



Patent dodatkowy  
do patentu nr ———

Zgłoszono: 84 10 09 (P. 255588)

Pierwszeństwo: 84 05 25 Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 86 10 21

Opis patentowy opublikowano: 89 05 31

Int. Cl.<sup>4</sup> C07D 277/40



Twórca wynalazku: ———

Uprawniony z patentu: Toyama Chemical Co., Ltd.,  
Tokio (Japonia)

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych iminoacetamidu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych iminoacetamidu, stosowanych zwłaszcza do otrzymywania cefalosporyn.

Stwierdzono, że cefalosporyny (izomer-syn) o wzorze 1, w którym  $R^1$  oznacza niższą alkilową,  $R^2$  oznacza atom wodoru lub grupę chroniącą grupę karboksylową, a  $R^3$  oznacza ewentualnie podstawioną grupę heterocykliczną przyłączoną do grupy egzometylenowej w położeniu 3 pierścienia cefemowego przez wiązanie węgiel-azot, oraz ich sole są bardzo użyteczne jako środki przeciwbakteryjne (japońskie opisy patentowe nr 99 592/82 i nr 93 085/84 oraz japońskie opisy patentowe nr 193 893/84, nr 4 194/85 i nr 6 694/85). Z tego względu prowadzone są intensywne badania nad opracowaniem nowych sposobów wytwarzania cefalosporyn o wzorze 1 oraz ich soli.

W rezultacie badań, obecnie stwierdzono, że wartościowe cefalosporyny (izomer-syn), o wzorze 1 lub ich sole można łatwo otrzymać i z wysoką wydajnością na drodze reakcji związku (izomer-syn) o wzorze 2, w którym  $R^1$  oznacza niższą grupę alkilową, ze związkiem o wzorze 3, w którym  $R^{2a}$  oznacza grupę chroniącą grupę karboksylową, a  $R^3$  oznacza ewentualnie podstawioną grupę heterocykliczną przyłączoną do grupy egzometylenowej w położeniu 3 pierścienia cefemowego przez wiązanie węgiel-azot, w obecności trójfluorku boru lub jego związku kompleksowego, po czym ewentualnie wydzieli się grupę chroniącą grupę karboksylową lub **przekształca** produkt w jego sól. Oprócz tego, nawet gdy związek o wzorze 3 otrzymany podczas wytwarzania związku o wzorze 3 stosuje się bez wydzielania jako związek wyjściowy, użycie niżej podanego sposobu pozwala uzyskać korzystne wyniki, takie jak w przypadku wydzielonego związku o wzorze 3 stanowiącego związek wyjściowy.

Związek (izomer-syn) o wzorze 2, w którym  $R^1$  ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z trójfluorkiem boru lub jego związkiem kompleksowym, a otrzymany w ten sposób związek poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3 w temperaturze od  $-50^{\circ}\text{C}$  do  $0^{\circ}\text{C}$  w wyżej wymienionym rozpuszczalniku organicznym z wytworzeniem związku przejściowego (pierwszy etap reakcji) o wzorze 9, w którym  $R^1$ ,  $R^{2a}$  i  $R^3$  mają wyżej podane znaczenie, po czym mieszaninę reakcyjną poddaje się dalszej reakcji w temperaturze od  $0^{\circ}\text{C}$  do  $50^{\circ}\text{C}$  przy wartości pH 4,5–6,7 w rozpuszczal-

niku mieszanym składającym się z wody i rozpuszczalnika organicznego (drugi etap reakcji), przy czym otrzymuje się cefalosporynę o wzorze 1 lub jej sól z wysoką czystością i wydajnością. W ten sposób, nawet gdy jako związek wyjściowy stosuje się niewydzielony związek o wzorze 3 w wyżej opisaney metodzie, zapobiega się rozkładowi przejściowego związku i w pełni osiąga cele wynalazku.

Tak więc celem wynalazku jest opracowanie sposobu wytwarzania nowego związku stosowanego do otrzymywania wartościowych cefalosporyn.

Nowy związek stosowany do wytwarzania wartościowych cefalosporyn określony wzorem 2, w którym  $R^1$  ma wyżej podane znaczenie, sposobem według wynalazku, wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 4, w którym X oznacza atom chlorowca, a  $R^1$  ma wyżej podane znaczenie, z tiomocznikiem.

Jeżeli nie zaznaczono inaczej, termin „grupa alkilowa“ oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1-14 atomach węgla, np. metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową, sec-butyłową, tert-butyłową, pentylową, heksylową, heptyłową, oktyłową, dodecylową, itp.; termin „grupa alkenylowa“ oznacza grupę alkenylową o 2-10 atomach węgla, np. winylową, allylową, izopropenylową, butenylową, 2-pentylową itp.; termin „grupa aryłowa“ oznacza grupę fenyłową, toliłową, naftylową, indanyłową, itp.; termin „grupa aralkilowa“ oznacza np. grupę benzylową, fenetyłową, 4-metylobenzylową, naftylometyłową, itp.; termin „grupa acylowa“ oznacza grupę acylową o 1-12 atomach węgla, np. formylową, acetylową, propionylową, n-butyrylową, izobutyrylową, walerylową, piwaloilową, pentanokarbonylową, cykloheksanokarbonylową, benzoilową, naftoilową, furoilową, tenoilową, itp.; a termin „atom chlorowca“ oznacza atom fluoru, chloru, bromu, jodu itp. Ponadto określenie „niższa“ oznacza to, że zawiera 1-5 atomów węgla.

Jeżeli więc w opisie stosuje się słowa, takie jak „grupa alkilowa“, „grupa alkenylowa“, „grupa aryłowa“, „grupa aralkilowa“, „grupa acylowa“ i „niższa“, gdy nie zaznaczono inaczej, mają one wyżej podane znaczenie. Grupa heterocykliczna obejmuje 5- lub 6-członowe grupy heterocykliczne zawierające azot, takie jak pirazolilowa, imidazolilowa, triazolilowa, tetrazolilowa, pirydylowa, pirymidynylowa, pirydazynylowa, pirazynylowa, triazynylowa itp.

Grupa chroniąca grupę karboksylową obejmuje grupy, które stosuje się zazwyczaj do ochrony grupy karboksylowej w dziedzinie penicylin i cefalosporyn. Ich specyficznymi przykładami są grupy: alkilowa, ftalidylowa, difenylometylowa,  $C_{2-7}$ -acyloksy- $C_{1-5}$ -alkilowa, taka jak acetoksymetylowa, piwaloiloksymetylowa, propionyloksymetylowa, butyryloksymetylowa, izobutyryloksymetylowa, waleryloksymetylowa, 1-acetoksyetylowa, 1-acetoksy-n-propylowa, 1-piwaloiloksyetylowa, 1-piwaloiloksy-n-propylowa, benzoiloksymetylowa, 1-benzoiloksyetylowa itp.;  $C_{2-5}$ -acyloksybenzylowa, taka jak  $\alpha$ -piwaloiloksybenzylowa,  $\alpha$ -acetoksybenzylowa itp.

W sposobie według wynalazku związek o wzorze 2 otrzymuje się na drodze reakcji związku o wzorze 4 z tiomocznikiem. Reakcję prowadzi się zwykle w rozpuszczalniku. Stosuje się każdy rozpuszczalnik nie wpływający ujemnie na przebieg reakcji. Jako rozpuszczalniki stosuje się wodę, alkohole, takie jak metanol, etanol itp.; ketony, takie jak aceton itp.; eter, takie jak eter dwuetylowy, tetrahydrofuran, dioksan itp.; aminy, takie jak N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid itp.; N-metylo- $\alpha$ -pirydon itp. Można również stosować mieszaninę dwóch lub więcej wymienionych rozpuszczalników. Niekiedy reakcja postępuje szybciej przez dodanie środka wiążącego kwas. Jako środek wiążący kwas stosuje się np. zasady organiczne lub nieorganiczne, takie jak wodorotlenki metali alkalicznych, węglany metali alkalicznych, trójetyloaminę, pirydynę, N,N-dwumetyloanilinę itp. Reakcję w temperaturze od 0°C do 100°C kończy się zazwyczaj w czasie 1-48 h, zwłaszcza w czasie 1-10 h.

Tiomocznik stosuje się w proporcji od 1 do kilku moli na 1 mol związku o wzorze 4. Jak opisano powyżej izomer-syn związku o wzorze 2 można selektywnie otrzymać z wysoką wydajnością i niskim kosztem.

Związek o wzorze 2 wytwarza się np. sposobem opisanym poniżej. Związek o wzorze 2 jest związkiem nowym i stosowanym do wytwarzania wartościowych cefalosporyn, np. cefalosporyn o wzorze 1. W zakres wynalazku wchodzi solваты, addukty, postaci krystaliczne i wodziany związku o wzorze 2.

Sposób wytwarzania związku o wzorze 2 przedstawiono na schemacie. We wzorach związku występujących na tym samym schemacie  $R^1$  i X mają wyżej podane znaczenie, Z oznacza atom chlorowca lub grupę o wzorze  $-OR^4$  lub  $-SR^4$ , w których  $R^4$  oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, arylową, aralkilową lub grupę heterocykliczną, a wiązaniem oznacza, że związek może być izomerem syn- lub anty- albo ich mieszaniną.

(1) Wytwarzanie związku o wzorze 6.

Związek nitrozowy o wzorze 6 otrzymuje się na drodze reakcji związku o wzorze 5 ze środkiem nitrozującym. Reakcję prowadzi się zazwyczaj w rozpuszczalniku obojętnym wobec reakcji, takim jak woda, kwas octowy, benzen, metanol, etanol, tetrawodorofuran itp. Można również stosować mieszaninę dwóch lub więcej wymienionych rozpuszczalników.

Jako środki nitrozujące w tej reakcji korzystnie stosuje się kwas azotawy i jego pochodne, np. halogenki nitrozylu takie jak chlorek nitrozylu, bromek nitrozylu itp.; azotyny metali alkalicznych, takie jak azotyn sodu, azotyn potasu itp.; azotyny alkilowe, takie jak azotyn butylu, azotyn pentylu itp. Jeżeli jako środki nitrozujące stosuje się azotyny metali alkalicznych, wówczas reakcję korzystnie prowadzi się w obecności kwasu organicznego lub nieorganicznego, takiego jak kwas chlorowodorowy, siarkowy, mrówkowy, octowy itp. Jeżeli jako środek nitrozujący stosuje się azotyny alkilu, wówczas korzystnie reakcję prowadzi się w obecności mocnej zasady, jakiej jak alkoholan metalu alkalicznego. Reakcja w temperaturze od 0°C do 30°C kończy się w czasie 10 minut do 10 godzin.

(2) Wytwarzanie związku o wzorze 7.

Związek o wzorze 7 można otrzymać na drodze reakcji związku o wzorze 6 ze środkiem alkilującym. Reakcję tę prowadzi się konwencjonalną metodą i zazwyczaj w temperaturze od -20°C do 60°C kończy ją w czasie od 5 min. do 10 h. W reakcji można stosować każdy rozpuszczalnik nie wpływający niekorzystnie na jej przebieg np. etery, takie jak eter dwuetylowy, tetrahydrofuran, dioksan itp.; alkohole takie jak metanol, etanol itp.; chlorowcowane węglowodory takie jak chloroform, chlorek metylenu itp.; estry, takie jak octan etylu, octan butylu itp.; amidy takie jak N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid itp.; wodę itd. Można również stosować mieszaninę dwóch lub więcej wymienionych rozpuszczalników.

Jako środki alkilujące w reakcji tej stosuje się np. halogenki niższe alkilowe, takie jak jodek metylu, bromek metylu, jodek etylu, bromek etylu itp.; siarczan dwumetylu; siarczan dwuetylu; dwuazometan; dwuazoetan; p-toluenosulfonian metylu itp. Jeżeli stosuje się w reakcji środek alkilujący inny niż dwuazometan lub dwuazoetan, wówczas korzystnie reakcję prowadzi się w obecności zasady organicznej lub nieorganicznej, np. węglan metalu alkalicznego, takiego jak węglan sodu, węglan potasu itp.; wodorotlenku metalu alkalicznego, takiego jak wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu itp.; trójetyloaminy; pirydyny; N,N-dwumetyloaniliny itp. Związek o wzorze 7 można również otrzymać przez poddanie związku o wzorze 8 aminowaniu znanymi metodami z zastosowaniem amoniaku lub pierwszorzędowej aminy.

(3) Wytwarzanie związku o wzorze 4.

Związek o wzorze 4 można otrzymać na drodze reakcji związku o wzorze 7 ze środkiem chlorowcującym. Reakcję prowadzi się zazwyczaj w rozpuszczalniku. W reakcji stosuje się każdy rozpuszczalnik, który nie wpływa ujemnie na jej przebieg, np. chlorowcowane węglowodory, takie jak chlorek metylenu, chloroform itp.; organiczne kwasy karboksylowe, takie jak kwas octowy, kwas propionowy itp.; etery, takie jak eter dwuetylowy, tetrahydrofuran, dioksan itp.; alkohole, takie jak metanol, etanol, izopropanol itp. itd. Można również stosować mieszaninę dwóch lub więcej wymienionych rozpuszczalników. Reakcja w temperaturze 0°C do 50°C kończy się zazwyczaj w czasie 30 minut do 24 h.

Jako środek chlorowcujący stosuje się np. halogenki, takie jak bromki, chlorki itp.; haloidki siarczyny, takie jak chlorek siarczyny itp.; kwasy podchlorowawe lub sole kwasów podchlorowawych z metalami alkilowymi, takie jak kwas podchlorawy, kwas podbromawy lub podchloryn sodu itp.; N-chlorowcowane pochodne imidowe, takie jak N-bromosukcynimid, N-chlorosukcynimid, N-bromoftalimid itp.; nadbromki, takie jak pirydyniowodorobromonadbromek, 2-karboksyetylotrifenylofosfonionadbromek itp.

Poniższe przykłady ilustrują przedmiot wynalazku. Przykłady IV i V są przykładami ilustrującymi zastosowanie nowych związków.

Przykład I. (1) W 35 ml wody rozpuszcza się 10,1 g acetoacetamidu i do otrzymanego roztworu podczas chłodzenia lodem dodaje się 6,9 g azotynu sodu. Następnie do wytworzonej mieszaniny wkrapla się 25 ml 4N kwasu siarkowego podczas mieszania w temperaturze 0–5°C w czasie 30 min. Po wkropleniu mieszaninę poddaje się reakcji w tej samej temperaturze w czasie 30 min, po czym pH doprowadza się do wartości 6,0 za pomocą nasyconego wodnego roztworu wodorowęglanu sodu. Po wydzieleniu nierozpuszczalnych substancji, oddestylowuje się wodę pod zmniejszonym ciśnieniem. Do otrzymanej pozostałości dodaje się 20 ml octanu etylu i w ten sposób wytworzone kryształy zbiera się przez sączenie.

Otrzymuje się 8,6 g (wydajność 66,2%) 2-hydroksyimino-3-ketobutyroamidu o temperaturze topnienia 96–97°C.

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\gamma_{\text{C=O}}$  1670 NMR ( $d_6$  = DMSO)  $\delta$ : 2,26 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO-}$ ), 7,46 (1H, bs, wzór 10), 7,62 (1H, bs, wzór 11), 12,60 (1H, s, =N-OH).

(2) W 20 ml wody rozpuszcza się 6,5 g 2-hydroksyimino-3-ketobutyroamidu i 5,6 g bezwodnego węglanu sodu w temperaturze 20°C. Ponadto do wytworzonego roztworu w temperaturze 20–25°C dodaje się 6,6 g siarczanu dwumetylu i wytworzoną mieszaninę poddaje się reakcji w tej samej temperaturze w czasie 2 h. Wytrącony osad zbiera się przez sączenie i do osadu dodaje się 100 ml metanolu, po czym uzyskaną mieszaninę miesza się w temperaturze 40–50°C w czasie 30 min. Po wydzieleniu nierozpuszczalnych substancji, rozpuszczalnik wydziela się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Do otrzymanej pozostałości dodaje się 20 ml etanolu i wytworzone kryształy zbiera się przez sączenie.

Otrzymuje się 5,2 g (wydajność 72,2%) 2-/syn/-metoksyimino-3-ketobutyroamidu o temperaturze topnienia 156–157°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\gamma_{\text{C=O}}$  1700, 1670 NMR ( $d_6$  = DMSO)  $\delta$ : 2,26 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO-}$ ), 3,96 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 7,46 (1H, bs, wzór 10), 7,58 (1H, bs, wzór 11).

(3) W 36 ml tetrahydrofuranu zawiesza się 7,2 g 2-/syn/-metoksyimino-3-ketobutyroamidu i do zawiesiny podczas mieszania w temperaturze 40°C dodaje się 0,8 g bromu. Po stwierdzeniu wystąpienia zabarwienia bromem do zawiesiny w temperaturze 25–30°C podczas mieszania dodaje się jeszcze 7,2 g bromu. Następnie zawiesinę poddaje się reakcji w tej samej temperaturze w czasie 1 h i wydziela rozpuszczalnik przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Do otrzymanej pozostałości dodaje się 50 ml octanu etylu i 20 ml wody, po czym wartość pH doprowadza się do 6,0 za pomocą nasyconego, wodnego roztworu wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną oddziela się i przemywa 20 ml nasyconego, wodnego roztworu chlorku sodu. Następnie warstwę suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu, a rozpuszczalnik wydziela się przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Do otrzymanej w ten sposób pozostałości dodaje się 20 ml mieszanego rozpuszczalnika składającego się z eteru dwuizopropylowego i octanu etylu (1 : 1). Wytworzone kryształy zbiera się przez sączenie.

Otrzymuje się 9,2 g (wydajność 82,1%) 4-bromo-2-/syn/-metoksyimino-3-ketobutyroamidu o temperaturze topnienia 112–113°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\gamma_{\text{C=O}}$  1715, 1660 NMR ( $d_6$  = DMSO)  $\delta$ : 4,02 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,58 (2H, s,  $\text{BrCH}_2\text{CO-}$ ), 7,72 (2H, bs,  $-\text{CONH}_2$ ).

(4) W 13,5 ml etanolu zawiesza się 4,5 g 4-bromo-2-/syn/-metoksyimino-3-ketobutyroamidu. Do zawiesiny dodaje się 1,5 g tiomocznika i wytworzoną mieszaninę poddaje się reakcji w temperaturze 20–30°C w czasie 1 h. Wytworzone kryształy zbiera się przez sączenie, przemywa etanolem, po czym zawiesza w 25 ml wody. Wartość pH wytworzonej zawiesiny doprowadza się do 6,0 za pomocą nasyconego, wodnego roztworu wodorowęglanu sodu. Następnie wytworzone kryształy zbiera się przez sączenie i rekrytalizuje z 15 ml mieszanego rozpuszczalnika zawierającego wodę i metanol (1 : 1).

Otrzymuje się 2,9 g (wydajność 71,8%) 2-/2-aminotiazol-4-yl/-2-/syn/-metoksyimino-acetamidu o temperaturze topnienia 208–209°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\gamma_{\text{C=O}}$  1665 NMR ( $d_6$  = DMSO)  $\delta$ : 3,84 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 6,75 (1H, s, wzór 12), 7,26 (2H, bs,  $-\text{NH}_2$ ), 7,61 (1H, bs, wzór 10), 7,91 (1H, bs, wzór 11).

Przykład II. (1) W 43 ml metanolu zawierającego 3,6 g chlorowodoru zawiesza się 14,4 g 2-/syn/-metoksyimino-3-ketobutyroamidu i do wytworzonej zawiesiny wkrapla się 16,0 g bromu w temperaturze 30°C w czasie ponad 1 h. W tej samej temperaturze zawiesinę poddaje się reakcji w

ciągu dalszych 30 min., a następnie podczas chłodzenia lodem do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 43 ml 1,4-dioksanu i 22 ml wody, po czym wartość pH doprowadza się wodnym roztworem amoniaku do 3,0–4,0. Następnie do mieszaniny dodaje się 7,6 g tiomocznika i mieszaninę poddaje się reakcji w temperaturze 30°C w czasie 2 h, przy czym wartość pH utrzymuje się w zakresie 3,0–5,0 za pomocą amoniaku. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 5°C i wartość pH doprowadza do 6,5 za pomocą amoniaku. Otrzymane kryształy zbiera się przez sączenie i przemywa mieszanym rozpuszczalnikiem zawierającym wodę i 1,4-dioksanu (1 : 1).

Otrzymuje się 18,5 g (wydajność 64,2%) adduktu 1,4-dioksanu z 2-/2-aminotriazol-4-ylo/-2-/syn/-metoksyiminoacetamidem o temperaturze topnienia 196–198°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1690 NMR ( $d_6$  = DMSO)  $\delta$ : 3,55 (8H, s, wzór 13), 3,83 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 6,70 (1H, s, wzór 12), 7,16 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>), 7,48 (1H, bs, wzór 10), 7,77 (1H, bs, wzór 11).

(2) Z mieszaniny rozpuszczalnika zawierającej 18 ml wody i 18 ml metanolu rekrytalizuje się 14,4 g adduktu 1,4-dioksanu z 2-/2-aminotriazol-4-ylo/-2-/syn/-metoksyiminoacetamidem otrzymanym powyżej w części (1) z otrzymaniem 8,6 g (wydajność 86,0%) 2-/2-aminotriazol-4-ylo/-2-/syn/-metoksyaminoacetamidu o temperaturze topnienia 208–209°C. Właściwości fizyczne (IR, NMR) produktu były identyczne z danymi otrzymanymi dla produktu z przykładu I (4).

(3) W temperaturze 40°C w 5 ml metanolu zawiesza się 1 g adduktu 1,4-dioksanu z 2-/2-aminotriazol-4-ylo/-2-/syn/-metoksyiminoacetamidem otrzymanego w punkcie (1) i wytworzoną zawiesinę miesza się w tej samej temperaturze w czasie 1 h. Zawiesinę chłodzi się do temperatury pokojowej, a otrzymane kryształy zbiera się przez sączenie. Otrzymuje się 2-/2-aminotriazol-4-ylo/-2-/syn/-metoksyiminoacetamid o temperaturze topnienia 223,5–225°C z wydajnością 89,2%. Właściwości fizyczne produktu (NMR) były identyczne z właściwościami produktu z przykładu I (4).

Przykład III. Do mieszaniny rozpuszczalnika zawierającego 60 ml sulfonalu i 60 ml bezwodnego chlorku metylenu, który zawiera 30,6 g trójfluorku boru dodaje się 30,0 g 2-/2-aminotriazol-4-ylo/-2-/syn/-metoksyiminoacetamidu. Mieszaninę poddaje się reakcji w temperaturze pokojowej w czasie 1 h, a wytworzone kryształy zbiera się przez sączenie. Następnie kryształy zawiesza się w 300 ml octanu etylu i po mieszanii uzyskanej zawiesiny w czasie 1 h zbiera się je przez sączenie. Po przemyciu dwoma 60 ml porcjami octanu etylu i suszeniu, otrzymuje się 42,3 g kryształów.

Przykład IV. W 41 ml octanu etylu rozpuszcza się 4,10 g 7-amino-3-/5-metylo-1,2,3,4-tetrazol-2-ylo/metylo- $\Delta^3$ -cefemo-4-karboksylanu piwaloiloksymetylu i do roztworu dodaje się 3,36 g otrzymanych w przykładzie III kryształów, po czym roztwór poddaje się reakcji w temperaturze pokojowej w czasie 2 h. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 41 ml wody i doprowadza wartość pH do 4,5 za pomocą wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa 20 ml wody i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Do warstwy organicznej dodaje się 2,4 g dwuwodnianu kwasu mezytylenosulfonowego i wytworzoną mieszaninę poddaje się reakcji w temperaturze pokojowej w czasie 1 h.

Wytworzone kryształy zbiera się przez sączenie i przemywa 5 ml octanu etylu. Otrzymuje się 7,18 g (wydajność 90,5%) soli kwasu mezytylenosulfonowego 7-[2-/2-aminotriazol-4-ylo/-2-/syn/-metoksyiminoacetamido]-3-/5-metylo-1,2,3,4-tetrazol-2-ylo/metylo- $\Delta^3$ -cefemo-4-karboksylanu piwaloiloksymetylu o temperaturze topnienia 218–220°C (z rozkładem).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1782, 1745, 1680.

Przykład V. (1) W 88,8 ml acetonu zawiesza się 29,6 g kwasu 7-amino-3-/5-metylo-1,2,3,4-tetrazol-2-ylo/metylo- $\Delta^3$ -cefemo-4-karboksylowego, po czym do wytworzonej mieszaniny w temperaturze 5°C wkrapla się 15,2 g 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-undecenu. Wytworzoną mieszaninę poddaje się reakcji w temperaturze 5–10°C w czasie 35 min, po czym chłodzi się i dodaje do niej 24,2 g jodku piwaloiloksymetylu, a następnie poddaje reakcji w temperaturze 15–17°C w czasie 20 min. Do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się 385 ml octanu etylu w czasie około 5 min, po czym dodaje się 2,37 g pirydyny i wytworzoną mieszaninę miesza się w czasie 5 min. Wytworzoną substancję nierozpuszczalną oddziela się przez sączenie, a przesącz chłodzi do temperatury -5°C. Do zimnego przesączu dodaje się 33,6 g kryształów otrzymanych w przykładzie III i wytworzoną mieszaninę poddaje się reakcji w temperaturze od -5°C do 0°C w czasie 1 h.

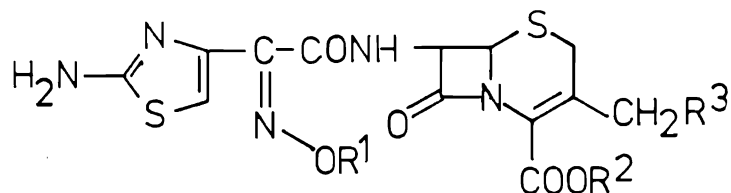
(2) Mieszaninę reakcyjną otrzymaną w części (1) wprowadza się do roztworu otrzymanego przez dodanie 19,6 g 85% wagowo kwasu fosforowego do 207 ml wody i doprowadzenie wartości pH do 6,5 za pomocą 30% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Wytworzoną mieszaninę poddaje się reakcji w temperaturze 25–27°C w czasie 3 h, przy czym wartość pH utrzymuje się w zakresie 6,2–6,5 za pomocą 20% wodnego roztworu węgla potasu. Następnie kolejno wartość pH doprowadza się kwasem solnym do 3,0, wydziela nierozpuszczalne substancje przez sączenie, oddziela warstwę organiczną i przemywa wodą. Do otrzymanej warstwy organicznej dodaje się 21,3 g dwuwodzianu kwasu mezytylenosulfonowego i miesza się w temperaturze 20–22°C w czasie 1 h. Wytrącone kryształy zbiera się przez sączenie, przemywa trzema 44 ml porcjami octanu etylu i suszy.

Otrzymuje się 61,9 g (wydajność 78,0%) soli kwasu mezytylenosulfonowego 7-[2-/2-amino-tiazol-4-ylo/-2-/syn/-metoksyiminoacetamido] -3-/5-metylo-1,2,3,4-tetrazol-2-ylo/metylo-  $\Delta^3$ -cefemo-4-karboksylanu piwaloiloksymetylu o temperaturze topnienia 218–220°C (rozkład). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1782, 1745, 1680.

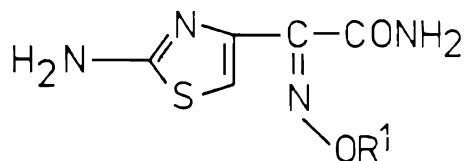
### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowego związku o wzorze 2, w którym  $\text{R}^1$  oznacza niższą grupę alkilową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, w którym X oznacza atom chlorowca, a  $\text{R}^1$  ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z tiomocznikiem w obecności rozpuszczalnika.

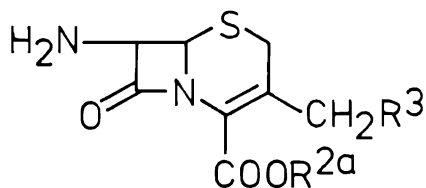
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 0–100°C.



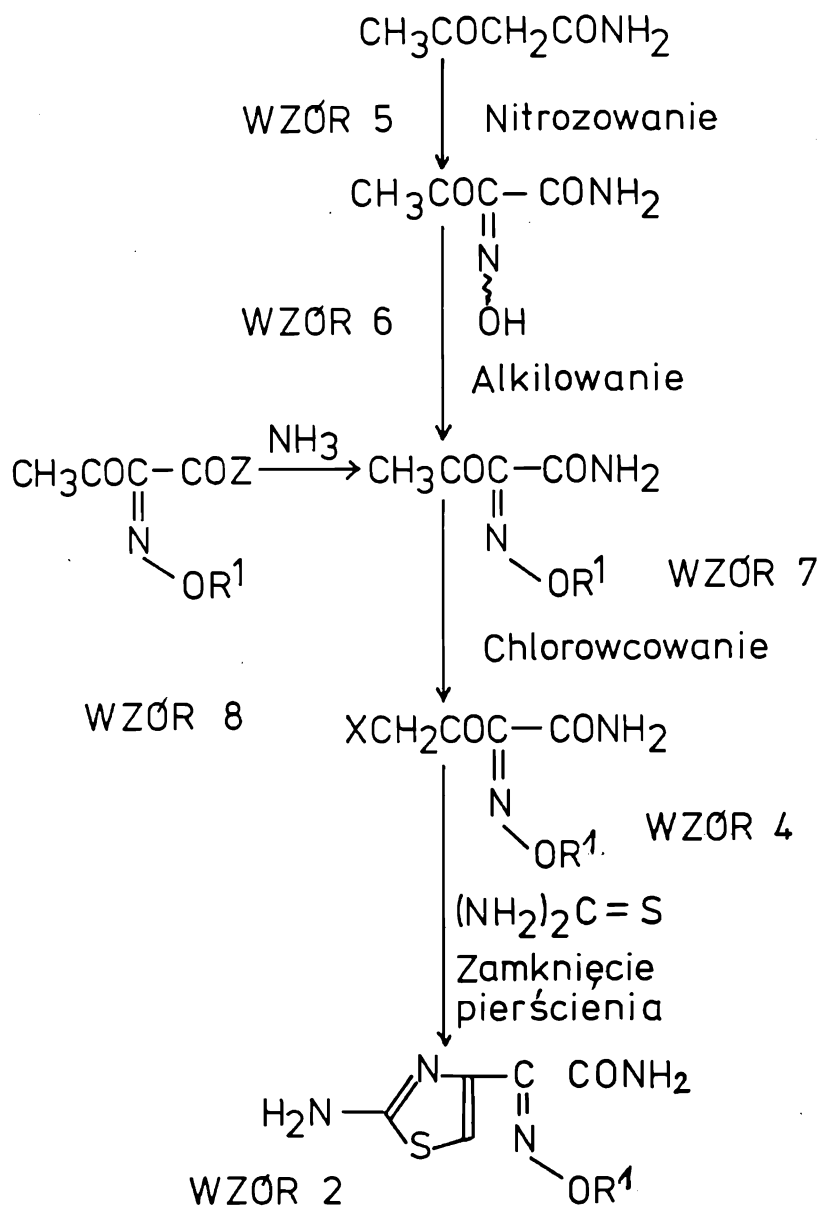
WZÓR 1



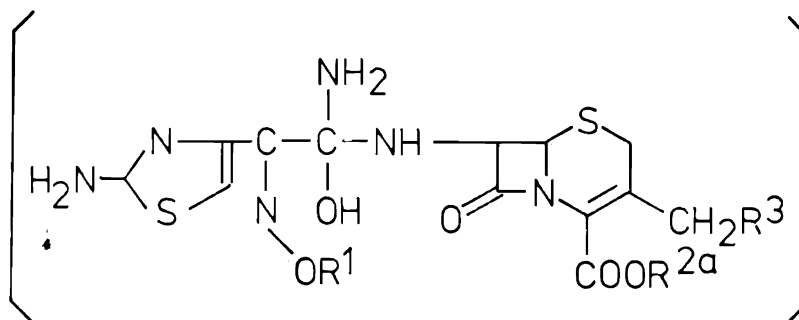
WZÓR 2



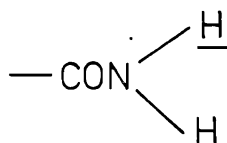
WZÓR 3



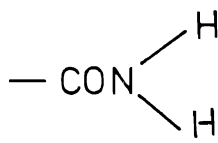
SCHEMAT



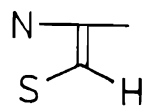
WZÓR 9



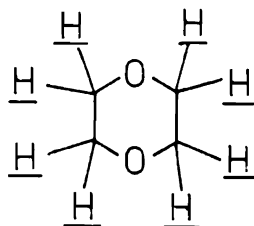
WZÓR 10



WZÓR 11



WZÓR 12



WZÓR 13