



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216935
(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 501/20
//A 61 K 31/545

[22] Přihlášeno 06 07 79
[21] [PV 5605-80]
[32] [31] [33]. Právo přednosti od 07 07 78
[7422/78-0] a od 21 12 78 [13016/78-7]
Švýcarsko
[40] Zveřejněno 31 12 81
[45] Vydáno 15 01 85

[72] Autor vynálezu SCARTAZZINI RICCARDO dr., BASILEJ, WIEDERKEHR RENÉ dr.,
PFEFFINGEN (Švýcarsko)
[73] Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

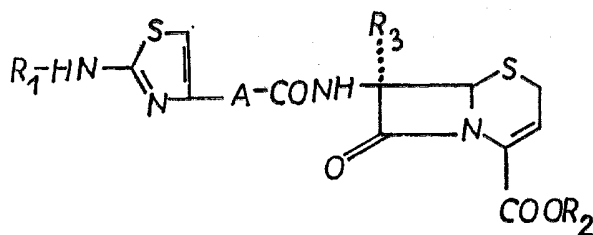
[54] Způsob výroby derivátů 7β-aminothiazolylacetamido-
-3-cefem-4-karboxylové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 7β-aminothiazolylacetamido-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, které nejsou substituovány v poloze 2 a v poloze 3 cefemového kruhu. Tyto sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako antibiotika.

2

Vynález se týká zejména způsobu výroby derivátů 7β-aminothiazolylacetamido-3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I,



(I)

v němž znamená

R₁ vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu až s 18 atomy uhlíku nebo mono-, di- nebo trifenylnmethylovou skupinu,

A methylenovou skupinu nebo aminoskupinu, hydroxyskupinu, sulfoskupinu, oxo-

skupinou nebo popřípadě karbamoylovanou hydroxyiminoskupinou až s 11 atomy uhlíku nebo methoxyiminoskupinou substituovanou methylenovou skupinu,

R₃ vodík, methoxyskupinu nebo methoxyskupinou nahraditelnou alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, tolylthioskupinu nebo fenylthioskupinu a

R_2 vodík nebo karboxylovou skupinu esterifikující alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku, adamantylový zbytek, fenylmethylový zbytek, v němž je fenyl představován jedním nebo dvěma popřípadě alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykupinou, halogenem nebo nitroskupinou substituovanými fenylými zbytky, popřípadě halogenem substituovaný benzoylmethylový zbytek, polyhalogenfenylový zbytek, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a halogenem substituovaný silylový nebo stannylový zbytek, alkanoyloxymethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, aminoalkanoyloxymethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkoxykarbonyloxymethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-alkoxykarbonyloxyethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxykupině, alkanoylthiomethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkanoylaminomethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové skupině, která je popřípadě substituována halogenem, benzoylaminomethylový zbytek, ftalidylový zbytek, alkoxyethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, 2-aminoalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo 2-aminocykloalkylový zbytek se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, přičemž aminoskupina je substituována dvěma alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylénovou skupinou s 2 až 8 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje oxaskupinu, a soli takových sloučenin se solitvornými skupinami.

Deriváty 7β -acylamino-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, které nejsou substituovány v poloze 3 cefemového kruhu, a způsob jejich výroby jsou známy z DOS č. 2 151 567 a 2 223 667 a ze švýcarských patentových spisů č. 58 2709, č. 58 2710 a č. 58 5756. Oproti těmto sloučeninám, zejména oproti 7β -[N-(D- α -fenylglycyl)amino-3-cefem-4-karboxylové kyselině se sloučeniny podle vynálezu vyznačují zejména zvýšenou stabilitou vůči β -laktamáze.

Ze známých 7β -amino-3-subst.-3-cefem-4-karboxylových kyselin, acylovaných na aminoskupině v poloze 7β 2-[2-amino-4-thiazolyl]acylovým zbytkem, je známa zejména 7β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (Cephataxim) (například DOS 2 702 501).

Tato sloučenina se však in vivo desacyluje asi na 40 % na odpovídající 3-hydroxymethylderivát, který je podstatně méně antibioticky účinný. K odpovídající desaktivaci metabolismu u sloučenin podle vynálezu nedochází.

V popisu vynálezu znamená výraz „nižší“ ve skupinách jako nižší alkyl, nižší alkylén, nižší alkoxykupina, nižší alkanoylová skupina apod., že odpovídající skupiny obsahují

ji, pokud není jinak výslovně definováno až 7, výhodně až 4 atomy uhlíku.

Nižší alkylovou skupinou R_1 je zejména nižší alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová nebo terc.-butylová.

Funkční skupiny přítomné ve sloučeninách vzorce I, zejména karboxylové skupiny a aminoskupiny, hydroxykupiny, hydroxyiminoskupiny a sulfoskupiny, jsou popřípadě chráněny krycími skupinami, které se používají v chemii penicilinů, cefalosporinů a peptidů.

Takovéto chránicí skupiny jsou snadno odštěpitelné, tj. jsou odštěpitelné bez nežádoucích vedlejších reakcí, například solvolyticky, redukčně, fotolyticky, nebo také za fyziologických podmínek.

Chránicí skupiny tohoto typu, jakož i způsob jejich odštěpení je popsán například v „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press, London, New York, 1973, dále v publikaci „The Peptides“, Vol. I., Schröder a Lübke, Academic Press, London, New York, 1965.

Chránicí skupinou aminoskupiny je především acylová skupina Ac, mono-, di- nebo triarylmethylová skupina nebo silylová skupina nebo stannylová skupina.

Acylovou skupinou Ac je acylový zbytek organické karboxylové kyseliny až s 18 atomy uhlíku, zejména popřípadě, například halogenem nebo arylem, substituované alifatické karboxylové kyseliny nebo popřípadě, například halogenem, nižší alkoxykupinou nebo nitroskupinou, substituované aromatické karboxylové kyseliny, nebo poloesteru kyseliny uhlíčitě. Takovými acylovými skupinami jsou například nižší alkanoylová skupina, jako formylová, acetylová, propionylová skupina, halogen(nižší)alkanoylová skupina, jako 2-halogenacetylová skupina, zejména 2-chlor-, 2-brom-, 2-jod-, 2,2-dichlor- nebo 2,2-trichloracetylová skupina, fenylacetylová, fenoxiacetylová, thienylacetylová skupina, benzoylová skupina, 4-chlor-, 4-methoxy- nebo 4-nitrobenzoylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, zejména terc.(nižší)alkoxykarbonylová skupina, například terc.butyloxykarbonylová skupina, polycykloalkoxykarbonylová skupina, například adamantyloxykarbonylová skupina, arylmethoxykarbonylová skupina, ve které aryl je představován jedním nebo dvěma, popřípadě, například nižším alkylem, zejména terc.nižším alkylem například terc.butylem, nižší alkoxykupinou, jako methoxykupinou, hydroxykupinou, halogenem, například chlorem nebo/a nitroskupinou, mono- nebo polysubstituovanými fenylými zbytky, jako je popřípadě substituovaný benzoyloxymethyl, například 4-nitrobenzyloxymethyl, nebo substituovaný difenylmethoxykarbonyl, například benzohydroxykarbonyl nebo di-(4-methoxyfenyl)methoxykarbonyl

nyl, nebo 2-halogen(nižší)alkoxykarbonyl, například 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, 2-chlorethoxykarbonyl, 2-bromethoxykarbonyl nebo 2-jodethoxykarbonyl nebo acylmethoxykarbonyl, zejména aroylmethoxykarbonyl, v němž aroylová skupina je představována výhodně popřípadě, například halogenem, jako bromem, substituovanou benzoylovou skupinou, jako je například fenacyloxykarbonyl.

V mono-, di- nebo trifenylmethylové skupině R_1 jsou fenylovými zbytky zejména popřípadě substituované fenylové zbytky. Takovými skupinami jsou například benzyl, difenylmethyl nebo trityl.

Výhodnými acylovými zbytky R_1 jsou acylové zbytky 2-halogenoctové kyseliny, zejména 2-chloracetyl, jakož i poloesterů uhlíkaté kyseliny, zejména terc.(nižší)alkoxykarbonylová skupina, například terc.butoxykarbonyl, popřípadě, například, jak uvedeno shora, substituovaná benzyloxykarbonylová skupina nebo difenylmethoxykarbonylová skupina, nebo 2-halogen(nižší)alkoxykarbonylová skupina, jako 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, jakož i tritylová skupina.

Aminoskupina může být chráněna také v protonové formě. Jako anionty přicházejí v úvahu především anionty silných anorganických kyselin, jako halogenovodíkových kyselin, například iont chloridový nebo bromidový, nebo sulfonových kyselin, jako p-toluensulfonové kyseliny.

Karbamoylovanou hydroxyiminoskupinou ve zbytku A je skupina parciálního vzorce $=N-O-C(=O)-NHR_4$, kde R_4 znamená nižší alkyl, cykloalkyl, aryl(nižší)alkyl nebo aryl.

Nižší alkylovou skupinou R_4 je zejména nižší alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako skupina methylová, ethylová, propylová, butylová, pentylová nebo hexylová, kteréžto skupiny mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený. Rozvětvenými nižšími alkylovými skupinami jsou například skupina isopropylová, isobutylová, sek.butylová, terc.-butylová, isopentylová nebo neopentylová.

Cykloalkylovou skupinou R_4 je cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, jako cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl.

Aryl(nižší)alkylovou skupinou R_4 je skupina se 7 až 10 atomy uhlíku a je představována například skupinou benzylovou, fenylethylovou, fenypropylovou nebo fenybutylovou.

Arylová skupina R_4 má 6 až 10 atomů uhlíku a je představována například skupinou fenylovou nebo naftylovou.

Výhodným zbytkem ve významu symbolu R_4 je zbytek ethylový, n-propylový, isopropylový, butylový, isobutylový, cyklohexylový a zejména methylový.

Skupinou R_3 nahraditelnou methoxyskupinou je například ethyl-, propyl-, butyl- nebo zejména methylthioskupina, nebo fenylo- nebo p-tolylthioskupina.

Zbytek R_2 esterifikující karboxylovou skupinu je výhodně snadno odštěpitelný za šetrných podmínek, včetně fyziologických. Takovými zbytky R_2 jsou zejména terc.nižší alkylový zbytek, například terc.butylový zbytek, adamantylový zbytek, fenylmethylový zbytek, v němž fenyl je podstavován výhodně jedním nebo dvěma, popřípadě, například terc.butylem, methoxyskupinou, hydroxyskupinou, halogenem, jako například chlorem, nebo/a nitroskupinou, mono- nebo polysubstituovanými fenylovými zbytky, jako popřípadě, například, jak zmíněno shora, substituovaný benzyl, například 4-nitrobenzyl, nebo 4-methoxybenzyl, nebo například, jak zmíněno shora, substituovaný difenylmethyl, například benzyldryl nebo di-[4-methoxyfenyl]methyl, nebo 2,2,2-trichlorethylový zbytek, zejména benzoylmethylový zbytek, ve kterém je benzoylová skupina představována výhodně popřípadě halogenem, jako bromem, substituovanou benzoylovou skupinou, jako je například fenacylový zbytek nebo polyhalogenfenylový zbytek, jako pentachlorfenylový zbytek. Zbytek R_2 znamená dále silylovou, zejména organickou silylovou skupinu nebo odpovídající stannylovou skupinu. V těchto skupinách obsahuje atom křemíku popřípadě atom cínu, výhodně jako substituenty methylovou skupinu, dále methoxyskupinu nebo/a halogen, například chlor. Vhodnými silylovými, popřípadě stannylovými chráničemi skupinami jsou především trimethylsilyl, dále dimethyl-terc.butylsilyl, methoxymethylchlorsilyl nebo di(nižší)alkylhalogensilyl, například dimethylchlorsilyl, nebo odpovídajícím způsobem substituované stannylové skupiny, například tri-n-butylstannyl.

Výhodnými chráničemi zbytky R_2 jsou zejména terc.butyl, popřípadě, například, jak uvedeno, substituovaný benzyl, například 4-nitrobenzyl a difenylmethyl.

Zbytek R_2 odštěpitelný za fyziologických podmínek propůjčuje vlastním účinným karboxylovým kyselinám zlepšenou absorpci při orální aplikaci nebo/a prodlouženou účinnost. Četné takovéto esterové skupiny jsou známy v oblasti penicilinů a cefalosporinů. Uvést lze například skupiny

$-C(=O)-O-R_2$, kde R_2 znamená methylovou skupinu substituovanou acylovou skupinou, acyloxyskupinou, acylthioskupinou, acylaminoskupinou, nebo etherifikovanou hydroxyskupinou a popřípadě dalším organickým zbytkem, přičemž methylová skupina může být vázána s karbonylem acylové skupiny také přes můstek obsahující atomy uhlíku, nebo znamená 2-aminoalifatylovou skupinu.

V takovýchto skupinách představuje acyl zbytek organické karboxylové kyseliny s asi až 18 atomy uhlíku a je představován například popřípadě substituovanou alkanoylovou skupinou, cykloalkanoylovou skupinou, aroylovou skupinou, heterocyklyl-

karbonylovou skupinou, například také heterocyklykarbonylovou skupinou karboxylové kyseliny vzorce I nebo biologicky aktivní penam-3- nebo cefem-4-karboxylové kyseliny, nebo acylovým zbytkem poloesteru kyseliny uhlíčitě. Etherifikovanou hydroxyskupinou v methylové skupině je hydroxyskupina etherifikovaná uhlovodíkovým zbytkem, zejména nižším alkylovým zbytkem. Organický zbytek substituující popřípadě navíc methylovou skupinu obsahuje až 7 atomů uhlíku a je jím zejména nižší alkyl, jako methyl, nebo aryl, jako fenyl.

Uvedené atomy uhlíku můstku obsahují 1 až 3, zejména 2 atomy uhlíku, takže je přítomen lakton, zejména γ -lakton. Alifatylová skupina v uvedeně 2-aminoalifatylové skupině může být alifatické nebo cykloalifatické povahy a může být nasycena nebo nenasycena. 2-Aminoskupina je výhodně substituována dvěma nižšími alkylovými skupinami nebo alkylenovou skupinou, která popřípadě obsahuje oxaskupinu. V takovýchto fyziologicky štěpitelných esterových skupinách $-C(=O)-O-R_2$ znamená R_2 například acetyloxymethylovou skupinu nebo pivaloyloxymethylovou skupinu, zejména α -amino(nižší)alkanoyloxymethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, například glycyloxymethylovou, L-valyloxymethylovou, L-leucyloxymethylovou, 1-ethyloxykarbonyloxyethylou, acetylthiomethylovou nebo pivaloylthiomethylovou skupinu, nižší alkanoylaminomethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, ve které může být nižší alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituován halogenem, jako chlorem, například acetylaminomethylovou skupinu nebo 2,2-dichloracetylaminomethylovou skupinu, benzoylaminomethylovou skupinu, nebo jakožto příklad pro R_2 obsahující lakton, ftalidylovou skupinu, methoxymethyl, 2-aminoethyl, kde aminoskupina je substituována dvěma nižšími alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenovou skupinou s 2 až 8 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje oxaskupinu, jako je například 2-dimethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl nebo 2-(1-morfolino)ethyl nebo 2-aminocykloalkyl, například 2-dimethylaminocyklohexyl. Zvláště nutno zdůraznit acetyloxymethyl, pivaloyloxymethyl, 1-ethyloxykarbonyloxyethyl a ftalidyl.

Solemi jsou zejména soli sloučenin vzorce I s volnou karboxylovou skupinou, především soli s kovy nebo amoniové nebo amonné soli, jako soli s alkalickými kovy a soli s kovy alkalických zemin, například soli sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté, jakož i amonné soli s amoniakem nebo amoniové soli s vhodnými organickými aminy, přičemž v úvahu pro tvorbu solí přicházejí především alifatické, cykloalifatické, cykloalifackoalifatické nebo aralifatické primární, sekundární nebo terciární mono-, di- nebo polyaminy, jakož i heterocyklické

báze, jako jsou nižší alkylaminy, například triethylamin, hydroxy(nižší)alkylaminy, například 2-hydroxyethylamin, bis-(2-hydroxyethyl)amin nebo tris-(2-hydroxyethyl)amin, bazické alifatické estery karboxylových kyselin, například 2-diethylaminoethylester 4-aminobenzoové kyseliny, nižší alkylenaminy, například 1-ethylpiperidin, cykloalkylaminy, například dicyklohexylamin, nebo benzylaminy, například N,N'-dibenzylethylendiamin, dále báze pyridinového typu, například pyridin, kolidin nebo chinolin.

Sloučeniny vzorce I s bazickou skupinou mohou tvořit adiční soli s kyselinami, například s anorganickými kyselinami, jako s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou nebo fosforečnou, nebo s vhodnými organickými karboxylovými nebo sulfonovými kyselinami, například s kyselinou trifluoroctovou, jakož i s aminokyselinami, jako s argininem a lysinem. Sloučeniny vzorce I s volnou karboxylovou skupinou a volnou aminoskupinou se mohou vyskytovat také ve formě vnitřních solí, tj. ve formě obsahující obojetný iont.

Střed asymetrie popřípadě přítomný ve zbytku A, tj. když A znamená hydroxymethylenovou skupinu, aminomethylenovou skupinu nebo sulfomethylenovou skupinu, je přítomen v R,S- nebo výhodně v R-konfiguraci. Popřípadě karbamoylovaná hydroxyimino- a methoxyiminomethylenová skupina A se vyskytuje výhodně v syn-formě (Z-forma).

Sloučeniny vzorce I, v němž karboxylová skupina je sterifikována popřípadě ve fyziologicky štěpitelné formě a funkční skupiny ve zbytku A jsou přítomny v nechráněné formě, a jejich farmaceuticky použitelné, netoxické soli jsou cenné, antibioticky účinné látky, které se mohou používat zejména jako antibakteriální antibiotika. Tak například jsou in vitro účinné proti grampozitivním a gramnegativním bakteriím, jako je *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* a *Neisseria meningitidis* v minimálních koncentracích asi od 0,005 do 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, a proti gramnegativním bakteriím, jako je *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* sp., *Proteus* sp. indol+ a indol-, *Pseudomonas aeruginosa* a *Haemophilus influenzae*, včetně proti kmenům produkujícím β -laktamázu, v minimálních koncentracích $<0,01$ a 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$. In vivo, při subkutánní aplikaci myši, jsou účinné například proti enterobakteriím, jakož i proti ostatním gramnegativním a grampozitivním mikroorganismům v minimálních dávkách ED_{50} $<0,1$ mg až 100 mg/kg. Nové sloučeniny se mohou tudíž odpovídajícím způsobem používat například ve formě antibioticky účinných přípravků, k léčení infekcí způsobovaných grampozitivními nebo zejména gramnegativními původ-

ci infekcí, zejména infekcí, které jsou způsobovány enterobakteriemi, jako *Escherichia coli*, *Klebsiella* a *Proteus* (indol+ a indol—).

Sloučeniny vzorce I, v němž jsou funkční skupiny chráněny, se používají jako výchozí látky pro výrobu antibioticky účinných sloučenin vzorce I.

Vynález se týká především způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž R_1 znamená vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-halogen(nižší)alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, A znamená methylenovou skupinu, aminomethylenovou skupinu, hydroxymethylenovou skupinu, sulfomethylenovou skupinu, hydroxyiminomethylenovou skupinu, karbamoylovanou hydroxyiminomethylenovou skupinu, nebo methoxyiminomethylenovou skupinu, R_3 znamená vodík nebo methoxyskupinu a R_2 vodík nebo zbytek odštěpitelný za fyziologických podmínek a jejich farmaceuticky použitelných solí, jakož i odpovídajících sloučenin s chráněnými funkčními skupinami.

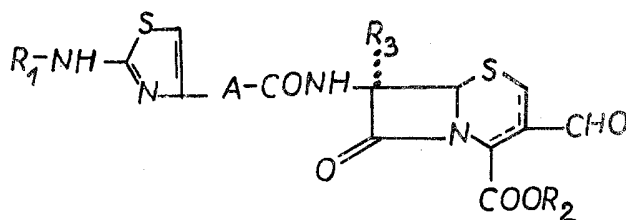
Zvláště nutno zdůraznit sloučeniny obec-

ného vzorce I, v němž R_1 znamená zejména vodík, jakož i 2-halogen(nižší)alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako 2-chlor(nižší)alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, A znamená hydroxyiminomethylenovou skupinu, N-methylkarbamoyloxyiminomethylenovou skupinu nebo methoxyiminomethylenovou skupinu, R_3 znamená vodík nebo methoxyskupinu a R_2 znamená vodík nebo za fyziologických podmínek odštěpitelnou acetyloxymethylovou, pivaloyloxymethylovou, 1-ethyloxykarbonyloxyethylovou nebo ftalidylovou skupinu, a jejich farmaceuticky použitelných solí, jakož i odpovídajících sloučenin s chráněnými funkčními skupinami.

Vynález se týká zejména způsobu výroby sloučenin vzorce I popsaných v příkladech, jejichž farmaceuticky použitelných solí, jakož i tam popsaných výchozích látek a meziproductů.

Sloučeniny podle vynálezu se vyrábějí o sobě známými způsoby.

Tak se sloučeniny obecného vzorce I vyrábějí tak, že se na sloučeninu obecného vzorce VI,



(VI)

v němž

R_1 , R_2 , R_3 a A mají významy uvedeny pod vzorcem I, a kde je dvojná vazba v poloze 2,3 nebo v poloze 3,4 a funkční skupiny jsou popřípadě chráněny, působí dekarboxylačním činidlem, jako komplexem těžkého kovu, přičemž se po reakci při použití 2-cefemderivátů vzorce VI zahřívá produkt dekarboxylace na teploty 25 až 120 °C nebo/a se na tento produkt působí bází, a popřípadě se v získané sloučenině vzorce I zbytek R_1 , R_2 nebo A převede na jiný zbytek R_1 , R_2 nebo A, nebo/a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na sůl nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu vzorce I nebo na jinou sůl.

Jako dekarboxylační činidla při dekarboxylaci sloučenin vzorce VI slouží především komplexy těžkých kovů schopné vázat kyslíčník uhelnatý. Takovými komplexy těžkých kovů jsou zejména komplexy kovu platiny, přičemž se kovem platiny kromě platiny rozumí například iridium nebo rhodium, dále také paládium a osmium. Komplex platiny vázající kyslíčník uhelnatý obsahuje výhodně organické ligandy, přičemž tyto

ligandy kromě atomem uhlíku mohou být vázány také heteroatomem, zejména atomem fosforu, přes vedlejší valenci (které tvoří nekovalentní vazby) atomu kovu platiny. Tento komplex může kromě těchto organických ligandů obsahovat ještě přes hlavní valence (tj. kovalentně) vázané substituenty, jako heteroatomy, zejména atomy halogenu, jako atomy chloru, nebo karbonylové skupiny. Komplexy kovů platiny vážící kyslíčník uhelnatý tohoto typu umožňují vázat kyslíčník uhelnatý pomocí hlavních valencí, tj. kovalentní vazbou.

Jako komplexů kovů platiny se používá například komplexů kovů platiny, které obsahují fosfor, především komplexů kovů platiny s fosfinem, které obsahují jeden, dva nebo několik fosfinů. Tyto fosfiny obsahují jako substituenty výhodně popřípadě substituované alifatické, cykloalifatické, aromatické nebo aralifatické uhlovodíkové zbytky, především nižší alkyl, jako například n-butyl, nebo zejména popřípadě substituovaný fenyl, jako fenyl. Kromě částí obsahujících fosfor, například fosfinů, mohou komplexy kovů platiny obsahovat další or-

ganické ligandy, zejména takové, které mohou v komplexu kovů platiny obsahujícím fosfor nahradit jeden, dva nebo několik ligandů obsahujících fosfor, jako fosfinů, jako jsou například vhodné nitrily, jako acetonitril, v nekovalentní vazbě s atomem kovu, nebo/a atomy halogenu, například chlo-ru, nebo karbonylové skupiny v kovalentní vazbě s atomem kovu.

Výhodně se používá bis-trisubst.fosfinha-
logenidů platiny, bis-trisubst.fosfinkarbonyl-
halogenidů iridia nebo tris-subst.fosfinha-
logenidů iridia, především tris-subst.fosfin-
halogenidů rhodia, ve kterých jsou substi-
tuenty fosfinu představovány výhodně niž-
šími alkylovými zbytky, například n-buty-
lem, a především fenylem, halogenidy jsou
představovány především chloridy. Takovými
komplexy kovů skupiny platiny s fosfi-
ny, které umožňují vázat kysličník uhelná-
tý kovalentní vazbou, jsou například bis-tri-
fenylfosfinchlorid platnatý $[(C_6H_5)_3P]_2PtCl_2$
nebo bis-trifenylfosfinkarbonylchlorid irid-
natý $[(C_6H_5)_3P]_2Ir(CO)Cl$, jakož i tris-tri-
fenylfosfinchlorid iridný $[(C_6H_5)_3P]_3IrCl$, pře-
devším však tris-trifenylfosfinchlorid rhod-
ný $[(C_6H_5)_3P]_3RhCl$.

Pokud je to žádoucí nebo nutné, může se
dekarbonylace provádět ze shora uvedenými
komplexy těžkých kovů v přítomnosti
vhodných katalyzátorů nebo aktivačních či-
nidel, například Lewisovy kyseliny, jako
fluoridu boritého (který lze používat napří-
klad s bis-trifenylfosfinchloridem platiny),
dále chloristanu, jako chloristanu alkalic-
kého kovu, například chloristanu sodného
(který lze používat například společně s
bis-trifenylfosfinkarbonylchloridem iridia).

Výhodně se pracuje v přítomnosti inert-
ních rozpouštědel, zejména uhlovodíků, ja-
ko alifatických nebo cykloalifatických, ze-
jména aromatických uhlovodíků, například
benzenu, toluenu nebo xylenu, halogenova-
ných uhlovodíků, jako odpovídajících alifa-
tických nebo aromatických chlorovaných
uhlovodíků, jako například methylenchlo-
ridu nebo chlorbenzenu, etherů, jako alifa-
tických, cykloalifatických nebo aromatic-
kých, dále smíšených etherů, například di-
n-butyletheru, dioxanu, difenyletheru ne-
bo anisolu, nitrilů, jako alifatických nebo
aromatických nitrilů, například acetonitri-
lu nebo benzonitrilu, nebo ketonů, zejmé-
na alifatických ketonů, jako nižších alka-
nonů, například acetonu, ethylmethylketo-
nu nebo isobutylmethylketonu, nebo směsí
takovýchto rozpouštědel. Přitom se reakce
provádí za chlazení, při teplotě místnosti
nebo za zahřívání, například asi při 10 až
asi 150 °C, jako asi při 40° až asi 120 °C, dále,
pokud je to nutno, v uzavřené nádobě
nebo/a v atmosféře inertního plynu, napří-
klad pod dusíkem nebo argonem.

Při dekarbonylační reakci je možno po-
užít 3-formyl-3-cefem- nebo 3-formyl-2-ce-
fem-derivátu vzorce VI. Jestliže se použije
3-formyl-2-cefemderivátu, musí současně s

deformylací nebo poté proběhnout isome-
race dvojně vazby, čehož se dosáhne zvýše-
ním teploty asi na teploty vyšší než 100 °C,
nebo/a přítomností báze.

Dodatečné operace:

Získanou sloučeninu vzorce I lze přemě-
nit na jinou sloučeninu vzorce I, přičemž se
zbytky R_1 , R_2 nebo A převedou v rámci vý-
znamu definovaném shora na jiné zbytky
 R_1 , R_2 nebo A. To se týká především odště-
pení krycích skupin R_1 a R_2 a krycích sku-
pin ve zbytku A, avšak také dodatečné ob-
měny zbytku A.

V získaných sloučeninách vzorce I, ve
kterých jsou funkční skupiny chráněny, je
možno tyto skupiny, například chráněné
karboxylové skupiny, aminoskupiny, hyd-
roxyskupiny, merkaptoskupiny nebo/a sul-
foskupiny, o sobě známým způsobem, jako
solvolýzou, zejména hydrolýzou, alkoholý-
zou nebo acidolýzou, nebo redukcí, zejmé-
na hydrogenolýzou nebo chemickou reduk-
cí, popřípadě současně nebo postupně uvol-
nit.

Tak lze například terc.(nižší)alkoxykar-
bonylovou, polycykloalkoxykarbonylovou ne-
bo difenylmethoxykarbonylovou skupinu pů-
sobením vhodného kyselého činidla, jako
kyseliny mravenčí nebo trifluoroctové, po-
případě za přídavku nukleofilní sloučeniny,
jako fenolu nebo anisolu, převést na volnou
karboxylovou skupinu. Popřípadě substitu-
ovanou benzyloxykarbonylovou skupinu lze
například hydrogenolýzou působením vodí-
ku v přítomnosti hydrogenačního katalyzá-
toru, jako paládiového katalyzátoru, uvol-
nit. Dále lze určitým způsobem substituova-
né benzyloxykarbonylové skupiny, jako 4-
nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, pře-
vést na volnou karboxylovou skupinu, také
chemickou redukcí, například působením di-
thioničitanu alkalického kovu, například di-
thioničitanu sodného, nebo působením re-
dukčně účinného kovu, například zinku, ne-
bo soli kovu, jako soli chromnaté, napří-
klad chloridu chromnatého, obvykle v pří-
tomnosti činidla odevzdávajícího vodík, kte-
ré společně s kovem umožňuje výrobu na-
scentního vodíku, jako kyseliny, přede-
vším octové kyseliny, jakož i mravenčí ky-
seliny, nebo alkoholu, přičemž se výhod-
ně přidává voda.

Působením redukčně účinného kovu nebo
soli kovu, jak popsáno shora, lze také 2-
-halogen(nížší)alkoxykarbonylovou skupinu
[popřípadě po přeměně 2-brom(nížší)alko-
xykarbonylové skupiny na 2-jod(nížší)alko-
xykarbonylovou skupinu] nebo acylmetho-
xykarbonylovou skupinu přeměnit na vol-
nou karboxylovou skupinu, přičemž se aroyl-
methoxykarbonylová skupina popřípadě ště-
pí působením nukleofilního, výhodně soli-
tvorného činidla, jako thiofenoxidu sodné-
ho nebo jodidu sodného. Polyhalogenaryl-

oxykarbonylová skupina, jako pentachlor-fenyloxykarbonylová skupina se za mírných bazických podmínek, jako působením zředěného roztoku hydroxidu sodného nebo organických bází v přítomnosti vody, zmýdelňuje na volnou karboxylovou skupinu.

Karboxylová skupina chráněná například silylací nebo stannylací se může uvolnit obvyklým způsobem, například působením vody nebo alkoholu.

Chráněná aminoskupina se uvolňuje o sobě známým způsobem a vždy podle druhu krycí skupiny různě, například solvolýzou nebo redukcí. 2-Halogen(nižší)alkoxykarbonylaminoskupina [popřípadě po přeměně 2-brom(nižší)alkoxykarbonylové skupiny na 2-jod(nižší)alkoxykarbonylovou skupinu], acylmethoxykarbonylaminoskupina nebo 4-nitrobenzyloxykarbonylaminoskupina se může například působením vhodného chemického redukčního činidla, jako zinku v přítomnosti vodné octové kyseliny, aroyl-methoxykarbonylaminoskupina také působením nukleofilního, výhodně solitvorného činidla, jako thiofenoxidu sodného, a 4-nitrobenzyloxykarbonylaminoskupina také působením dithioničitanu alkalického kovu, například dithioničitanu sodného, difenylmethoxykarbonylaminoskupina, terc.(nižší)alkoxykarbonylaminoskupina nebo polycykloalkoxykarbonylaminoskupina působením například mravenčí nebo trifluoroctové kyseliny, popřípadě substituovaná benzyloxykarbonylaminoskupina například hydrogenolýzou působením vodíku v přítomnosti hydrokatalyzátoru, triarylmethylová skupina například působením vodné minerální kyseliny a aminoskupina chráněná organickou silylovou nebo stannylovou skupinou například hydrolyzou nebo alkoholýzou, a takto se uvolňují. 2-Halogenacetylovou skupinou, jako 2-chloracetylovou skupinou, chráněná aminoskupina se může uvolnit ze vzniklého kondenzačního produktu působením thiomocoviny v přítomnosti báze nebo působením thioxidu, jako thioxidu alkalického kovu thiomocoviny, a následující solvolýzou, jako alkoholýzou nebo hydrolyzou.

Hydroxyskupina chráněná acylovou, silylovou nebo stannylovou skupinou nebo popřípadě substituovanou α -fenyl(nižší)alkylovou skupinou se uvolňuje jako odpovídajícím způsobem chráněná aminoskupina. Hydroxyskupina chráněná 2-oxa- nebo 2-thiaalifatickým nebo -cykloalifatickým uhlovodíkovým zbytkem se uvolňuje acidolýzou.

Chráněná sulfoskupina se uvolňuje analogicky jako chráněná karboxylová skupina.

Krycí skupiny se mohou volit tak, aby se mohly odštěpit všechny současně, například acidolyticky, jako působením trifluoroctové nebo mravenčí kyseliny, nebo redukcí, jako působením zinku a ledové kyseliny octové, nebo působením vodíku a hydrogenačního katalyzátoru, jako paládía na uhlí jako katalyzátoru.

Volbou vhodných reakčních podmínek se mohou krycí skupiny odštěpovat také selektivně. Tak například lze difenylmethoxykarbonylovou skupinu převést působením trifluoroctové kyseliny při teplotě 0 °C na volnou karboxylovou skupinu, zatímco současně přítomná terc.butoxykarbonylaminoskupina se může převést na volnou aminoskupinu působením stejného činidla teprve při vyšší teplotě, například při teplotě místnosti a popřípadě také za delší reakční dobu.

Popsané štěpicí reakce se jinak provádějí za podmínek o sobě známých, popřípadě za chlazení nebo zahřívání, v uzavřené nádobě nebo/a v atmosféře inertního plynu, například v atmosféře dusíku.

Převedení volné karboxylové skupiny v získané sloučenině vzorce I na esterifikovanou karboxylovou skupinu, která je štěpitelná za fyziologických podmínek, se provádí o sobě známými esterifikačními metodami, například tím, že se sloučenina vzorce I, v němž ostatní funkční skupiny, jako amino-, hydroxy- nebo sulfoskupiny, jsou popřípadě přítomny v chráněné formě, nebo pokud jde o karboxylovou skupinu, která má být esterifikována, reaktivní funkční derivát této kyseliny nebo jejích solí, uvádí v reakci s příslušným alkoholem nebo s jeho reaktivním funkčním derivátem, například s halogenidem, jako chloridem, a tím se esterifikuje.

V získané sloučenině vzorce I je možno hydroxymethylenovou skupinu A oxidovat na oxomethylenovou skupinu. Oxidace se může provádět popřípadě za ochrany volné aminoskupiny a karboxylové skupiny, o sobě známým způsobem, tj. způsobem známým pro oxidaci hydroxyskupin na oxoskupiny. Jako oxidační činidla přicházejí v úvahu oxidační účinné kysličníky, jako kysličníky manganu, chromu, dusíku nebo síry, jako kysličník manganitý, kysličník chromový, například Jonesovo činidlo nebo kysličník chromový v přítomnosti octové kyseliny, kyseliny sírové nebo pyridinu, kysličník dusičitý, dimethylsulfoxid popřípadě v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu nebo kyslík, a peroxidy, jako peroxid vodíku, kyseliny obsahující kyslík, jako manganistá kyselina, chromová kyselina nebo chlorná kyselina nebo její soli, jako manganistan draselný, dvojchroman sodný nebo draselný nebo chlornan draselný. Hydroxymethylenová skupina se může převést na oxomethylenovou skupinu také Oppenauerovou oxidací, tj. působením soli stericky bráněného alkoholu, jako terc.butoxidu hlinitého nebo draselného, isopropoxidu nebo fenoxidu hlinitého nebo draselného v přítomnosti ketonu, jako acetonu, cyklohexanonu nebo fluorenonu. Další možnost přivedení hydroxymethylenové skupiny na oxomethylenovou skupinu spočívá v dehydrogenaci, například Raney-niklem.

Oxidace se vždy podle oxidačního činidla

la provádí ve vodě nebo v rozpouštědle, které popřípadě obsahuje vodu, při teplotách asi od 0° až 100 °C.

V získané sloučenině vzorce I, v němž A znamená oxomethylenovou skupinu, lze tuto skupinu, popřípadě za ochrany funkčních skupin, působením hydroxylaminu O-chráněného nebo O-karbamoylovaného hydroxylaminu nebo O-methylhydroxylaminu převést na hydroxyiminomethylenovou skupinu, ve které je hydroxyskupina přítomna v popřípadě chráněné nebo karbamoylované formě, popřípadě na methoxyiminomethylenovou skupinu.

Reakce oxomethylenové skupiny s hydroxylaminovým derivátem se provádí obvyklým způsobem, například tím, že se obě reakční složky nechají reagovat v rozpouštědle, jako je voda, nebo v organickém rozpouštědle, jako je alkohol, například methanol, při mírně zvýšené nebo snížené teplotě, popřípadě v atmosféře inertního plynu, jako v atmosféře dusíku. Hydroxylaminderivát je možno, také in situ uvolnit z některé z jeho solí, například z hydrohalogenidu, jako hydrochloridu, působením anorganické báze, jako hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu sodného, nebo organické báze, jako terc.aminu, například tri(nížejší)alkylaminu, jako triethylaminu nebo ethyldiisopropylaminu, nebo heterocyklické terciární báze, jako pyridinu.

V získané sloučenině vzorce I, v němž A znamená methylenovou skupinu, lze tuto methylenovou skupinu převést na hydroxyiminoskupinu, například analogicky, jako je to popsáno v belgickém patentovém spisu č. 855 953, nitrosací, přičemž se hydroxyskupina poté, popřípadě, o sobě známým způsobem chrání, karbamoyluje nebo se methyloací může převést na methoxyskupinu. Dále lze methylenovou skupinu A sulfonovat na sulfomethylenovou skupinu, například působením komplexu kyslíčnicku sírového a dioxanu, například analogicky podle DOS 2 638 028.

Soli sloučenin vzorce I se mohou vyrábět sobě známým způsobem. Tak je možno sloučeniny vzorce I s kyselými skupinami převést na soli působením sloučenin kovů, jako soli kovů vhodných karboxylových kyselin, například sodné soli α -ethylkapronové kyseliny, nebo hydrogenuhličitanu sodného, nebo působením amoniaku nebo vhodného organického aminu, přičemž se používá výhodně stechiometrického množství pouze malého nadbytku solitvorného činidla.

Adiční soli sloučenin vzorce I s kyselinami se získají obvyklým způsobem, například reakcí s kyselinou nebo s vhodným iontoměničtem (anexem). Vnitřní soli sloučenin vzorce I, které obsahují volnou karboxylovou skupinu, se mohou tvořit například neutralizací solí, jako adičních solí s kyselinami, na isoelektrický bod, například působením slabých bází, nebo působením kapalných iontoměničů.

Tyto postupy zahrnují také takové formy provedení, při nichž se používá jako výchozích látek sloučenin, které byly získány jako meziprodukty, a provedou se chybějící stupně postupu s těmito sloučeninami, nebo se postup na libovolném stupni přeruší. Dále se mohou výchozí látky používat ve formě derivátů nebo se mohou tvořit in situ, popřípadě za reakčních podmínek.

Výchozí sloučeniny vzorce VI jsou známé nebo se mohou získat analogicky podle známých postupů. Tak se mohou získat analogicky podle nizozemského spisu 68 15631 nebo podle rakouských patentových spisů 263 768 a 264 537.

Farmakologicky použitelné sloučeniny podle vynálezu se mohou používat například k výrobě farmaceutických přípravků, které obsahují účinné množství aktivní látky společně nebo ve směsi s anorganickými nebo organickými, pevnými nebo kapalnými farmaceuticky použitelnými nosiči, a které jsou vhodné k enterální nebo parenterální aplikaci.

K enterální aplikaci se používá tablet nebo želatinových kapslí, které obsahují účinnou látku společně s ředidly, například s laktózou, dextrózou, sacharózou, mannitem, sorbitem, celulózą nebo/a glycinem a lubrikačními látkami, například s křemelinou, mastkem, stearovou kyselinou nebo s jejími solemi, jako je hořčnatá nebo vápenatá sůl stearové kyseliny, nebo/a s polyethylenglykolem. Tablety obsahují rovněž pojidla, například křemičitan hořčnatohlinitý, škroby, jako kukuřičný, pšeničný, rýžový nebo marantový škrob, želatinu, tragan, methylcelulózu, natriumkarboxymethylcelulózu nebo/a polyvinylpyrrolidon, a popřípadě látky umožňující rozpad tablet jako jsou například škroby, agar, kyselina alginová nebo její sůl, jako alginát sodný, nebo/a šumivé směsi, nebo adsorpční činidla, barviva, chuťové přísady a sladidla. Čípky jsou představovány především emulgemi nebo suspenzemi tuků.

Farmakologicky účinné sloučeniny podle vynálezu se používají výhodně ve formě injekčně, například intravenózně nebo subkutánně, aplikovatelných přípravků nebo ve formě infúzních roztoků. Takovými roztoky jsou výhodně isotonické vodné roztoky nebo suspenze, přičemž se tyto prostředky mohou vyrábět před upotřebením například z lyofilizovaných přípravků, které obsahují účinnou látku samotnou nebo společně s nosnou látkou, například s mannitem.

Farmaceutické přípravky se mohou sterilovat nebo/a obsahují pomocné látky, například látky konzervační, stabilizátory, smáčedla nebo/a emulgátory, pomocná rozpouštědla, soli k regulaci osmotického tlaku nebo/a pufrů. Farmaceutické přípravky, které mohou, pokud je to žádoucí, obsahovat další farmakologicky cenné látky, se vyrábějí o sobě známým způsobem, například běž-

nými mísicími, rozpouštěcími nebo lyofilizačními postupy a obsahují asi 0,1 až 100 proc, zejména asi 1 až 50 % účinné látky, lyofilizáty až 100 % účinné látky. V závislosti na druhu infekce, stavu infikovaného organismu se používá denních dávek asi od 0,5 g až asi do 5 g s. c. k ošetřování teplokrevných o hmotnosti asi 70 kg.

Následující příklady slouží k ilustraci vynálezu. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Hodnoty R_f pro chromatografii na tenké vrstvě:

DS: chromatografie na tenké vrstvě hoto- vých silikagelových desek SL 254 (výrobek firmy Antec, Birsfelden).

Rozpouštědlové systémy, kterých bylo používáno, mají následující složení:

52 A: směs n-butanolu, ledové kyseliny octové a vody (67 : 10 : 23),

67: směs n-butanolu, ethanolu a vody (40 : 10 : 50) (horní fáze),

101: směs n-butanolu, pyridinu, ledové kyseliny octové a vody (38 : 24 : 8 : 30),

101 A: směs n-butanolu, pyridinu, ledové kyseliny octové a vody (42 : 24 : 4 : 30).

V derivátech aminothiazol-2-methoxyiminoctové kyseliny má 2-methoxyiminoskupina syn-konfiguraci.

Příklad 1

0,40 g difenylmethylesteru 7 β -[2-(2-terc.-butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-Z-methoxyiminoacetamido]-3-formyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se rozpustí při 60 až 70° ve 100 ml benzenu zbaveného plynu, za intenzivního míchání se přidá 1 molekvivalent tris-trifenyfosfinrhodiumchloridu a reakční směs se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí, odpaří se ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Vyloučený bis-trifenyfosfinrhodiumkarbonylchlorid se odfiltruje a filtrát obsahující derivát cefemu se po odpaření čistí chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu). Vymývání zóny viditelné pod ultrafialovou lampou při 254 nm s hodnotou $R_f \sim 0,37$ skýtá, po krystalizaci ze směsi methylenchloridu a etheru, difenylmethylester 7 β -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-Z-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny o teplotě tání 154 až 157°.

Výchozí látky se mohou získat následujícím způsobem:

a) K suspenzi 41,07 g (151 mmol) 7-aminocefalosporanové kyseliny ve 270 ml abso-

lutního methylenchloridu se přidá 111 ml (453 mmol) N,O-bis-(trimethylsilyl)acetamidu a směs se míchá 45 minut při 25 až 30° až do vzniku čirého roztoku. (V další části označovaný jako roztok A).

45,50 g (151 mmol) 2-(2-terc.butyloxykarbonylaminothiazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoctové kyseliny a 9,22 g (75,5 mmol) 4-dimethylaminopyridinu se z valné části rozpustí ve 300 ml methylenchloridu a při teplotě -15 až -20° se přidá 14,3 ml (181 mmol) pyridinu a pomalu 27,1 ml (166 mmol) diethylfosforbromidátu. Směs se míchá 30 minut při -15 až -20°.

Při této teplotě se znovu přikape 14,3 ml pyridinu a potom roztok A. Po dokončení přídatku se reakční směs míchá 2 1/2 hodiny při teplotě -20°.

Za účelem zpracování se směs vmíchá do 1 litru 0,5 M fosfátového pufru (pH 7) a ve vakuu se zbaví methylenchloridu. Trojnásobnou extrakcí vždy 800 ml ethylacetátu se odstraní neutrální podíl. V vodné fázi se dá po okyselení koncentrovanou fosforečnou kyselinou na pH 2 a nasycením chloridem sodným extrahovat produkt ethylacetátem (3 $\times$ vždy 800 ml). Extrakty vysušené síranem sodným skýtají při odpaření 101,01 gramu surového produktu ve formě nažloutlé pěny.

Za účelem dalšího čištění se amorfni materiál digeruje za použití vysokotáckového míchadla postupně pětkrát vždy v 1 litru směsi etheru a hexanu (1 : 1). Jako nerozpustný podíl se získá 50,54 g (91 mmol) 7 β -[2-(2-terc.butyloxykarbonylaminothiazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetamido]cefalosporanové kyseliny ve formě běžového prášku.

b) Suspenze 10,0 g 7 β -[2-(2-terc.butyloxykarbonylaminothiazol-4-yl)-2-X-methoxyiminoacetamido]cefalosporanové kyseliny ve 150 ml destilované vody se přidáním 2N roztoku hydroxidu sodného upraví na pH 7,4. Získaný roztok se nechá při konstantním pH a při 35° reagovat po dobu 5 hodin s vyčištěnou esterázou z *Bacterium subtilis* (kmen ATCC 6333). Potom se reakční směs převrství studeným ethylacetátem a za chlazení ledem se přídatkem 5M roztoku fosforečné kyseliny upraví hodnota pH na 2. Oddělená vodná fáze se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se na objem asi 300 ml. Po reakci s nadbytkem difenyldiazomethanu při teplotě místnosti po dobu 3 hodin se ochlazením a přídatkem směsi hexanu a etheru 1 : 1 izoluje difenylmethylester 7 β -[2-(2-terc.butyloxykarbonylaminothiazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxymethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny a překrystaluje se ze směsi acetonu a cyklohexanu.

UV spektrum (C_2H_5OH):

$\lambda_{max} = 235$ ($\epsilon = 15\,000$), 295 nm (rameno);

IČ spektrum (v methylenchloridu):

3400, 1790, 1778, 1729, 1680, 1640 (široký), 1543 cm^{-1} ;

DS: hodnota $R_f \sim 0,28$ (směs toluenu a ethylacetátu 1 : 1).

c) 5 g difenylmethylesteru 7β -[2-(2-terc.-butoxykarbonylaminothiazol-4-yl)-2-Z-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxymethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se rozpustí v 50 ml absolutního dimethylsulfoxidu, přidá se 50 ml acetanhydridu a reakční směs se nechá 5 hodin při teplotě místnosti pod dusíkem v klidu. Po zahuštění na objem asi 50 ml ve vakuu se reakční směs normálně zpracuje ethylacetátem, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Chromatografie surového produktu na 150 g silikagelu za vymývání toluenem a 20 až 50 proc. ethylacetátu se získá difenylmethylester 7β -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-Z-methoxyiminoacetamido]-3-formyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, jakož i jako vedlejší produkt nepatrné množství odpovídajícího 2-cefemderivátu.

Podobné výsledky skýtá oxidace podle Collinse komplexem kysličníku chromového s dipyridínem v absolutním methylenchloridu.

Příklad 2

0,20 g difenylmethylesteru 7β -[2-(2-terc.-butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-formyl-2-cefem-4 α -karboxylové kyseliny se při teplotě 60° rozpustí v 50 ml benzenu zbaveného plynu a za prudkého míchání se přidá 1 molekulvalent tris-trifenylofosfinrhodidchloridu. Po 5 hodinách vaření pod zpětným chladičem se reakční směs odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu. Získá se těžko dělitelná směs Δ^2/Δ^3 -3-H-cefemů, která se vyjme methylenchloridem a po přidání 0,5 ml triethylaminu se nechá stát 5 hodin při teplotě místnosti. Normálním zpracováním methylenchloridem, 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny a nasyceným roztokem chloridu sodného se získá surový difenylmethylester 7β -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-Z-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, která se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě.

Příklad 3

Analogicky jako ve shora uvedených příkladech se mohou za použití odpovídajících výchozích látek vyrobit následující sloučeniny:

a) difenylmethylester 7β -[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny,

DS: $R_f \sim 0,57$ (ethylacetát);

IČ spektrum (methylenchlorid):

absorpční pásy při 3350, 3200, 1782, 1770 (rameno), 1724, 1705, 1684, 1540 cm^{-1} ;

b) difenylmethylester 7β -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny o teplotě tání 154 až 157°,

DS: $R_f \sim 0,37$ (směs toluenu a ethylacetátu 1 : 1);

UV spektrum (v ethanolu):

$\lambda_{max} = 234$ nm ($\epsilon = 15\,500$), 295 nm (rameno);

IČ spektrum (v methylenchloridu):

absorpční pásy při 3400, 1792, 1775 (rameno), 1728, 1680, 1640, 1545 cm^{-1} ;

c) pivaloyloxymethylester 7β -[2-(2-terc.-butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny,

DS: R_f 0,61 (ethylacetát);

UV spektrum (v ethanolu):

$\lambda_{max} = 234$ nm ($\epsilon = 1600$), 293 nm (rameno);

IČ spektrum (v methylenchloridu):

absorpční pásy při 3380, 1789, 1773 (rameno), 1725, 1680, 1638, 1545 cm^{-1} ;

d) difenylmethylester 2-terc.butoxykarbonylamino-2-(2-trichlorethoxykarbonylamino-4-thiazolyl)acetamido-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve formě amorfního žlutého prášku,

DS: $R_f = 0,59$ (silikagel, rozpouštědlový systém: ethylacetát);

e) difenylmethylester 7β -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-7 α -methoxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny,

DS: $R_f = 0,40$ (rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu 3 : 2);

b) difenylmethylester 7β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve formě světlé béžového prášku o hodnotě $R_f \sim 0,54$ (rozpouštědlový systém: 52A), teplota rozkladu kolem 150°;

UV spektrum (v ethanolu):

$\lambda_{\max} = 251 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12\,900$);

IČ spektrum (v methylenchloridu):

absorpční pásy při 3450, 3360, 3190 (rameno), 1792, 1728, 1680, 1640, 1607, 1540, 1512 cm^{-1} ;

g) difenylmethylester 7β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, surový produkt se digeruje ještě s diethyletherem;

DS: R_f 0,29 (ethylacetát), teplota tání 105 až 115° (rozklad),

UV spektrum (ethanol):

$\lambda_{\max} = 256 \text{ nm}$ ($\epsilon = 11\,100$)

IČ spektrum (v methylenchloridu):

absorpční pásy při 3496, 3396, 1791, 1728, 1685, 1640, 1603, 1515 cm^{-1} ;

h) difenylmethylester 7β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-N-methylkarbamoyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve formě nahnědlých krystalů o teplotě tání $\sim 150^\circ$ (rozklad),

DS: hodnota $R_f \sim 0,45$ (směs chloroformu a methanolu 8 : 2),

IČ spektrum (v methylenchloridu):

absorpční pásy při 3360, 1782 (široký), 1731, 1684, 1620, 1528 cm^{-1} .

Tyto sloučeniny se mohou zpracovávat dále uvedeným způsobem.

Příklad 4

Směs 1,25 g difenylmethylesteru 7β -[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, 12 ml methylenchloridu, 0,68 ml anisolu a 3,4 ml trifluoroctové kyseliny se míchá 30 minut za chlazení ledem. Po přikapání 100 ml diethyletheru se reakční směs dále míchá 45 minut při stejné teplotě. Vyloučená 7β -[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina se odfiltruje, promyje se diethyletherem a vysuší se.

DS: hodnota R_f 0,37 (směs n-butanolu, ledové kyseliny octové a vody 67 : 10 : 23).

K roztoku 700 mg 7β -[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 17 ml N,N'-dimethylacetamidu se přidá 260 mg thiomocoviny a reakční směs se míchá 19 hodin při teplotě místnosti. Po přidání 200 ml diethyletheru a oddekantování rozpouštědla se získaná sraženina promyje 100 ml diethyletheru a rozpustí se ve 25 ml vody. Kalný roztok se ochladí ledem a přidáním

hydrogenuhlíčitanu sodného se hodnota pH upraví na 7. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a filtrát a promývací kapalina se přenesou na sloupec 180 ml „Amberlite XAD—2“. Tento sloupec se promývá vodou a potom směsí vody a isopropanolu 85 : 15. Frakce obsahující sodnou sůl 7β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se spojí a odpaří se. Sodná sůl se potom roztláče s acetonem, odfiltruje se a vysuší.

DS: hodnota $R_f \sim 0,19$ (směs n-butanolu, ledové kyseliny octové a vody 67 : 10 : 23).

UV-spektrum (v ethanolu):

$\lambda_{\max} = 233 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15\,500$) a 290 nm (široký) ($\epsilon = 5500$).

Příklad 5

Roztok 15,0 g difenylmethylesteru 7β -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 75 ml methylenchloridu a 75 ml trifluoroctové kyseliny se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se přidá studený toluen a směs se odpaří ve vakuu. Zbytek se digeruje s diethyletherem, produkt se odfiltruje a vysuší. Získaný světle béžový, práškovitý trifluoracetát 7β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se suspenduje v 90 ml vody. Hodnota pH suspenze se přidáním 2N roztoku hydroxidu sodného upraví na 7,1. Roztok se zfiltruje a čirý filtrát se chromatografuje na 1200 ml „Amberlite XAD—2“. Elucí směsí vody a 15 % isopropanolu a lyofilizací spojených frakcí obsahujících žádaný produkt se získá slabě nažloutlá sodná sůl 7β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny.

IČ spektrum (v nujolu):

charakteristické absorpční pásy při 3300 (široký), 1770, 1670, (široký), 1600, 1532, 1640 cm^{-1} .

Roztok 100 mg získané sodné soli v (5 ml vody se přidáním 0,5 N roztoku kyseliny chlorovodíkové upraví na pH 3,5. Vyloučená 7β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina se odfiltruje, důkladně se promyje vodou a acetonem a vysuší se ve vakuu.

Příklad 6

Roztok 3,3 g difenylmethylesteru 7β -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve 35 ml methylenchloridu se míchá s 15,4 ml trifluoroctové kyseliny 30 minut při teplotě 0°, potom se přidá studený toluen a směs se odpaří ve

vakuu. Zbytek se digeruje s diethyletherem, produkt se odfiltruje a vysuší. Získaný žlutý prášek se rozpustí v 10 ml methanolu, přidá se methanolický roztok natriumethylhexanoátu a za účelem dokončení srážení diethylether a směs se míchá za chlazení ledem 1 1/2 hodiny. Získaná sodná sůl 7 β -[2-{2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl}-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se odfiltruje, dobře se promyje diethyletherem a vysuší se.

DS: hodnota $R_f \sim 0,47$ (směs n-butanolu, kyseliny octové a vody 67 : 10 : 23).

UV-spektrum (ve vodě):

$\lambda_{\max} = 233 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15\,500$), 290 nm (rameno).

Za účelem převedení na volnou kyselinu se 1,5 g získané sodné soli suspenduje v ethylacetátu a tato suspenze se okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáze se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu (desaktivovaném 5 % vody) za použití methylenchloridu, směsi methylenchloridu a ethylacetátu (se vzrůstajícím množstvím od 10 až do 50 %) a konečně čistého ethylacetátu. Získaná 7 β -[2-{2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl}-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina se překrystaluje ze směsi methanolu, diethyletheru a hexanu. Teplota tání kolem 210° (rozklad).

DS: hodnota $R_f \sim 0,42$ (za použití rozpouštědlového systému 52A).

UV-spektrum (v ethanolu):

$\lambda_{\max} = 260 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16\,880$),
232 nm ($\epsilon = 19\,900$),
224 nm ($\epsilon = 20\,000$).

IČ-spektrum (v nujolu):

absorpční pásy při 3270, 3180, 1782, 1718, 1654 cm^{-1} .

Příklad 7

K roztoku 1,7 g pivaloyloxymethylesteru 7 β -[2-{2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl}-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 8,7 ml methylenchloridu se přidá 8,7 ml trifluoroctové kyseliny a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Po přidání studeného toluenu se reakční směs odpaří ve vakuu. Zbytek se rozmíchá se směsí diethyletheru a hexanu (1 : 1), odfiltruje se a vysuší. Získaný hnědý prášek se vyjme ethylacetátem, ethylacetátový roztok se promyje studeným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek se digeruje za

použití diethyletheru, produkt se odfiltruje a vysuší se ve vysokém vakuu. Získaný pivaloyloxymethylester 7 β -[2-{2-amino-4-thiazolyl}-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se rozkládá asi od 130° .

DS: hodnota $R_f \sim 0,28$ (v ethylacetátu).

UV-spektrum (v ethylacetátu):

$\lambda_{\max} = 235 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16\,320$), 295 nm (rameno).

IČ-spektrum (v methylenchloridu):

charakteristické absorpční pásy při 3480, 3390, 3330, 1782, 1753, 1680, 1620, 1530 cm^{-1} .

Příklad 8

Směs 0,11 ml chlormethylpivalátu a 0,45 gramu jodidu sodného v 1,5 ml acetonu se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. K této suspenzi se potom přidá 0,202 g sodné soli 7 β -[2-{2-amino-4-thiazolyl}-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve 3 ml dimethylformamidu a směs se dále míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ethylacetátem, zředěný roztok se protřepává s nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, potom se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu (1 : 1) a ethylacetátu a získá se pivaloyloxymethylester 7 β -[2-{2-amino-4-thiazolyl}-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny.

Příklad 9

a) K roztoku 3,0 g (3,76 mmol) difenylmethylesteru 7 β -[D,L-2-terc.butoxykarbonylamino-2-{2-trichlorethoxykarbonylamino-4-thiazolyl}acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve 30 ml směsi acetonitrilu a kyseliny octové (1 : 1), který je ochlazen na 0° , se během asi 10 minut přidá za silného míchání po částech 3 g práškového zinku. Po 1 hodině se reakční směs zředí 200 ml ethylacetátu, filtrací se oddělí práškový zinek, filtrát se vždy dvakrát promyje ledovou vodou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a na rotační odparce se zbaví rozpouštědla, přičemž se získá difenylmethylester 7 β -[D,L-2-terc.butoxykarbonylamino-2-{2-amino-4-thiazolyl}acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny dostatečné čistoty pro zpracování v příštím stupni syntézy.

DS: hodnota $R_f = 0,47$ (silikagel, rozpouštědlový systém: ethylacetát).

b) K roztoku 2,0 g (3,2 mmol) difenyl-

methylesteru 7 β -[D,L-2-terc.butoxykarbonylamino-2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny a 2 ml anisolu v 10 ml methylenchloridu se přidá 10 ml trifluoroctové kyseliny a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 20 až 25° za vyloučení vlhkosti pod atmosférou dusíku. Po přidání 200 ml diethyletheru k roztoku ochlazenému na 0° se v krystalické formě vyloučený trifluoracetát 7 β -[D,L-2-amino-2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny odfiltruje, promyje se diethyletherem a vysuší se. Vodný roztok (25 ml) surového trifluoracetátu se extrahuje třikrát 15 ml ethylacetátu, načež se ethylacetátové extrakty upraví při 0° přidáním 2N roztoku hydroxidu sodného na pH 5,5, zahustí se na objem asi 10 ml a přikape se isopropanol (40 ml). Vzniklá sraženina se odfiltruje, znovu se přesráží ze směsi vody a acetonu 1 : 4 a konečně se za účelem odstranění organického rozpouštědla dvakrát rozpustí v malém množství vody a odpaří se na rotační odparce, načež se po vysušení ve vysokém vakuu získá ve formě amorfního prášku dihydrát 7 β -[D,L-2-amino-2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny.

DS: hodnota $R_f = 0,12$ (směs n-butanolu, ledové kyseliny octové a vody 67 : 10 : 23).

$[\alpha]_D^{20} = +76 \pm 1^\circ$ (v 0,1N roztoku chlorovodíkové kyseliny: 0,33 %).

UV-spektrum (v 0,1N roztoku kyseliny chlorovodíkové): $\lambda_{\max} = 250 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12\,400$).

Příklad 10

K roztoku 2,40 g difenylmethylesteru 7 β -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-7 α -methoxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 10 ml methylenchloridu se přidá 15 ml trifluoroctové kyseliny a reakční směs se míchá za vyloučení vlhkosti 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se reakční směs vylije na ledem ochlazenou směs petroletheru (400 ml) a diethyletheru (200 ml), vzniklý trifluoracetát se odfiltruje, promyje se petroletherem a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě místnosti.

Surový trifluoracetát 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-7 α -methoxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 20 ml vody, přidáním 1N roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného se hodnota pH upraví na 6,5, suspenze se míchá 15 minut při teplotě místnosti, načež se malé množství nerozpustného produktu oddělí po předchozím působení aktivního uhlí a filtraci. K čirému filtrátu se přidá velké množství ethanolu, hodnota pH se upraví na 6,0 a získaný roztok se zahustí na rotační odparce (ve vysokém vakuu) při 45°. Vodný roztok se několikrát odpaří s ethanolem a

nakonec se přidáním ethanolu vyloučí sodná sůl 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-7 α -methoxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, odfiltruje se a důkladně se promyje ethanolem, směsí ethanolu a diethyletheru (1 : 1) a diethyletherem. Produkt se může dále čistit rozpouštěním ve vodě a odpařením popřípadě vysrážením ethanolem. Teplota tání od 199° (rozklad).

DS: hodnota $R_f = 0,33$,

hodnota $R_f = 0,20$ (rozpouštědlový systém 67),

hodnota $R_f = 0,46$ (rozpouštědlový systém 101),

hodnota $R_f = 0,45$ (rozpouštědlový systém 101A).

Příklad 11

Roztok 1,60 g difenylmethylesteru 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 15 ml methylenchloridu se s 0,50 ml anisolu a 2,35 ml trifluoroctové kyseliny míchá 30 minut na ledové lázni, potom se přidá 100 ml studeného toluenu a reakční směs se odpaří ve vakuu. Zbytek se digeruje s diethyletherem, produkt se odfiltruje a vysuší. Získaný trifluoracetát 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se suspenduje v 10 ml směsi vody a methanolu (1 : 2) a hodnota pH suspenze se přidáním 10% roztoku triethylaminu v methanolu upraví na 4,1. Po 30 minutách míchání při 0° se odfiltruje vyloučená 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, promyje se acetonem a diethyletherem a vysuší se. Teplota tání kolem 170° (rozklad).

DS: hodnota $R_f \sim 0,03$ (rozpouštědlový systém 52A).

Příklad 12

Roztok 1,2 g difenylmethylesteru 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve 12 ml methylenchloridu se spolu s 0,39 ml anisolu a 1,83 ml trifluoroctové kyseliny míchá 30 minut na ledové lázni, potom se přidá 100 ml studeného toluenu a směs se odpaří ve vakuu. Zbytek se digeruje s diethyletherem a produkt se odfiltruje. Získaný trifluoracetát 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se suspenduje v 10 ml směsi vody a methanolu (1 : 1) a hodnota pH suspenze se upraví 10% methanolickým roztokem triethylaminu na asi 4. Po 1 hodině míchání za chlazení ledem se sraženina odfiltruje, promyje se acetonem a diethyletherem a vysuší se. Získá se 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-

-cefem-4-karboxylová kyselina o teplotě tání asi 210° (rozklad).

DS: hodnota $R_f \sim 0,05$ (rozpuštědlový systém 52A).

IČ-spektrum (v nujolu):
absorpční pásy při 3480 (široký), 3280, 1745 (rameno), 1720, 1670, 1545 cm^{-1} .

Příklad 13

Roztok 760 mg difenylmethylesteru 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-N-methylkarbamoyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 7 ml methylenchloridu se míchá spolu s 0,21 ml anisolu a 1 ml trifluoroctové kyseliny 30 minut na lázni s ledem, potom se přidá 50 ml studeného toluenu a směs se odpaří ve vakuu. Zbytek se digeruje s diethyletherem, ochladí se ledem, odfiltruje se a vysuší. Získaný trifluoracetát 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-N-methylkarbamoyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se suspenduje asi v 6 ml směsi vody a methanolu (1 : 4) a hodnota pH suspenze se upraví přidáním 10% methanolického roztoku triethylaminu asi na 4. Po 30 minutách míchání při 0° se vyloučená 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-N-methylkarbamoyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina odfiltruje a promyje se diethyletherem, načež se vysuší asi 215°.

DS: hodnota $R_f \sim 0,24$ (rozpuštědlový systém 52A).

IČ-spektrum (v nujolu):
absorpční pásy při 1775 (rameno), 1757, 1664, 1625 cm^{-1} .

Příklad 14

Kapsle obsahující 0,250 g sodné soli 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, se vyrobí následujícím způsobem:

Složení (pro 100 000 kapslí):

sodná sůl 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny	25 000 g
pšeničný škrob	2 500 g
hořečnatá sůl kyseliny stearové	1 000 g

Sodná sůl 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, pšeničný škrob a hořečnatá sůl kyseliny stearové se dobře promísí a směs se plní do kapslí velikosti č. 1.

Příklad 15

Kapsle obsahující 0,5 g sodné soli 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacet-

amido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se vyrobí následujícím způsobem:

Složení (pro 2000 kapslí):

sodná sůl 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny	1000,00 g
polyvinylpyrrolidon	15,00 g
kukuřičný škrob	115,00 g
hořečnatá sůl kyseliny stearové	20,00 g

Sodná sůl 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se zvlhčí 300 ml roztoku polyvinylpyrrolidonu v 95% ethanolu, směs se protluče sítem o velikosti otvorů 3 mm a granulát se vysuší za sníženého tlaku při teplotě 40 až 50°. Vysušený granulát se protluče sítem o velikosti otvorů 0,8 mm, přidá se kukuřičný škrob a hořečnatá sůl kyseliny stearové, a získaná směs se plní do zasouvacích kapslí (velikost 0).

Příklad 16

Suché ampule nebo fioly, které obsahují 0,5 g sodné soli 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, se vyrobí následujícím způsobem:

Složení (na 1 ampuli nebo fiolu):

sodná sůl 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny	0,5 g
mannit	0,05 g

Sterilní vodný roztok sodné soli 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny a mannitu se za aseptických podmínek uzavře do 5 ml ampule nebo 5 ml fioly a zkouší se.

Příklad 17

Suché ampule nebo fioly, které obsahují 0,25 g sodné soli 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se vyrobí následujícím způsobem:

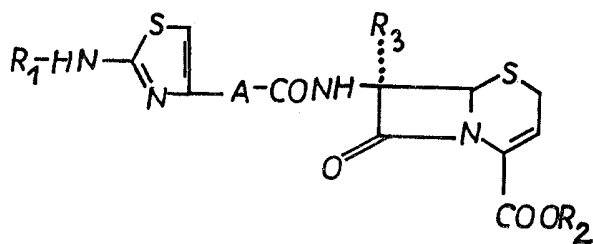
Složení (pro 1 ampuli nebo fiolu):

sodná sůl 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny	0,25 g
mannit	0,05 g

Sterilní vodný roztok sodné soli 7 β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny a mannitu se za aseptických podmínek plní do 5 ml ampulí nebo 5 ml fiol a obsah se uzavře a vyzkouší se.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 7β-aminothiazolylacetamido-3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I,



(I)

v němž znamená

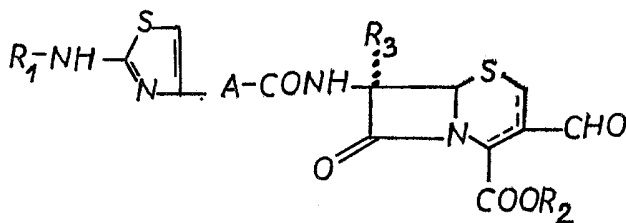
R_1 vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu až s 18 atomy uhlíku nebo mono-, di- nebo trifenylmethylovou skupinu,

A methylenovou skupinu nebo aminoskupinou, hydroxyskupinou, sulfoskupinou, oxoskupinou nebo popřípadě karbamoylovanou hydroxyiminoskupinou až s 11 atomy uhlíku nebo methoxyiminoskupinou substituovanou methylenovou skupinu,

R_3 vodík, methoxyskupinu nebo methoxyskupinou nahraditelnou alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, tolylthioskupinu nebo fenylthioskupinu a

R_2 vodík nebo karboxylovou skupinu esterifikující alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku, adamantylový zbytek, fenylmethylový zbytek, v němž je fenyl představován jedním nebo dvěma popřípadě alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem nebo nitroskupinou substituovanými fenyllovými zbytky, popřípadě halogenem substituovaný benzoylmethylový zbytek, polyhalogenfenylový zbytek, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou

s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a halogenem substituovaný silylový nebo stannylový zbytek, alkanoyloxymethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, aminoalkanoyloxymethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkoxykarbonyloxymethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-alkoxykarbonyloxyethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxykupině, alkanoylthiomethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkanoylaminomethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové skupině, která je popřípadě substituována halogenem, benzoylaminomethylový zbytek, ftalidylový zbytek, alkoxyethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, 2-aminoalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo 2-aminocykloalkylový zbytek se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, přičemž aminoskupina je substituována dvěma alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenovou skupinou s 2 až 8 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje oxaskupinu, a soli takových sloučenin se solitvornými skupinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VI,



(VI)

v němž

R_1 , R_2 , R_3 a A mají významy uvedené pod vzorcem I, a kde se dvojná vazba nachází v poloze 2, 3 nebo v poloze 3, 4 a funkční skupiny jsou popřípadě chráněny, působí dekarboxylačním činidlem, jako komplexem těžkého kovu, přičemž se po reakci při použití 2-cefemderivátů vzorce VI zahřívá produkt dekarboxylace na teploty 25 až 120 °C nebo/a se na tento produkt působí báží a popřípadě se v získané sloučenině vzorce I zbytek R_1 , R_2 nebo A převede na jiný zbytek R_1 , R_2 nebo A, nebo/a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na sůl nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu vzorce I nebo na jinou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VI, v němž R_3 znamená vodík nebo methoxy skupinu, R_2 má význam uvedený v bodě 1, A znamená methylenovou skupinu, aminomethylenovou skupinu, hydroxymethylenovou skupinu, sulfomethylenovou skupinu, hydroxyiminomethylenovou skupinu, karbamoylovanou hydroxyiminomethylenovou skupinu nebo methoxyiminomethylenovou skupinu a R_1 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-halogenalkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, působí komplexem kovu platiny, jako například komplexem kovu platiny, který obsahuje fosfor, a v získané sloučenině vzorce I se odštěpí nežádoucí chránič skupiny a získaná sloučenina vzorce I s volnou karboxylovou skupinou v poloze 4 se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou sůl.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VI, v němž R_3 znamená vodík nebo methoxy skupinu, R_2 vodík, difenylmethylovou skupinu nebo za fyziologických podmínek odštěpitelnou acetyloxymethylovou skupinu, pivaloyloxymethylovou skupinu, 1-ethyloxykarboxyloxyethylovou skupinu nebo ftalidylovou skupinu, A znamená hydroxyiminomethylenovou skupinu, N-methylkarbamoyloxyiminomethylenovou skupinu nebo methoxyiminomethylenovou skupinu a R_1 znamená vodík nebo 2-halogenalkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, působí komplexem kovu platiny obsahujícím fosfor, v získané sloučenině se nežádoucí chránič skupiny odštěpí a získaná sloučenina s volnou karboxylovou skupinou v poloze 4 se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou sůl.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na derivát 3-formyl-3-cefemu obecného vzorce VI, v němž znamená R_3 vodík, R_2 difenylmethylovou skupinu, A methoxyiminomethylenovou skupinu a R_1 aminoskupinu substituovanou terc.butoxykarboxylovou skupinu, působí tris-trifenylfosfinrhodiumchloridem, na získanou sloučeninu

se působí trifluoroctovou kyselinou a získaný trifluoracetát 7β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se popřípadě převede na volnou sloučeninu nebo na farmaceuticky použitelnou sůl.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na derivát 3-formyl-2-cefemu obecného vzorce VI, v němž znamená R_3 vodík, A methoxyiminomethylenovou skupinu, R_2 difenylmethylovou skupinu a R_1 aminoskupinu substituovanou terc.butoxykarboxylovou skupinou, působí tris-trifenylfosfinrhodiumchloridem a získaná směs Δ^2/Δ^3 -3-H-cefemů se podrobí působení triethylaminu, na získanou sloučeninu se působí trifluoroctovou kyselinou a získaný trifluoracetát 7β -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se popřípadě převede na volnou sloučeninu nebo na farmaceuticky použitelnou sůl.

6. Způsob podle bodu 1 k výrobě derivátů 7β -aminothiazolylacetamido-3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I, v němž znamená R_3 vodík, R_1 vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, acylovou skupinu až s 18 atomy uhlíku, mono-, di- nebo trifenylmethylovou skupinu, A znamená methylenovou skupinu nebo methylenovou skupinu, která je substituována aminoskupinou, hydroxyskupinou, sulfoskupinou, oxoskupinou, hydroxyiminoskupinou nebo methoxyiminoskupinou, a R_2 znamená vodík nebo karboxylovou skupinu esterifikující alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku, adamantylový zbytek, fenylmethylový zbytek, v němž fenyl znamená jeden nebo dva popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem nebo nitroskupinou substituované fenylové zbytky, popřípadě halogenem substituovaný benzoylmethylový zbytek, polyhalogenfenylový zbytek, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a halogenem substituovaný silylový nebo stannylový zbytek, alkanoyloxymethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, aminoalkanoyloxymethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, ftalidylový zbytek nebo 1-ethyloxykarboxyloxyethylový zbytek, a soli takových sloučenin se solitvornými skupinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VI, v němž R_1 , R_3 , Y a R_2 mají shora uvedený význam, a v němž jsou funkční skupiny popřípadě chráněny, působí dekarboxylačním činidlem, jako komplexem těžkého kovu, přičemž se po reakci při použití 2-cefemderivátů vzorce VI zahřívá produkt dekarboxylace na teploty 25 až 120 °C nebo/a se na tento produkt působí báží, načež se popřípadě v získané sloučenině vzorce I převede zbytek R_1 , R_2 nebo A na jiný zbytek R_1 , R_2 nebo A, nebo/a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na

sůl nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu vzorce I nebo na jinou sůl.

7. Způsob podle bodu 1 k výrobě derivátů 7β-aminothiazolylacetamido-3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I, v němž znamená R_3 vodík, R_1 vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu s až 18 atomy uhlíku nebo mono-, di- nebo trifenylmethylovou skupinu, A znamená methylenovou skupinu nebo aminoskupinou, hydroxyskupinou, sulfo-skupinou, oxoskupinou, hydroxyiminoskupinou nebo methoxyiminoskupinou substituovanou methylenovou skupinu a R_2 znamená vodík nebo karboxylovou skupinu esterifikující alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku, adamantylový zbytek, fenylmethylový zbytek, v němž fenyl znamená jeden nebo dva popřípadě alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem nebo nitroskupinou substituované fenylové zbytky, popřípadě halogenem substituovaný benzoylmethylový zbytek, polyhalogenfenylový zbytek, alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a halogenem substituovaný silylový nebo stannylový zbytek, alkanoyloxymethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, aminoalkanoyloxymethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkanoylkarbonyloxymethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, 1-alkoxykarbonyloxyethy-

lový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylthiomethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkanoylaminomethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, ve které je alkanoylová skupina popřípadě substituována halogenem, benzoylaminomethylový zbytek, ftalidylový zbytek, alkoxyethylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, 2-aminoalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-aminocykloalkylový zbytek se 3 až 8 atomy uhlíku, ve kterém je aminoskupina substituována dvěma alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkýlenovou skupinou s 2 až 8 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje oxaskupinu, a solí takových sloučenin se solitvornými skupinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VI, v němž R_1 , R_2 a A mají význam uvedený pod vzorcem I a v němž jsou funkční skupiny popřípadě chráněny, působí dekarbonylačním činidlem, jako komplexem těžkého kovu, přičemž se po reakci při použití 2-cefemderivátů vzorce VI zahřívá produkt dekarbonylace na teploty 25 až 120 °C nebo/a se na tento produkt působí bází, načež se popřípadě v získané sloučenině vzorce I zbytek R_1 , R_2 nebo A převede na jiný zbytek R_1 , R_2 nebo A nebo/a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na sůl nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu vzorce I nebo na jinou sůl.