3SR)-3-methyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-azetidin-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidenacetát

10,406 g 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/(2RS,3SR)-3-methyltetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl/acetátu se převede na chlorid působením 3,34 g, 2,02 ml thionylchloridu a 3,00 g, 3,25 ml 2,6-lutidinu ve 100 ml tetrahydrofuranu způsobem podle příkladu 6c). Surový chlorid v 80 ml dioxanu se pak převede na výsledný produkt působením 6,98 ml tri-n-butylfosfinu, jak je rovněž popsáno v příkladu 6c). Rychlou chromatografií na silikagelu se ve výtěžku 47 % získá 6,525 g produktu ve formě pěny.

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 763$.

- e) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-/(2RS,3SR)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

6,525 g fosforanu z předchozího stupně se ve 120 ml xylenu zahřívá při teplotě varu pod zpětným chladičem 6 až 7 hodin, tak dlouho, až analýzou pomocí TLC (ethylacetát) již není možno prokázat výchozí látku. Směs se odpaří a odparek se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, k eluci se užije 30 a pak 40% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 28 % získá 1,293 g diastereoismerní směsi produktu ve formě hnědé pěny. ^1H -NMR-spektrum prokázalo značné množství δ^2 -isomerních cefemů. Surová směs se v 15 ml methanolu a 5 ml dichlormethanu zpracovávala při teplotě místnosti působením roztoku 0,636 g methajodistanu sodného v 5 ml vody přes noc a pak byla zahřáta na 1 hodinu na 60 °C. Sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se vysuší a odpaří. Zbylý pryžovitý produkt se čistí rychlou chromatografií na silikagelu, k eluci se užije 50 a 70% ethylacetát v hexanu a pak čistý ethylacetát. Sulfoxidový derivát cefemu se získá ve výtěžku 35 % jako 0,484 g žluté pěny. Tato pěna se rozpustí v 5 ml dimethylformamidu, roztok se zchladí pod argonem na -30 °C, přidá se 0,239 g, 0,152 ml chloridu fosforitého, roztok se ještě 1 hodinu míchá, pak se zředí ethylacetátem, třikrát se promyje vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se tímto způsobem ve výtěžku 97 % získá 0,441 g produktu ve formě hnědé pěny. Vzorek tohoto surového produktu se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, k eluci se užije 40 a 50% ethylacetát v hexanu, čímž se získá méně polární isomer ve formě bleděžluté pěny. IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3415, 1783, 1722, 1688 a 1613 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 0,76 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,55 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,26 a 3,55 (2H, ABq, $J = 18,6$ Hz), 3,60 - 3,77 (3H, m), 3,82 (3H, s), 4,04 (1H, m), 4,90 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,93 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,16 (2H, s), 5,80 (1H, dd, $J = 4,8, 9,0$ Hz), 6,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,88 (2H, m) a 7,24 - 7,41 (7H, m).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 545$.

Dalším promýváním sloupce byl získán druhý, polárnější isomer, který byl izolován ve formě bleděžluté pevné látky.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3414, 1782, 1726, 1688 a 1613 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 0,79 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,53 (1H, m), 2,07 (1H, m), 2,40 (1H, m), 3,24 a 3,49 (2H, ABq, $J = 18,1$ Hz), 3,57 - 3,75 (3H, m), 3,82 (3H, s), 3,91 (1H, m), 4,93 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,18 (2H, s), 5,26 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 5,71 (1H, dd, $J = 4,7, 9,0$ Hz), 6,08 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) a 7,26 - 7,40 (7H, m).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 545$.

f) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(2RS,3SR)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

0,692 g 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-/(2RS,3SR)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylátu v 5 ml bezvodého dichlormethanu se pod argonem zchladí na -20°C . Pak se k roztoku přidá 0,268 g, 0,291 ml 4-methylmorfolinu a pak ještě 10,37 ml dichlormethanu s obsahem 0,415 g chloridu fosforečného, po kapkách, avšak rychle. Pak se roztok nechá zteplat na -5°C a při této

teplotě se nechá stát ještě půl hodiny. Pak se najednou přidá 5 ml methanolu a roztok se nechá zteplat až na teplotu místnosti, při níž se ještě půl hodiny míchá. Pak se přidá ještě 5 ml vody a roztok se míchá ještě 3/4 hodiny. Dichloromethan se odpaří za sníženého tlaku, nahradí se ethylacetátem, pH se upraví na 7,5 přidáním 0,88% vodného roztoku amoniaku a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje nasyceným extraktem chloridu sodného a vysuší. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu, k eluci se užije 60 a pak 70% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 37 % získá 0,197 g (2S,3R)-isomeru výsledného produktu jako bleděžlutá pěna.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1777, 1720 a 1613 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 0,89 (3H, d, $J = 7,2\text{ Hz}$), 1,56 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,37 a 3,57 (2H, ABq, $J = 18,0\text{ Hz}$), 3,73 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,05 (1H, m), 4,79 (1H, d, $J = 4,8\text{ Hz}$), 4,93 (1H, d, $J = 4,8\text{ Hz}$), 4,98 (1H, d, $J = 7,6\text{ Hz}$), 5,17 (2H, s), 6,88 (2H, d, $J = 8,6\text{ Hz}$) a 7,33 (2H, d, $J = 8,6\text{ Hz}$).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MH}^+ = 405$, $\text{MNa}^+ = 427$.

Jako druhá sloučenina se vymývá ve výtěžku 36 % celkem 0,193 g (2R,3S)-isomeru výsledného produktu ve formě hnědé pryže.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1775, 1727 a 1613 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 0,84 (3H, d, $J = 7,0\text{ Hz}$), 1,54 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,45 (1H, m), 3,33 a 3,64 (2H, ABq, $J = 17,5\text{ Hz}$), 3,71 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,92 (1H, m), 4,78 (1H, d, $J = 4,5\text{ Hz}$), 4,98 (1H, d, $J = 4,5\text{ Hz}$), 5,18 (2H, s), 5,29 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$), 6,88 (2H, d, $J = 8,6\text{ Hz}$), 7,33 (2H, d, $J = 8,6\text{ Hz}$).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný)
 $MH^+ = 405$, $MNa^+ = 427$.

Ve výtěžku 15 % se získá také 0,083 g směsi obou isomerů.

g) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-
-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(2S,3R)-3-methyl-
tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

0,04 ml methansulfonylchloridu se přidá k 0,103 g kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminooctové a 0,089 ml N,N-diisopropylethylaminu v 1 ml DMF pod argonem při teplotě $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak se roztok ještě 1 hodinu udržuje na teplotě v rozmezí -30 až $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak se přidá roztok 0,188 g (2S,3R)-isomeru z předchozího stupně a 0,038 ml pyridinu v 1 ml DMF a roztok se nechá zteplat na teplotu místnosti v průběhu 1 hodiny. Pak se reakční směs zředí ethylacetátem, postupně se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se odparek podrobí rychlé chromatografii na silikagelu, k eluci se užije 50, 70, 80 a pak 90% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 83 % získá 0,227 g produktu ve formě voskovité pevné látky.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3482, 3389, 1783, 1722, 1688, 1613 a 1516 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 0,89 (3H, d, $J = 7,1\text{ Hz}$), 1,57 (1H, m), 2,15 (1H, m), 2,76 (1H, m), 3,35 a 3,61 (2H, ABq, $J = 18,6\text{ Hz}$), 3,74 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,04 (1H, m), 4,10 (3H, s), 4,98 (1H, d, $J = 7,6\text{ Hz}$), 5,04 (1H, d, $J = 4,8\text{ Hz}$), 5,19 (2H, s), 5,22 (2H, široký s, výměna), 5,94 (1H, dd, $J = 4,8, 8,9\text{ Hz}$, snižuje se na d, $J = 4,8\text{ Hz}$ při výměně), 6,91 (2H, d, $J = 8,6\text{ Hz}$), 6,99 (1H, s), 7,20 (1H, d, $J = 8,9\text{ Hz}$, výměna) a 7,34 (1H, d, $J = 8,6\text{ Hz}$).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný)
 $MH^+ = 588$, $MNa^+ = 610$.

h) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-
-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(2R,3S)-3-methyl-
tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

Postup z příkladu 32g) se opakuje pro (2R,3S)-iso-
mer z příkladu 32h), užije se 0,183 g tohoto isomeru,
0,1 g kyseliny (2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino-
octové, 0,087 ml N,N-diisopropylethylaminu, 0,039 ml
methansulfonylchloridu a 0,037 ml pyridinu. Po zpracování
reakční směsi a čištění se ve výtěžku 70 % získá 0,185 g
produktu ve formě bledě žluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3484, 3388,
1782, 1731, 1688, 1609 a 1516 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$): 0,84 (2H, d, $J = 7,1\text{ Hz}$), 1,56 (1H,
m), 2,09 (1H, m), 2,46 (1H, m), 3,33 a 3,60 (2H, ABq, $J =$
17,8 Hz), 3,73 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,93 (1H, m), 4,09
(3H, s), 5,07 (1H, d, $J = 4,6\text{ Hz}$), 5,21 (2H, s), 5,30 (1H,
d, $J = 6,9\text{ Hz}$), 5,02 (2H, široký s, výměna), 5,87 (1H, dd,
 $J = 4,6, 8,7\text{ Hz}$, snížení na d, $J = 4,6\text{ Hz}$ výměnou), 6,90
(2H, d, $J = 8,7\text{ Hz}$), 6,98 (1H, s) a 7,35 (3H, d, $J = 8,7\text{ Hz}$
překrývající se m, výměna).

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný)
 $MH^+ = 588$, $MNa^+ = 610$.

i) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxy-
iminoacetamido/-3-/(2S,3R)-3-methyltetrahydrofuran-
-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát sodný

Směs 3 ml dichlormethanu a 6 ml anisolu se pod argo-
nem zchladí na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se 0,15 g chloridu hlinitého.
Směs se 1/4 hodiny míchá a pak se zchladí až na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Pak se přidá roztok cefemu, připraveného v příkladu 32g) v 6 ml dichlormethanu. Ihned po přidání již není možno analýzou TLC (ethylacetát) prokázat žádnou výchozí látku. Přidá se 12 ml, 0,5 M roztoku citrátu sodného a směs se 10 minut energicky míchá při teplotě místnosti. Vodná fáze se oddělí, dvakrát se promyje dichlormethanem a odpaří na objem přibližně 5 ml. Roztok se chromatografuje na sloupci HP20SS, k eluci se užije 0, 1, 2 a 4% tetrahydrofuran ve vodě, pak se materiál odpaří a lyofilizuje, čímž se ve výtěžku 73 % získá 0,134 g produktu ve formě amorfni bílé pevné látky.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1761, 1667, 1597 a 1531 cm^{-1} .

NMR-spektrum (d_6 -DMSO): 0,86 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,48 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,56 (1H, m), 3,09 a 3,37 (2H, ABq, $J = 17,1$ Hz), 3,58 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,41 (1H, m), 4,92 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 4,96 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 5,53 (1H, dd, $J = 4,6, 8,1$ Hz, snižuje se na d, $J = 4,6$ Hz výměnou), 6,74 (1H, s), 7,24 (2H, široký s, výměna) a 9,57 (1H, d, $J = 8,1$ Hz výměna).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $\text{MH}^+ = 490$, $\text{MNa}^+ = 512$.

j) (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxy-iminoacetamido/-3-/(2R,3S)-3-methyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát

Postupuje se způsobem podle příkladu 32i), užije se 2,5 ml dichlormethanu, 5 ml anisolu, 0,12 g chloridu hlinitého a 0,178 g (2R,3S)-isomeru. Pak se přidá ještě 10 ml 0,5M citrátu sodného a produkt se izoluje a čistí svrchu uvedeným způsobem, čímž se ve výtěžku 79 % získá 0,117 g produktu ve formě amorfni bílé pevné látky.

IR-spektrum v bromidu draselném má maxima při: 1762, 1665, 1597, 1532 a 1546 cm^{-1} .

NMR-spektrum (d_6 -DMSO): 0,86 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,47 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,28 (1H, m), 3,18 a 3,38 (2H, ABq, $J = 16,9$ Hz), 3,58 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,93 (1H, m), 4,99 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 5,44 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 5,50 (1H, dd, $J = 4,5, 8,6$ Hz, snižuje se na d, $J = 4,5$ Hz, výměna), 6,76 (1H, s), 7,25 (2H, široký s, výměna) a 9,50 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, výměna).

Hmotové spektrum: + ion (thioglycerol) $MH^+ = 490$, $MNa^+ = 512$.

Příklad 33

4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/tetrahydropyran-3-/tetrahydropyran-4-yl/-7-fenylacetamidocef-3-em-4-karboxylát

a) 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-2-/ (3R,4R)-3-fenylacetamido-4-(tetrahydropyran-4-ylkarbonylmethylthio)azetidin-2-on-1-yl/acetát

8,35 g, 20 mmol surového 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-2-/ (3R,4R)-4-merkpto-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/acetátu, připraveného z 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-2-/ (1R,5R)-3-benzyl-4-thia-2,6-diazabicyklo - /3.2.0/hept-2-en-7-on-6-yl/acetátu se rozpustí ve 25 ml acetonu a k roztoku se přidá roztok 4,4 g, 20 mmol 4-bromacetyltetrahydropyranu, který byl popsán v publikaci G. H. Harnest a A. Burger, J. Amer. Chem. Soc., 1943, 65, 370. Po 20 minutách se přidá ještě 1,38 g, 10 mmol uhličitanu draselného a směs se ještě 45 minut míchá. Pak se přidá přebytek ethylacetátu a organický roztok se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla a chromatografií odparku na silikagelu při použití 50% hexanu v ethylacetátu až čistého ethylacetátu se ve výtěžku 76 % získá 8,5 g produktu ve formě bleděžluté pěny.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3420, 1780, 1750, 1680 a 1615 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný)
 $\text{MNa}^+ = 579$.

b) 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/tetrahydropyran-4-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidenacetát

Roztok 1 ml, 15 mmol thionylchloridu v 10 ml THF se po kapkách přidá k 5,56 g, 10 mmol hydroxysloučeniny z předchozího stupně a 1,75 ml, 15 mmol 2,6-lutidinu ve 30 ml THF při teplotě -20°C . Směs se 30 minut míchá, pak se zfiltruje přes vrstvu celitu a filtrát se odpaří. Přidá se toluen a vzniklý roztok se znovu odpaří, čímž se získá 4-methoxybenzyl-(RS)-2-chlor-2-/(3R,4R)-3-fenylacetamido-4-/tetrahydropyran-4-ylkarbonylmethylthio/azetidin-2-on-1-yl/acetátu ve formě tmavě hnědého oleje.

Surový chlorovaný derivát se rozpustí ve 30 ml dioxanu a k roztoku se přidá 5,5 ml, 22 mmol tri-n-butylfosfinu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se reakční směs zředí ethylacetátem a postupně se promyje zředěným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří. Chromatografií odparku na silikagelu při použití ethylacetátu jako elučního činidla se ve výtěžku 84 % získá 6,2 g produktu ve formě hnědé pěny.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3450, 1760, 1675, 1615 a 1510 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný)
 $\text{MH}^+ = 741$, $\text{MNa}^+ = 763$.

- c) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-(tetrahydro-
pyran-4-yl)cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 6 g fosforanu z příkladu 33b) a 20 mg kyseliny benzoové v 500 ml xylenu se zahřívá 44 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zchladí a odpaří a odparek se čistí chromatografií na silikagelu při použití 50% ethylacetátu v hexanu, čímž se získá výsledný produkt jako 1,24 g směsi δ^2 -cefemu 1 : 2.

IR-spektrum v chloroformu má maxima při: 3420, 1780, 1730, 1680 a 1615 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3) δ^3 .isomer: 1,20 - 1,90 (4H, m), 2,05 - 2,20 (1H, m), 3,10 - 3,40 (4H, m), 3,62 a 3,67 (2H, ABq, $J = 16,0$ Hz), 3,81 (3H, s), 3,85 - 4,05 (2H, m), 4,90 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,13 a 5,24 (2H, ABq, $J = 11,8$ Hz), 5,77 (1H, dd, $J = 4,7, 9,1$ Hz), 6,00 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) a 7,25 - 7,45 (7H, m).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $\text{MH}^+ = 523$, $\text{MNH}_4^+ = 540$.

Příklad 34

4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(2R,3R,4S)-3,4-dimethoxytetrahydrofuran-2-yl/-7-fenylacetamidocef-3-em-4-karboxylát

- a) 1,4-anhydro-2,3-O,O-dimethyl-5,6-O-isopropyliden-D-glucitol

8,74 g, 43 mmol 1,4-anhydro-5,6-O-isopropyliden-D-glucitolu, popsaného v publikaci S. Soltzberg, R. M. Goepp, Jr., a W. Freudenberg, J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 919, 11 ml, 172 mmol methyljodidu a 29,9 g, 129 mmol oxidu stříbrného v 50 ml DMF se míchá přes noc, pak se směs zfiltruje přes Celit a odpaří se ve vakuu. Odparek se extrahuje etherem, zfiltruje přes vrstvu celitu a odpaří,

čímž se ve výtěžku 83 % získá 8,26 g výsledného produktu ve formě bezbarvého oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1675, 1457, 1381, 1270, 1216, 1108 a 1073 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 1,37 (3H, s), 1,43 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,7 - 4,35 (8H, m).

b) 1,4-anhydro-2,3-O,O-dimethyl-D-glucitol

8,26 g produktu z předchozího stupně ve 32 ml ethanolu a 8 ml vody se míchá s 20 g vlhké pryskyřice Amberlit IR 120 (H^+) celkem 4 hodiny, pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha, čímž se ve výtěžku 95 % získá 6,50 g produktu ve formě oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3583, 3460, 1462m 1108, 1179 a 1061 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 2,13 (široký s, výměna), 3,39 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,65 - 4,0 /7H, m), 4,09 (1H, dd, $J = 4,63, 9,87\text{ Hz}$).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $\text{MH}^+ = 193$, $\text{MNH}_4^+ = 210$.

c) (2S,3R,4S)-3,4-dimethoxytetrahydrofuran-2-ylkarboxaldehyd

7,97 g, 37 mmol methajodistanu sodného v 50 ml vody se přidá k ledem chlazenému roztoku 6,50 g, 34 mmol 1,4-anhydro-2,3-O,O-dimethyl-D-glucitolu ve 150 ml methanolu a směs se půl hodiny míchá, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se pětkrát extrahuje dichlormethanem, extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá 5,734 g aldehydu ve formě bezbarvého oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3445, 1735, 1463, 1194 a 1120 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 3,38 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,94 (1H, d, $J = 3,87$ Hz), 4,02 (1H, d, $J = 9,99$ Hz), 4,14 (1H, d, $J = 4,77$ Hz), 4,20 (1H, dd, $J = 3,90$, 10,07 Hz), 4,39 (1H, dd, $J = 1,77$, 4,72 Hz) a 9,65 (1H, d, $J = 1,80$ Hz).

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $\text{MNH}_4^+ = 178$.

D) Kyselina (2S,3R,4S)-3,4-dimethoxytetrahydrofuran-2-ylkarboxylová

11 ml Jonesova reakčního činidla, popsaného v publikaci R. G. Curtis, I. Heilbron, E.R.H. Jones a G. F. Woods, J. Chem. Soc., 1953m 457 se po kapkách přidá k 5,73 g aldehydu z předchozího stupně ve 125 ml acetonu za chlazení v ledové lázni. Po 10 minutách se ke vzniklému oranžovému roztoku přidá 2 ml propan-2-olu, směs se ještě 10 minut míchá, pak se zředí 125 ml etheru, zfiltruje přes vrstvu celitu a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v dichlormethanu, roztok se vysuší síranem hořečnatým, odpaří a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití 60, 70 a 80% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 72 % získá 4,68 g produktu ve formě bezbarvého oleje.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3404 (šíroký pás), 1760, 1735, 1462, 1368, 1113, 1094 a 1056 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): 3,40 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,94 (1H, d, $J = 3,83$ Hz), 4,00 (1H, d, $J = 9,90$ Hz), 4,07 (1H, d, $J = 4,16$ Hz) a 4,21 (1H, dd, $J = 3,83$, 9,85 Hz),

Hmotové spektrum: + ion (amoniak) $\text{MNH}_4^+ = 194$.

e) (2S,3R,4S)-2-bromacetyl-3,4-dimethoxytetrahydrofuran

K roztoku 3,0 g, 17,0 mmol kyseliny (2S,3R,4S)-3,4-dimethoxytetrahydrofuran-2-karboxylové ve 30 ml dichlor-

methanu se přidá 3,0 ml, 34,4 mmol oxalylchloridu a tři kapky dimethylformamidu. Směs se 1 hodinu míchá, pak se odpaří ve vakuu, přidá se dichlormethan a směs se znovu odpaří. Výsledný chlorid kyseliny se rozpustí ve 30 ml dichlormethanu a směs se zchladí na ledové lázni. Pak se roztokem nechá procházet diazomethan způsobem podle příkladu 14a). Po skončeném přidávání se přidá 3,2 ml, 48% vodného roztoku kyseliny bromovodíkové a směs se ještě 10 minut míchá. Pak se roztok dvakrát promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 79 % získá 3,40 g produktu.

Hmotové spektrum pro $C_3H_{13}O_4Br$

vypočteno: 251,9997, nalezeno: M^+ 251, 9986.

IR-spektrum v methylenchloridu má maximum při 1739 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz): 3,37 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,41 - 4,70 (7H, serie m).

f) 4-methoxybenzyl-(2RS)-2-hydroxy-2-/(3R,4R)-4-
-/(2S,3R,4S)-3,4-dimethoxytetrahydrofuran-2-ylkarbo-
nylmethylthio/-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/-
acetát

6,0 g, 14,6 mmol 4-methoxybenzyl-(RS)-2-hydroxy-2-
-/(1R,5R)-3-benzyl-4-thia-2,6-diazabicyklo[3.2.0]hept-
-2-en-7-on-6-yl/acetátu v 60 ml 50% acetonu v dichlor-
methanu se štěpí působením roztoku 5,0 g, 26,3 mmol ky-
seliny 4-toluensulfonové ve 12 ml vody. Pak se produkt
uveče do reakce s 3,40 g, 13,4 mmol surového bromidu z
příkladu 34e) v 70 ml acetonu a pak se přidá ještě 1,0 g,
7,2 mmol uhličitanu draselného způsobem, popsáným v pří-
kladu 6b). Po zpracování reakční směsi se odparek čistí
chromatografií na silikagelu, k eluci se užije 50, 70 a
100% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 42 % získá
3,40 g výsledného produktu.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3400, 1781, 1735, 1682, 1613 a 1516 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MNa}^+ = 625$.

- g) 4-methoxybenzyl-2-/(3R,4R)-4-/(2S,3R,4S)-3,4-dimethoxytetrahydrofuran-2-ylkarbonylmethylthio/-3-fenylacetamidoazetidin-2-on-1-yl/-2-tri-n-butylfosforanylidenacetát

3,35 g, 5,56 mmol alkoholu z příkladu 34f) se zpracovává působením 623 mikrolitrů, 8,54 mmol thionylchloridu a 995 mikrolitrů, 8,54 mmol 2,6-lutidinu a pak ještě 3,12 ml 12,52 mmol tri-n-butylfosfinu způsobem podle příkladu 6c). Produkt se čistí chromatografií na silikagelu, k eluci se užije nejprve ethylacetát a pak 10% methanol v ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 61 % získá 2,68 g produktu.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 1761, 1682, 1613 a 1515 cm^{-1} .

Hmotové spektrum" + ion (3-nitrobenzylalkohol, octan sodný) $\text{MH}^+ = 787$, $\text{MNa}^+ = 809$.

- h) 4-methoxybenzyl-(6R,7R)-3-/(2R,3R,4S)-3,4-dimethoxytetrahydrofuran-2-yl/-7-fenylacetamido-cef-3-em-4-karboxylát

Roztok 2,60 g, 3,30 mmol fosforanu z předchozího stupně a 10 mg kyseliny benzoové ve 40 ml toluenu se 16 hodin zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Získaný odparek se čistí na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije 10, 30 a 50% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 16 % získá 296 mg produktu, znečištěného delta²-isomerem.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3418, 1783, 1732, 1682, 1612 a 1515 cm^{-1} .

NMR-spektrum delta³-isomer (CDCl_3 , 250 MHz): 3,25 (3H, s), 3,31 (3H, s), š,32 - 4,16 (8H, serie m), 3,80 (3H, s), 4,92 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,98 - 5,28 (3H, m), 5,77 (1H, dd, $J = 9,2, 4,8$ Hz), 6,00 (1H, široký d, $J = 9,2$ Hz, výměna), 6,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) a 7,22 - 7,41 (7H, m).

Hmotové spektrum: $M^+ = 568$.

Příklad 35

2-ethoxykarbonyl-Z-but-2-enyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát

0,35 g (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylátu sodného ve 4 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu se zpracovává působením 0,16 g ethyl-(Z)-2-brommethylbut-2-enoátu v 1 ml 1-methyl-2-pyrrolidinonu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Roztok se zředí ethylacetátem, třikrát se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se odparek čistí rychlou chromatografií na silikagelu, k eluci se užije 70 a 90% ethylacetát v hexanu a pak ethylacetát. Tímto způsobem se ve výtěžku 86 % získá 0,368 g produktu ve formě bleděžluté pěny.

IR-spektrum v methylenchloridu má maxima při: 3480, 3389, 3320, 1781, 1726, 1682, 1606 a 1532 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): 1,30 (4H, t, $J = 7,1$ Hz, překrývající se m), 1,66 (1H, m), 1,97 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,35 (1H, m), 3,33 a 3,64 (2H, ABq, $J = 18,7$ Hz), 3,88 (2H, m),

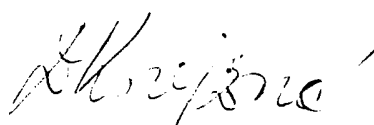
4,08 (3H, s), 4,22 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,93 (1H, m),
5,05 (3H, m), 5,80 (2H, široký s, výměna), 5,99 (1H, dd,
 $J = 4,8, 9,0$ Hz, snižuje se na d, $J = 4,8$ Hz s výměnou),
6,83 (1H, s), 7,21 (1H, q, $J = 7,3$ Hz) a 7,73 (1H, d,
 $J = 9,0$ Hz, výměna.

Hmotové spektrum + ion (thioglycerol) $MH^+ = 580$.

MIC v mikrogramech/ml in vitro

slouč. z př.	mikroorganismus	
	E. coli NCTC 1048	S.aureus (Oxford)
1	0,50	1,00
3	2,00	1,00
5	0,50	0,25
7	0,50	1,00
9	1,00	0,50
13	1,00	4,00
17	1,00	2,00
18	16,00	1,00
19	4,00	2,00
21	0,25	8,00
22	8,00	0,25
24	0,12	1,00
27	4,00	1,00
28	> 32	0,50

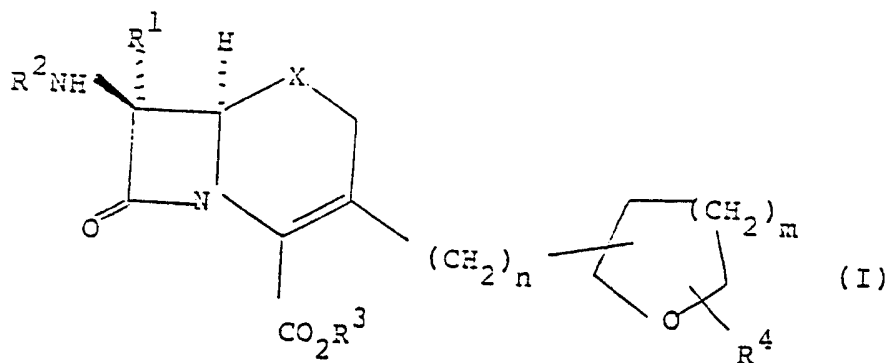
Zastupuje:


Dr. ZDENKA KOREŠOVÁ

PRŮBĚH VÝVOJE VÝROBY	PROJEKT VÝVOJE VÝROBY
PRŮBĚH VÝVOJE VÝROBY	PROJEKT VÝVOJE VÝROBY

316493	023129	81
IV 93	DOŠLO	

1. Způsob výroby cefalosporinových derivátů obecného vzorce I a jejich solí



kde

R^1 znamená atom vodíku, methoxyskupinu nebo formamido-
vou skupinu,

R^2 znamená acyl, zejména antibakteriálně účinného ce-
falosporinu,

CO_2R^3 znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylátový
anion, nebo R^3 znamená snadno odštěpitelnou ochran-
nou skupinu na karboxylové skupině, například farma-
ceuticky přijatelnou, in vivo hydrolyzovatelnou este-
rovou skupinu,

R^4 znamená až 4 substituenty ze skupiny alkyl, alkenyl,
alkinyl, alkoxykupina, hydroxykupina, atom halo-
genu, aminoskupina, alkylaminoskupina, acylaminosku-
pina, dialkylaminoskupina, CO_2R , $CONR_2$, SO_2NR_2 , kde
 R znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech
uhlíku, dále může R^4 znamenat aryl a heterocyklický
zbytek, tyto zbytky mohou být stejné nebo různé a
jakýkoliv alkylový substituent ve významu R^4 může být
substituován ještě další skupinou ve významu R^4 ,

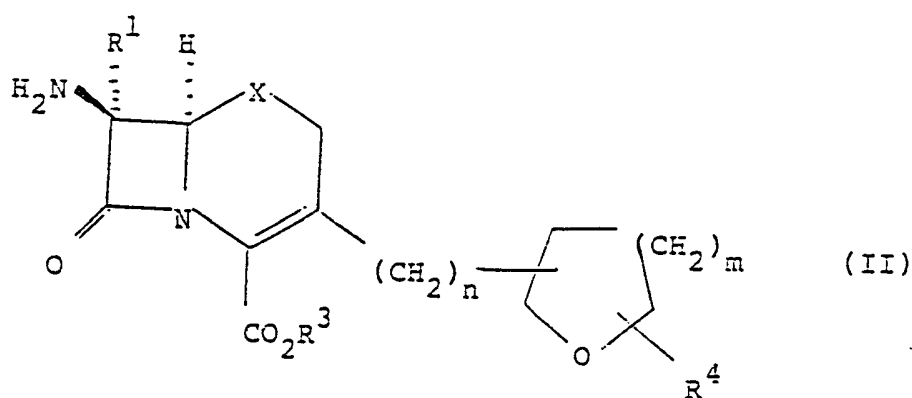
X znamená atom síry nebo kyslíku, skupiny SO , SO_2
nebo CH_2 ,

m znamená celé číslo 1 nebo 2 a

n znamená 0,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) na sloučeninu obecného vzorce II nebo na její sůl



kde

R^1 , CO_2R^3 , R^4 , m, n a X mají význam, uvedený ve vzorci I, přičemž jakákoliv reaktivní skupina může být chráněna a aminoskupina je popřípadě substituována skupinou, která nebrání acylaci,

působí N-acylačním derivátem kyseliny obecného vzorce III

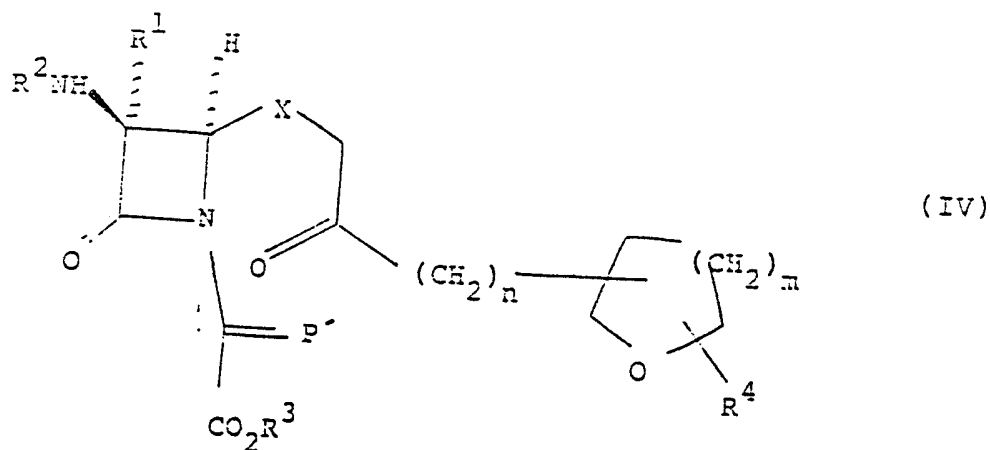


kde

R^2 má význam, uvedený v obecném vzorci I, přičemž jakákoliv reaktivní skupina může být chráněna,

nebo se

b) cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV

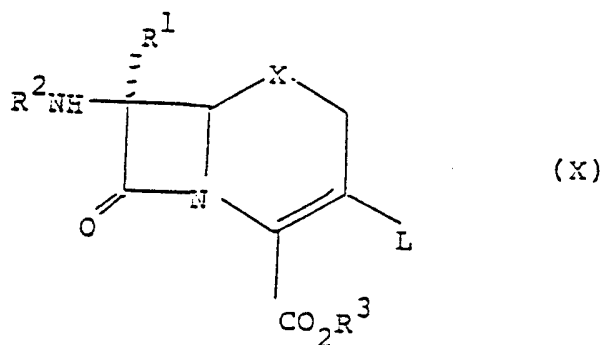


kde

X , R^1 , R^2 , R^4 , m , n a CO_2R^3 mají svrchu uvedený význam a P znamená zbytek, obsahující fosfor,

nebo se

c) uveďte do reakce sloučenina obecného vzorce X

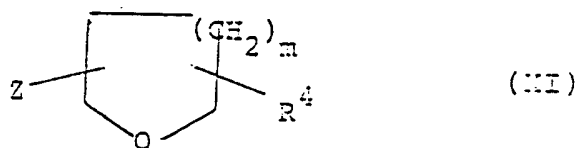


kde

R^1 , R^2 , CO_2R^3 a X mají svrchu uvedený význam a

L znamená snadno odštěpitelnou skupinu, například zbytek mesylátu, triflátu nebo fluorsulfonátu,

se sloučeninou obecného vzorce XI



kde

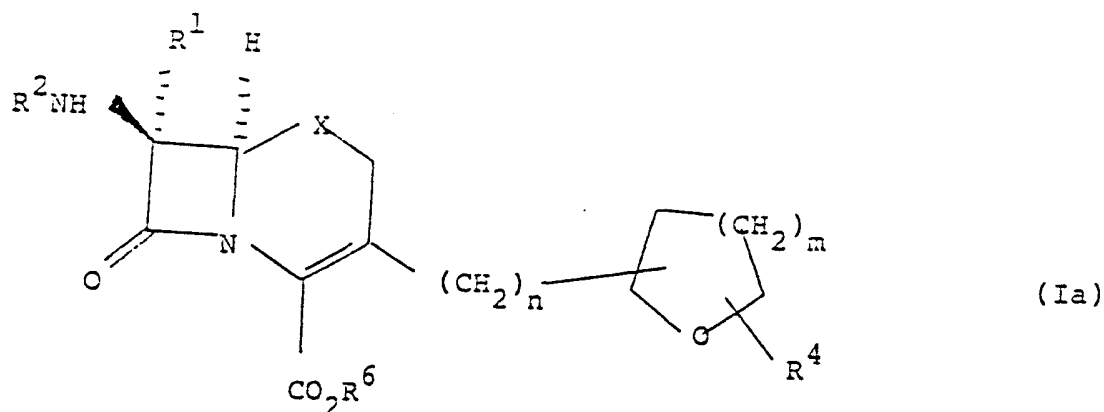
Z je organická skupina, obsahující měďnatý ion a

R^4 a m mají svrchu uvedený význam,

načež se v případě potřeby provádí jeden nebo větší počet následujících stupňů

- i) odstraní se jakákoliv ochranná skupina,
- ii) skupina CO_2R^3 se převede na jinou skupinu CO_2R^3 ,
- iii) skupina R^2 se převede na jinou skupinu R^2 ,
- iv) skupina X se převede na jinou skupinu X ,
- v) získaný produkt se převede na svou sůl.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se získá sloučenina obecného vzorce Ia



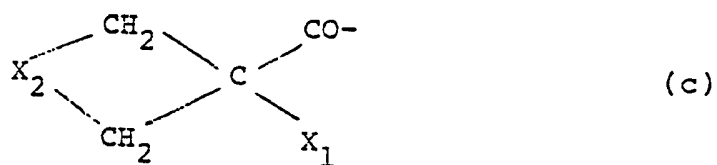
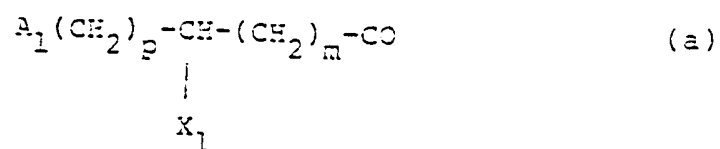
kde

R^1 , R^2 , R^4 , X , m a n mají význam, uvedený ve vzorci I a CO_2R^6 znamená skupinu CO_2R^3 , v níž tato skupina znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylátový anion, jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska nebo jejich in vivo hydrolyzovatelné estery.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se získá produkt, v němž R^1 znamená atom vodíku.

4. Způsob podle nároků 1, 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se získá produkt, v němž

R^2 znamená některou z následujících acylových skupin
obecných vzorců a) až f)



kde

- P znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,
- m znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,
- A₁ znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl, cyklohexadienyl, aromatickou skupinu včetně heteroaromatických skupin, jako fenyl, popřípadě substituovaný, thienyl, pyridyl, thiazolylovou skupinu, popřípadě substituovanou, alkylthioskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku nebo alkyloxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,
- X₁ znamená atom vodíku nebo atom halogenu, zbytek karboxylové kyseliny, esteru karboxylové kyseliny nebo sulfonové kyseliny, azidoskupiny, tetrazolyl, hydroxyskupiny, acyloxyskupinu, aminoskupinu, ureidoskupinu, acylaminoskupinu, heterocyklickou aminoskupinu, guanidinovou skupinu nebo acylureidoskupinu,
- A₂ znamená aromatický zbytek, například fenyl, 2,6-dimethoxyfenyl, 2-alkoxy-1-naftyl, 3-arylisoxazolyl nebo 3-aryl-5-methylisoxazolyl, jako 3-(2-chlor-6-fluorfenyl)-5-methylisoxazol-4-yl, dále substituovaný alkyl nebo substituovaný dithietan,
- X₂ znamená -CH₂OCH₂-, -CH₂SCH₂- nebo alkylenovou skupinu,
- X₃ znamená atom kyslíku nebo síry,
- A₃ znamená arylovou nebo heteroarylovou skupinu, například fenyl, substituovaný fenyl, aminothiazolyl nebo aminothiadiazolyl, v nichž je aminoskupina popřípadě chráněna a
- A₄ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, cykloalkylalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylalkyl

o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové i alkoxylové části, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, karboxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, alkinyl o 2 až 6 atomech uhlíku, aryl nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, substituovaný až 3 arylovými skupinami.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se získá produkt, v němž A_1 je fenyl, popřípadě substituovaný, X_1 znamená atom vodíku nebo aminoskupinu, A_2 znamená fenyl, popřípadě substituovaný, X znamená atom kyslíku, A_3 znamená aminothiazolyl, aminothiadiazolyl nebo furyl a R^4 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo karboxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části.

6. Způsob podle nároku 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že skupina CO_2R^3 znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylátový anion nebo R^3 znamená terc.butyl, 4-methoxybenzyl, difenylmethyl, acetoxymethyl, acetoxylethyl, pivaloyloxymethyl, propan-2-yl-1-oxykarbonyloxyethyl nebo 2-ethoxykarbonyl-but-2-enyl.

7. Způsob podle nároku 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je cyklická etherová skupina, vázaná v poloze 3 cefalosporinového jádra nesubstituovaná nebo je substituována až 3 substituenty ze skupiny alkyl nebo alkoxy o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxykarbonyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkanoylové i alkylové části nebo alkoxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v obou částech.

8. Způsob podle nároku 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že $m = 1$.

9. Způsob podle nároku 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je cyklickou etherovou skupinou tetra-furan-2-yl nebo tetrahydropyran-2-yl.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se získá

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacet-
amido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát
sodný,

pivaloyloxymethyl (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-
-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3 -/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/-
-cef-3-em-4-karboxylát,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacet-
amido/-3-/(RS)-tetrahydropyran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát
sodný,

pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-
-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydropyran-2-yl/-
cef-3-em-4-karboxylát,

kyselina (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxy-
iminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-
-karboxylová,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacet-
amido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát
sodný,

pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-
-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-
-cef-3-em-4-karboxylát,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino-
acetamido/-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-
-karboxylát sodný,

pivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-
-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(R)-tetrahydrofuran-2-yl/-
cef-3-em-4-karboxylát,

difenylmethyl(6R,7R)-7-fenylacetamido-3-/(RS)tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-3-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

acetoxamethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-(5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-pent-2-en-amido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

(RS)-1-acetoxyethyl--(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát,

disočná sůl kyseliny (6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-karboxymethoxyiminoacetaamido/-3-/(RS)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylové,

(6R,7R)-7-/(R)-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

(1S,6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný-1-oxid,

7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-
-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karbo-
xylát sodný,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacet-
amido/-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát
sodný-1,1-dioxid,

(RS)-1-(propan-2-yl(-oxykarbonyloxyethyl-(6R,7R)-7-/2-(2-
-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-
-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacet-
amido/-3-/(5R,5R)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-
-4-karboxylát sodný,

(6R,7R)-7-/2-(furan-2-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-
-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát sodný,

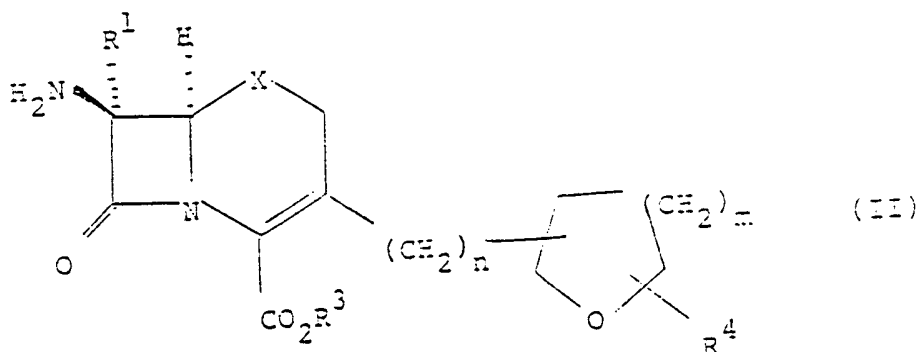
(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacet-
amido/-3-/(S)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-
-4-karboxylát sodný,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacet-
amido/-3-(5-methoxykarbonyltetrahydrofuran-2-yl)-cef-3-em-
-4-karboxylát sodný,

(6R,7R)-7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacet-
amido/-3-/methyltetrahydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxy-
lát sodný,

2-ethoxykarbonyl-(Z)-but-2-enyl-(6R,7R)-7-/2-(2-amino-
thiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido/-3-/(S)-tetra-
hydrofuran-2-yl/-cef-3-em-4-karboxylát.

11. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce II



kde R^1 , CO_2R^3 , R^4 , X , m a n mají význam, uvedený ve vzorci I v nároku 1

nebo její soli, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se ze sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 odstraní skupina ve významu R^2 .

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se získá

tert-butyl-6R,7R-7-amino-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-3-cef-em-4-karboxylát,

tert-butyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(RS)-tetrahydro-pyran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát,

4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-(tetrahydro-furan-2-yl)-cef-3-em-4-karboxylát,

p-ivaloyloxymethyl-(6R,7R)-7-amino-3-(tetrahydro-furan-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát,

tert-butyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(RS)-tetrahydro-furan-3-yl/cef-3-em-4-karboxylát,

Acetoxymethyl-(6R,7R)-7-amino-3-/(S)-tetrahydrofuran-2-yl/cef-3-em-4-karboxylát,

4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-(5-methoxymethyltetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát,

4-methoxybenzyl-(6RS,7SR)-7-amino-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-1-karba-1-dethiacef-3-em-4-karboxylát,

4-methoxybenzyl-(6R,7R)-7-amino-3-(5-methyltetrahydrofuran-2-yl)cef-3-em-4-karboxylát.

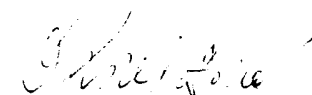
13. Způsob výroby farmaceutického prostředku, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že se smísí sloučenina obecného
vzorce Ia podle nároku 2 nebo její sůl nebo ester, hydrolyzo-
vatelný in vivo, přijatelné z farmaceutického hlediska a far-
maceutický nosič.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se přidá ještě inhibitor beta-laktamázy.

15. Způsob léčení bakteriálních infekcí, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že se podává sloučenina obecného
vzorce Ia, její sůl nebo její ester v dávce 50 až 500 mg pro
jednotlivou dávku.

16. Použití sloučeniny obecného vzorce Ia nebo její
soli, přijatelné z farmaceutického hlediska nebo in vivo hydro-
lyzovatelného ^{propramocinu} esteru podle nároku 2 pro výrobu farmaceutického
prostředku k léčení bakteriálních infekcí.

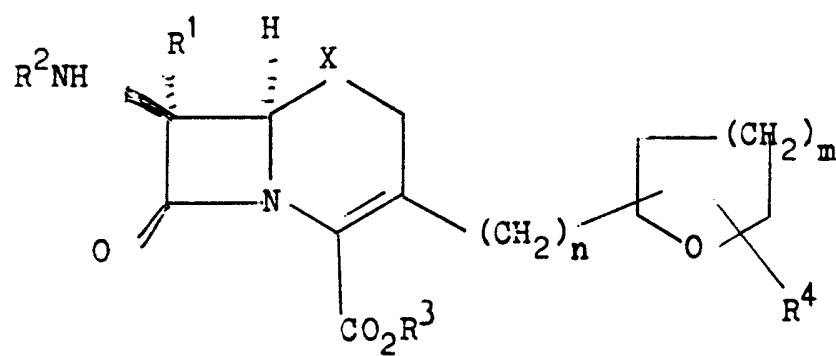
Zastupuje:


Dr. ZDENKA KOREŇOVÁ

Pl 64-93

73329

Vzorec pro anotaci (I)



(I)

1067