



ÚRAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216937  
(11) (B2)

[22] Přihlášeno 06 07 79  
[21] (PV 5610-80)

[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

{51} Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 07 D 501/20  
//A 61 K 31/545

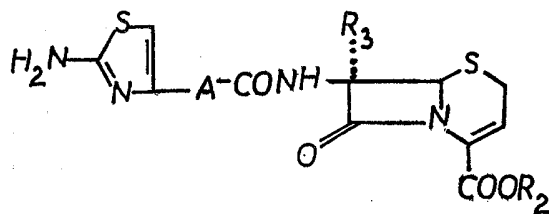
[72] Autor vynálezu SCARTAZZINI RICCARDO dr., BASILEJ, WIEDERKEHR RENÉ dr., PFEFFINGEN (Švýcarsko)  
[73] Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

## [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.

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



(I)

v němž znamená

A methylenovou skupinu nebo aminoskupinu, hydroxyskupinu, sulfoskupinu, oxoskupinu nebo popřípadě karbamoylovanou hydroxyiminoskupinou až s 11 atomy uhlíku nebo methoxyiminoskupinou substituovanou methylenovou skupinu,

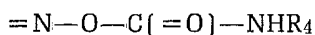
2

R<sub>3</sub> vodík, methoxyskupinu nebo methoxyskupinou nahraditelnou alkythioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, tolylthioskupinu nebo fenylthioskupinu a

R<sub>2</sub> vodík nebo karboxylovou skupinu esterifikující alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku, adamantylový zbytek, fenylmethylýlový zbytek, v němž je fenyl představován jedním nebo dvěma popřípadě alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem nebo nitroskupinou substituovanými fenylými zbytky, popřípadě halogenem substituovaný benzoylmethylýlový zbytek, polyhalogenfenylýlový zbytek, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a halogenem substituovaný silylový nebo stannylový zbytek, alkanoyloxymethylýlový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, aminoalkanoyloxymethylýlový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkoxykarbonyloxymethylýlový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-alkoxykarbonyloxyethylýlový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyskupině, alkanoylthiomethylýlový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkanoylaminomethylýlový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové skupině, která je popřípadě substituována halogenem, benzoylaminomethylýlový zbytek,

ftalidylový zbytek, alkoxydimethylový 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 solí takových sloučenin se solitvornými skupinami.

Karbamoylovanou, hydroxyiminoskupinou ve zbytku A je skupina parciálního vzorce



ve které

$R_4$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu se 7 až 10 atomy uhlíku nebo aryllovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku.

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

Cykloalkylovou skupinou  $R_4$  je cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, jako cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová nebo cykloheptylová skupina.

Arylalkylová skupina  $R_4$  má 7 až 10 atomů uhlíku a je představována například benzyllovou, fenylethylovou, fenylpropylovou nebo fenylbutylovou skupinou.

Arylová skupina  $R_4$  má 6 až 10 atomů uhlíku a je jí například fenyllová nebo naftyllová skupina.

Zbytek  $R_4$  znamená výhodně ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, butylovou, cyklohexylovou a zejména methylovou skupinu.

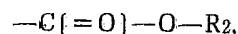
Skupinou  $R_3$ , která je nahraditelná methoxyskupinou, je například ethyl-, propyl-, butyl- nebo zejména methylthioskupina nebo také fenyl- nebo p-tolylythioskupina.

Zbytek  $R_2$  esterifikující karboxylovou skupinu je výhodně snadno odštěpitelný za šetrných podmínek, včetně fyziologických. Takovými zbytky  $R_2$  jsou například alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména terc. butylový zbytek, adamantylový zbytek, fenylmethylový zbytek, v němž je fenyl představován výhodně jedním nebo dvěma, popřípadě například terc. butylem, methoxyskupinou, hydroxyskupinou, halogenem, například chlorem, nebo/a nitroskupinou, mono- nebo polysubstituovanými fenyllovými zbytky, jako popřípadě, například jako shora zmíněným způsobem substituovaný benzyl, například 4-nitrobenzyl nebo 4-methoxybenzyl, nebo například jako shora zmíněným způsobem substituovaný difenylmethyl, na-

příklad benzhydryl nebo di-(4-methoxyfenyl)methyl nebo 2-halogenalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, například 2,2,2-trichlorethyl, zejména benzoylmethyl, v němž benzoylová skupina znamená výhodně popřípadě, například halogenem, jako bromem, substituovanou benzoylovou skupinu, například fenacyl, nebo polyhalogenfenyl, jako pentachlorofenyl.  $R_2$  znamená dále silylovou, zejména organickou silylovou skupinu nebo odpovídající stannylovou skupinu. V těchto skupinách obsahuje atom křemíku, popřípadě atom cínu výhodně jako substituenty alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methylovou skupinu, dále alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxyskupinu, nebo/a halogen, například chlor. Vhodnými silylovými, popřípadě stannylovými chránícími skupinami jsou především trialkylsilylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, zejména trimethylsilyl, dále dimethyl-terc. butylsilyl, alkoxyalkylhalogensilylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a alkylové části, například methoxymethylchlorosilyl, nebo dialkylhalogensilyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, například dimethylchlorosilyl, nebo odpovídajícím způsobem substituované stannylové skupiny, například tri-n-butylstannyl.

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

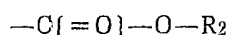
Zbytek  $R_2$  odštěpitelný za fyziologických podmínek propůjčuje vlastním účinným karboxylovým kyselinám zlepšenou absorpci při orální aplikaci nebo/a prodlouženou účinnost. Četné takovéto esterové skupiny jsou známé v oblasti penicilinů a cefalosporinů. Uvést lze například skupiny



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 asi až s 18 atomy uhlíku a je představován například popřípadě substituovanou alkanoylovou skupinou, cykloalkanoylovou skupinou, aroylovou skupinou, heterocyklylkarbonylovou skupinou, například také heterocyklylkarbonylovou skupinou karboxylové kyseliny vzorce I, nebo biologicky aktivní penam-3- nebo cefem-4-karboxylové kyseliny, nebo acylovým zbytkem polooesteru kyseliny uhlíčitě. Etherifikovanou hydroxyskupinou v methylové skupině je hydroxyskupina etherifikovaná uhlovo-

díkovým zbytkem, zejména nižším alkylovým zbytkem. Organický zbytek substituující popřípadě navíc methylovou skupinou 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  $\gamma$ -lakton. Alifatylová skupina v uvedené 2-aminoalifatylové skupině může být alifatické nebo cykloalifatické povahy a může být nasycená nebo nenasyčená. 2-Aminoskupina je výhodně substituována dvěma nižšími alkylovými skupinami nebo alkylenovou skupinou, která popřípadě obsahuje oxaskupinu. V takovýchto fyziologicky štěpitelných esterových skupinách



znamená

$R_2$  například nižší alkanoyloxymethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, například acetyloxymethylovou nebo pivaloyloxymethylovou skupinu, amino(nižší)alkanoyloxymethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, zejména  $\alpha$ -amino(nižší)alkanoyloxymethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, například glycyloxymethylovou, L-valyloxymethylovou, L-leucyloxymethylovou skupinu, nižší alkoxykarbonyloxymethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo 1-(nižší)alkoxykarbonyloxyethylovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, například 1-ethyloxykarbonylovou skupinu, nižší alkanoylthiomethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, například 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, methoxymethylovou skupinu, 2-aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako 2-aminoethylovou skupinu, 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-aminoalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, 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, cykloalifatickoalifatické 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-hydroxyethylamin nebo tris-(2-hydroxyethylamin, bazické alifatické estery karboxylových kyselin, například 2-diethylaminoethyl ester 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 vhodným organickým karboxylovým nebo sulfonovým kyselinami, například s trifluoroctovou kyselinou, 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.

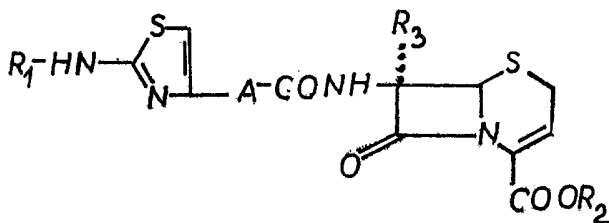
Střed asymetrie popřípadě přítomný ve zbytku A, tj. když A znamená hydroxymethylenovou, aminomethylenovou nebo sulfomethylenovou skupinu, je přítomen v R,S- nebo výhodně v R-konfiguraci. Popřípadě karbamoylovaná hydroxyimino- a methoxyiminomethylenová skupina A se vyskytuje výhodně v syn-formě (Z-forma).

Sloučeniny vzorce I, v němž karboxylová skupina je esterifikována 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 grampositivním 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  $\mu\text{g/ml}$  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  $\beta$ -laktamázu, v minimálních koncentracích <0,01 až 8  $\mu\text{g/ml}$ . In vivo, při subkutánní aplikaci myši, jsou účinné například proti enterobakteriím, jakož i proti ostatním gramnegativním a grampozitivním mikroorganismům v minimálních dávkách ED<sub>50</sub> <0,1 mg až 100 mg/kg. Nové sloučeniny se mohou tudíž odpovídajícím způsobem používat napří-

klad ve formě antibioticky účinných přípravků, k léčení infekcí způsobovaných grampozitivními nebo zejména gramnegativními původci infekcí, zejména infekcí, které jsou způsobovány enterobakteriemi, jako *Escherichia coli*, *Klebsiella* a *Protues* (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 sloučenin obecného vzorce I, v němž A znamená methylenovou, aminomethylenovou, hydroxymethylenovou, sulfomethylenovou, hydroxyimino-methylenovou, karbamoylovanou hydroxyimino-methylenovou nebo methoxyimino-methylenovou skupinu, R<sub>3</sub> znamená vodík nebo methoxyskupinu a R<sub>2</sub> vodík nebo zbytek odštěpitelný za fyziologických podmínek, a jejich farmaceuticky použitelných solí, jakož i odpovídajících sloučenin s chráněnými funkčními skupinami.



(I)

v němž

R<sub>1</sub> znamená acylovou skupinu s až 18 atomy uhlíku, mono-, di- nebo trifenylmethylovou skupinu nebo organickou silylovou nebo stannylovou skupinu, a

A, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> mají významy uvedené pod vzorcem I, odštěpí skupina R<sub>1</sub> a nahradí se vodíkem, načež se popřípadě v získané sloučenině vzorce I převede zbytek R<sub>2</sub> nebo A na jiný zbytek R<sub>2</sub> nebo A, nebo/a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na sůl nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

Chránicí skupinou aminoskupiny R<sub>1</sub> je především acylová skupina Ac, mono-, di- nebo trifenylmethylová 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, propionyllová skupina, halogen(nižší)alkanoylová skupina, jako 2-halogenacetylová skupina, zejména 2-

Zvláště nutno zdůraznit sloučeniny obecného vzorce I, v němž A znamená hydroxyimino-methylenovou, N-methylkarbamoyloxyimino-methylenovou nebo methoxyimino-methylenovou skupinu, R<sub>3</sub> vodík nebo methoxykupinu a R<sub>2</sub> vodík nebo za fyziologických podmínek odštěpitelnou acetyloxymethylovou, pivaloyloxymethylovou, 1-ethyloxykarbo-nyloxyethylovou nebo ftalidylovou skupinu, a jejich farmaceuticky použitelných solí, jakož i odpovídajících sloučenin s chráněnými funkčními skupinami.

Vynález se týká zejména sloučenin vzorce I popsaných v příkladech, jejich 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 sloučeniny obecného vzorce I,

-chlor-, 2-brom-, 2-jod-, 2,2-dichlor- nebo 2,2,2-trichloracetylová, fenylacetylová skupina, fenoxycetylová, 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 methoxyskupinou, hydroxyskupinou, halogenem, například chlorem nebo/a nitroskupinou, mono- nebo polysubstituovanými fenylými zbytky, jako je popřípadě substituovaný benzyloxykarbonyl, například 4-nitrobenzyloxykarbonyl nebo substituovaný difenylmethoxykarbonyl, například benzhydroxykarbonyl nebo di-(4-methoxyfenyl)methoxykarbonyl, 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, popří-

padě například halogenem, jako bromem, substituovanou benzoylovou skupinou, jako je například fenacyloxykarbonyl.

Silylovou nebo stannylovou skupinou  $R_1$  je především organická silylová, popřípadě stannylová skupina, ve které je atom křemíku, popřípadě atom cínu substituován výhodně nižší alkylovou skupinou, zejména methylovou skupinou, dále nižší alkoxykupinou, například methoxykupinou nebo/a halogenem, například chlorem. Odpovídajícími silylovými nebo stannylovými skupinami jsou především tri(nižší)alkylsilylová skupina, zejména trimethylsilylová skupina, dále dimethylterc.butylsilylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkylhalogensilylová skupina, například methoxychlorsilylová skupina, nebo di(nižší)alkylhalogensilylová skupina, například dimethylchlorsilylová skupina, nebo odpovídajícím způsobem substituovaná stannylová skupina, například tri-n-butylstannylová skupina.

Výhodnými krycími skupinami aminoskupiny  $R_2$  jsou acylové zbytky 2-halogenoctové kyseliny, zejména 2-chloracetyl, jakož i poloesterů uhlíčitě kyseliny, zejména terc.(nižší)alkoxykarbonylová skupina, například terc.butoxykarbonyl, popřípadě, například jak uvedeno shora, substituovaná benzyloxykarbonylová nebo difenylmethoxykarbonylová skupina, nebo 2-halogen(nižší)alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, jako 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, jakož i tritylová skupina.

Stejně chránící skupiny aminoskupiny mohou být přítomny v chráněné aminoskupině nacházející se ve zbytku A.

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 sulfonylových kyselin, jako p-toluensulfonové kyseliny.

Odštěpení chránící skupiny aminoskupiny  $R_1$  ze sloučeniny vzorce I<sup>o</sup> se provádí, popřípadě selektivně, o sobě známou, vždy podle druhu chránící skupiny různou metodou, například solvolýzou nebo redukcí. 2-Halogen(nižší)alkoxykarbonylová skupina (popřípadě po přeměně 2-brom(nižší)alkoxykarbonylové skupiny na 2-jod(nižší)alkoxykarbonylovou skupinu), acylmethoxykarbonylová skupina nebo 4-nitrobenzyloxykarbonylová skupina  $R_1$  se může odštěpit a nahradit vodíkem, například působením vhodného chemického redukčního činidla, jako zinku v přítomnosti vodné octové kyseliny, aroyl-methoxykarbonylovou skupinu lze odštěpit a nahradit vodíkem také působením nukleofilního, výhodně solitvorného činidla, jako thiofenoxidu sodného, a 4-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu lze odštěpit a nahradit vodíkem také působením dithioničitanu alkalického kovu, například dithioničitanu sodného, difenylmethoxykarbonylovou skupinu, terc.(nižší)alkoxykarbonylovou skupinu ne-

bo polycykloalkoxykarbonylovou skupinu lze odštěpit a nahradit vodíkem působením mravenčí nebo trifluoroctové kyseliny, popřípadě substituovanou benzyloxykarbonylovou skupinu je možno odštěpit a nahradit vodíkem, například hydrogenolýzou působením vodíku v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, jako paládiového katalyzátoru, trialkylmethylovou skupinu je možno odštěpit a nahradit vodíkem působením vodné minerální kyseliny a organickou silylovou nebo stannylovou skupinou  $R_1$  je možno odštěpit a nahradit vodíkem, např. hydrolyzou nebo alkoholýzou. 2-Halogenacetylovou skupinu, jako 2-chloracetylovou skupinu  $R_1$  lze odštěpit za vzniklého kondenzačního produktu působením thiomocoviny v přítomnosti báze nebo působením thioidu, jako thiooxidu alkalického kovu thiomocoviny a následující solvolýzou, jako alkoholýzou nebo hydrolyzou.

Tyto solvolyzační nebo redukční reakce se provádějí popřípadě v přítomnosti rozpouštědla zúčastňujícího se reakce nebo také inertního rozpouštědla za chlazení nebo zahřívání, například při teplotách asi od  $-20$  asi do  $100$  °C.

#### Dodatečné operace:

Získanou sloučeninu vzorce I lze přeměnit na jinou sloučeninu vzorce I, přičemž se zbytky  $R_2$  nebo A převedou v rámci významu definovaného shora na jiné zbytky  $R_2$  nebo A. To se týká především odštěpení krycích skupin  $R_2$  a krycích skupin ve zbytku A, avšak také dodatečné obměny zbytku A.

V získaných sloučeninách vzorce I, ve kterých jsou funkční skupiny chráněny, je možno tyto skupiny, například chráněné karboxylové skupiny, aminoskupiny, hydroxyskupiny, merkaptoskupiny nebo/a sulfoskupiny, o sobě známým způsobem, jako solvolýzou, zejména hydrolyzou, alkoholýzou nebo acidolýzou, nebo redukcí, zejména hydrogenolýzou nebo chemickou redukcí, popřípadě současně nebo postupně uvolnit.

Tak lze například terc.(nižší)alkoxykarbonylovou skupinu, polycykloalkoxykarbonylovou skupinu nebo difenylmethoxykarbonylovou skupinu působením vhodného kyselého činidla, jako kyseliny mravenčí nebo trifluoroctové, popřípadě za přídavku nukleofilní sloučeniny, jako fenolu nebo anisolu, převést na volnou karboxylovou skupinu. Popřípadě substituovanou benzyloxykarbonylovou skupinu lze například hydrogenolýzou působením vodíku v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, jako paládiového katalyzátoru, uvolnit. Dále lze určitým způsobem substituované benzyloxykarbonylové skupiny, jako 4-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, převést na volnou karboxylovou skupinu také chemickou redukcí, například působením dithioničitanu alkalického kovu, například dithioničitanu sodného, nebo pŕ-

sobením redukčně účinného kovu, například zinku, nebo soli kovu, jako soli chromnaté, například chloridu chromnatého, obvykle v přítomnosti činidla odevzdávajícího vodík, které společně s kovem umožňuje výrobu nascentního vodíku, jako kyseliny, především octové kyseliny, jakož i mravenčí kyseliny, nebo alkoholu, přičemž se výhodně přidává voda. Působením redukčně účinného kovu nebo soli kovu, jak popsáno shora, lze také 2-halogen(nižší)alkoxykarbonylovou skupinu [popřípadě po přeměně 2-brom(nižší)alkoxykarbonylové skupiny na 2-jod(nižší)alkoxykarbonylovou skupinu] nebo acylmethoxykarbonylovou skupinu přeměnit na volnou karboxylovou skupinu, přičemž se aroylmethoxykarbonylová skupina popřípadě štěpí působením nukleofilního, výhodně solitvorného činidla, jako thiofenoxidu sodného nebo jodidu sodného. Polyhalogenaryloxykarbonylová skupina, jako pentachlorofenyl-oxykarbonylová 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)alkoxykarbonylamínoskupina [popřípadě po přeměně 2-brom(nižší)alkoxykarbonylové skupiny na 2-jod(nižší)alkoxykarbonylovou skupinu], acylmethoxykarbonylamínoskupina nebo 4-nitrobenzyl-oxykarbonylamínoskupina se může například působením vhodného chemického redukčního činidla, jako zinku v přítomnosti vodné octové kyseliny, aroylmethoxykarbonylamínoskupina také působením nukleofilního, výhodně solitvorného činidla, jako thiofenoxidu sodného, a 4-nitrobenzyl-oxykarbonylamínoskupina také působením dithioničitanu sodného, difenylmethoxykarbonylamínoskupina, terc.(nižší)alkoxykarbonylamínoskupina nebo polycykloalkoxykarbonylamínoskupina působením například mravenčí nebo trifluorocetové kyseliny popřípadě substituovaná benzyl-oxykarbonylamínoskupina například hydrogenolýzou působením vodíku, v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, jako paládiového katalyzátoru, triarylmethyllová skupina například působením vodné minerální kyseliny, a aminoskupina chráněná organickou silylovou nebo stannylovou skupinou například hydrolyzou nebo alkoholýzou. 2-Halogenacetyllovou skupinou, jako 2-chloracetyllovou skupinou, chráněná aminoskupina se může uvolnit ze vzniklého kondenzačního produktu působením thiomochoviny v přítomnosti báze nebo působením thiooxidu, jako thiooxidu alkalického kovu thiomochoviny a následující solvolýzou, jako alkoholýzou nebo hydrolyzou.

Hydroxyskupina chráněná acylovou, silylovou nebo stannylovou skupinou nebo popřípadě substituovanou  $\alpha$ -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.

Chránicí skupiny se mohou volit tak, aby se mohly odštěpit všechny současně, například acidolyticky, jako působením trifluorocetové nebo mravenčí kyseliny, nebo redukčně, jako působením zinku a ledové kyseliny octové, nebo působením vodíku a hydrogenačního katalyzátoru, jako paládia na uhlí jako katalyzátoru.

Volbou vhodných reakčních podmínek se mohou krycí skupiny odštěpovat také selektivně. Tak například lze difenylmethoxykarbonylovou skupinu převést působením trifluorocetové kyseliny při teplotě 0 °C na volnou karboxylovou skupinu, zatímco současně přítomná terc.butoxykarbonylamínoskupina 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 o sobě známých podmínek, 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 jejich sůl 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 oidační činidla přicházejí v úvahu oxidačně účinné kysličníky, jako kysličníky manganu, chromu, dusíku nebo síry, jako kysličník manganičitý, kysličník chromový, například Jonesovo činidlo nebo kysličník chromový v přítomnosti octové kyseliny, kyseliny sírové nebo pyridinu, kysličník dusičitý, dimethylsulfoxid popřípadě v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu nebo kyslíku, a peroxidy, jako peroxid vodíku, kyseliny obsahující kys-

lík, jako manganistá, chromová nebo chloraná kyselina nebo jejich soli, jako manganistan draselný, dvojjchroman 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 převedení hydroxymethylenové skupiny na oxomethylenovou skupinu spočívá v dehydrogenaci, například Raney-niklem.

Oxidace se vždy podle oxidačního činidla provádí ve vodě nebo v rozpouštědle, které popřípadě obsahuje vodu, při teplotách asi od 0 °C asi do 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(nižší)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 methylačí 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.

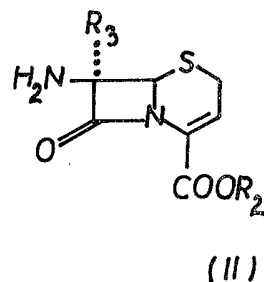
Soli sloučenin vzorce I se mohou vyrábět o sobě známým způsobem. Tak je možno sloučeniny vzorce I s kyselými skupinami převést na soli působením sloučenin kovů, jako solí kovů vhodných karboxylových kyselin, například sodné soli  $\alpha$ -ethylkapro-

vé kyseliny, nebo hydrogenuhlčitanu sodného, nebo působením amoniaku nebo vhodného organického aminu, přičemž se používá výhodně stechiometrického množství nebo pouze malého nadbytku solitvorného činidla. Adiční soli sloučenin vzorce I s kyselinami se získají obvyklým způsobem, například reakcí s kyselinou nebo s vhodným iontoměničem (anexem). Vnitřní soli sloučenin vzorce I, které obsahují volnou karboxylovou skupinu, se mohou tvořit například neutralizačními soli, jako adičními soli 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 meziproducty, a provedou se chybějící stupně postupu s těmito sloučeninami, nebo se postup na libovolném stupni přerušuje. Dále se mohou výchozí látky používat ve formě derivátů nebo se mohou tvořit in situ, popřípadě za reakčních podmínek.

Výchozí látky vzorce I<sup>o</sup> lze vyrobit například tak, že se

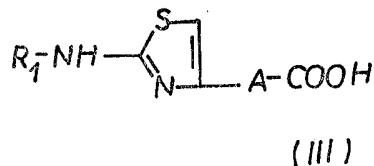
a) 7 $\beta$ -aminoskupina ve sloučenině obecného vzorce II,



v němž

aminoskupina je popřípadě substituována skupinou dovoňující acylaci a

R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> mají význam uvedený pod vzorcem I, acyluje působením acylačního činidla zavádějícího acylový zbytek karboxylové kyseliny obecného vzorce III,

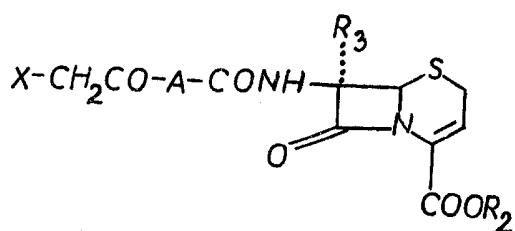


v němž

R<sub>1</sub> a A mají význam uvedený pod vzorcem I<sup>o</sup> a v němž popřípadě přítomné funkční skupiny jsou přítomny v chráněné formě, nebo se



b) sloučenina obecného vzorce IV,

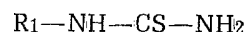


(IV)

v němž

X znamená halogen,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a A mají významy uvedené pod vzorcem I°, a v němž jsou funkční skupiny popřípadě chráněny, nebo sůl této sloučeniny, kondenzuje s thiomocovinou obecného vzorce

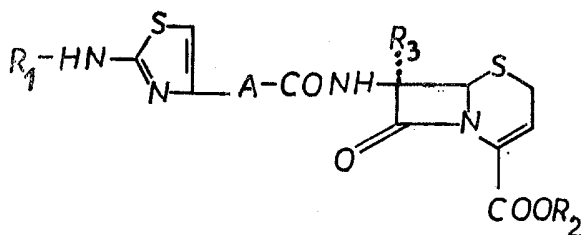


v němž

R<sub>1</sub> má význam uvedený pod vzorcem I, nebo se solí této sloučeniny, nebo se

h) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I°, v němž

R<sub>3</sub> znamená methoxyskupinu, nahradí ve sloučenině obecného vzorce I°,



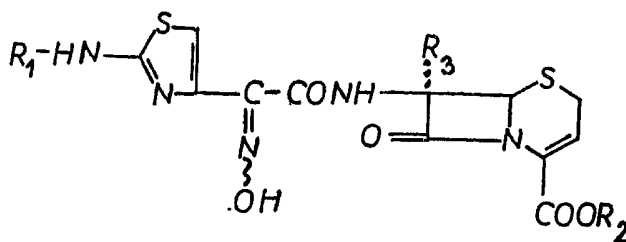
(I°)

v němž

R<sub>3</sub> znamená vodík nebo skupinu, která je nahraditelná methoxyskupinou,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a A mají významy uvedené pod vzorcem I° shora, a v němž jsou přítomny všechny funkční skupiny v chráněné formě, zbytek R<sub>3</sub> v poloze 7 methoxyskupinou, nebo se

i) za účelem výroby sloučeniny vzorce I°, v němž A znamená karbamoylovanou hydroxyiminomethylenovou skupinu nebo methoxyiminomethylenovou skupinu a v němž R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> mají významy uvedené pod vzorcem I, ve sloučenině obecného vzorce I°,



(I°)

v němž

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> mají významy uvedené pod vzorcem I° shora karbamoyluje, popřípadě methylyje hydroxyiminoskupina, nebo se

k) za účelem výroby sloučeniny vzorce I°, v němž R<sub>2</sub> znamená zbytek esterifikující karboxylovou skupinu a R<sub>1</sub>, A a R<sub>3</sub> mají významy uvedené pod vzorcem I°, převede ve sloučenině obecného vzorce I, v němž R<sub>2</sub> znamená vodík, a R<sub>1</sub>, A a R<sub>3</sub> mají významy uvedené pod vzorcem I° shora, volná karboxylová skupina v poloze 4 cefemového kru-

hu nebo její reaktivní funkční derivát, působením esterifikačního činidla na esterifikovanou karboxylovou skupinu, nebo se

l) za účelem výroby sloučeniny vzorce I°, v němž R<sub>2</sub> znamená vodík a R<sub>1</sub>, A a R<sub>3</sub> mají významy uvedené pod vzorcem I°, ve sloučenině obecného vzorce I°, v němž R<sub>2</sub> znamená zbytek esterifikující karboxylovou skupinu a R<sub>1</sub>, A a R<sub>3</sub> mají význam uvedený pod vzorcem I°, odštěpí tento zbytek R<sub>2</sub> a nahradí se vodíkem nebo kationtem.



Postup a)

Popřípadě přítomnými, aminoskupinu substituujícími a její acylací dovolujícími zbytky ve výchozí látce vzorce II jsou například organické silylové nebo stannylové skupiny, dále také silylenové skupiny, které společně s aminoskupinou tvoří Schiffovu bázi. Uvedené organické silylové nebo stannylové skupiny jsou například stejné jako ty, které s 4-karboxyskupinou na cefemovém kruhu umožňují tvorbu chráněné karboxylové skupiny. Při silylaci nebo stannylaci karboxyskupiny ve výchozí látce vzorce II se může při použití nadbytku silylačního nebo stannylačního činidla rovněž silylovat nebo stannylvat aminoskupina.

Uvedenými silylenovými skupinami jsou především arylmethylenové skupiny, ve kterých je arylem zejména karbocyklický, především monocyklický arylový zbytek, například popřípadě jako nitroskupinou nebo hydroxyskupinou substituovaný fenylový zbytek. Takovými arylmethylenovými skupinami jsou například benzyliden, 2-hydroxybenzyliden nebo 4-nitrobenzyliden, dále popřípadě například karboxyskupinou substituovaný oxacykloalkyliden, například karboxy-2-oxacyklohexyliden.

Acylačními činidly zavádějícími acylový zbytek karboxylové kyseliny vzorce III jsou například samotná karboxylová kyselina nebo její reaktivní funkční deriváty.

Jestliže se jako acylačního činidla používá volné kyseliny vzorce III, ve které jsou všechny funkční skupiny kromě reagující karboxylové skupiny chráněny, používá se obvykle vhodných kondenzačních činidel, jako karbodiimidů, například

N,N'-diethyl-,  
N,N'-dipropyl-,  
N,N'-diisopropyl-,  
N,N'-dicyklohexyl- nebo  
N-ethyl-N'-3-dimethylaminopropyl-  
karbodiimidu,

vhodných karbonylových sloučenin, například karbonyldimidazolu nebo isoxazolinoxidových solí, například

N-ethyl-5-fenylisoxazolinium-3'-sulfonátu a  
N-terc.butyl-5-methylisoxazoliniumperchlorátu, nebo  
acylaminoderivátu,

například

2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydro-  
chinolinu.

Kondenzační reakce se provádí výhodně v bezvodém reakčním prostředí, výhodně v přítomnosti rozpouštědla nebo ředidla, například methylenchloridu, dimethylformamidu, acetonitrilu nebo tetrahydrofuranu, popřípadě, nebo pokud je to nutné, za chlaze-

ní nebo zahřívání nebo/a v atmosféře inertního plynu.

Reaktivním, tj., amid tvořícím, popřípadě ester tvořícím funkčním derivátem kyseliny vzorce III, v němž jsou všechny funkční skupiny kromě reagujícího zbytku kyseliny chráněny, popřípadě mohou být chráněny, je především anhydrid takové kyseliny, včetně a výhodně smíšený anhydrid, avšak také vnitřní anhydrid, tj. odpovídající keten. Smíšenými anhydridy jsou například anhydridy s anorganickými kyselinami, jako s halogenovodíkovými kyselinami, tj. odpovídající halogenidy kyseliny, například chloridy nebo bromidy kyseliny, dále s azidovodíkovou kyselinou, tj. odpovídající azidy kyseliny, s kyselinami obsahujícími fosfor, například s fosforečnou nebo fosforitou kyselinou, nebo s kyselinou obsahující síru, například se sírovou kyselinou nebo s kyanovodíkovou kyselinou. Dalšími smíšenými anhydridy jsou například anhydridy s organickými karboxylovými kyselinami, jako s popřípadě, například halogenem, jako fluorem nebo chlorem, substituovanými nižšími alkankarboxylovými kyselinami, například s pivalovou nebo trichlorooctovou kyselinou, nebo s poloestery, zejména s nižšími alkylpoloestery kyseliny uhlíčitě, jako s ethyl- nebo isobutylpoloesterem kyseliny uhlíčitě, nebo s organickými, zejména alifatickými nebo aromatickými sulfonovými kyselinami, například s p-toluensulfonovou kyselinou. Od kyseliny vzorce III, znamená-li A hydroxymethylenovou skupinu, je možno používat také smíšený vnitřní anhydrid s poloesterem kyseliny uhlíčitě  $\alpha$ -hydroxyskupiny.

Dalšími reaktivními deriváty kyseliny vzorce III jsou aktivované estery, jako estery s vinylovanými alkoholy (tj. s enoly), jako vinylovanými nižšími alkenoly, nebo arylestery, jako 4-nitrofenyl- nebo 2,4-dinitrofenylestery, heteroaromatické estery, jako benzotriazol-, například 1-benzotriazolestery, benzotriazol-, například 1-benzotriazolestery, nebo diacyliminoestery, jako sukcinylimino- nebo ftalyliminoestery.

Acylace s derivátem kyseliny, jako s anhydridem, zejména s halogenidem kyseliny, se provádí výhodně v přítomnosti činidla vázícího kyselinu, například organické báze, jako organického aminu, například terciárního aminu, jako tri(nižší)alkylaminu, například trimethylaminu, triethylaminu nebo ethyldiisopropylaminu, nebo N,N-di(nižší)alkylanilinu, například N,N-dimethylanilinu, nebo cyklického terciárního aminu, jako N-(nižší)alkylovaného morfolinu, jako N-methylmorfolinu, nebo báze pyridinového typu, jako například pyridinu, anorganické báze, například hydroxidu, uhličitanu nebo kyselého uhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, například hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhlíčitanu sodného, draselného nebo vápenatého, nebo oxiranu, například nižšího 1,2-alkylenoxidu, jako ethylenoxidu nebo propylenoxidu.

Shora uvedené acylace se provádějí výhodně v inertním, výhodně v bezvodém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, například v amidu karboxylové kyseliny, jako ve formamidu, například dimethylformamidu, halogenovaném uhlovodíku, například methylenchloridu, tetrachlormethanu nebo chlorbenzenu, ketonu, například acetonu, v esteru, například v ethylacetátu, nebo v nitrilu, například v acetonitrilu, nebo v jejich směsích, při teplotě místnosti, popřípadě při snížené nebo zvýšené teplotě, například asi při  $-40^{\circ}\text{C}$  až asi  $100^{\circ}\text{C}$ , výhodně při  $-10^{\circ}\text{C}$  až  $+40^{\circ}\text{C}$ , nebo/a v atmosféře inertního plynu, například v atmosféře dusíku.

V kyselině vzorce III nebo v jejím kyselinovém derivátu, které jsou určeny k acylaci, může být chráněná aminoskupina přítomna také v iontové formě, tj. výchozí látka vzorce III se může používat ve formě adiční soli s kyselinou, výhodně se silnou anorganickou kyselinou, jako s halogenovodíkovou kyselinou, například s chlorovodíkovou kyselinou, nebo se sírovou kyselinou.

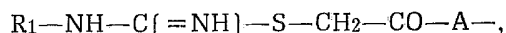
Dále je možno derivát kyseliny, pokud je to žádoucí, tvořit in situ. Tak se získá například smíšený anhydrid reakcí kyseliny vzorce III s příslušně chráněnými funkčními skupinami, nebo její vhodné soli, jako soli amonné, například s organickým aminem, jako s 4-methylmorfolinem, nebo soli kovu, například soli alkalického kovu, s vhodným derivátem kyseliny, jako s příslušným halogenidem kyseliny popřípadě substituované nižší alkankarboxylové kyseliny, například s trichloracetylchloridem, nebo s poloesterem polohalogenidu kyseliny uhlíčitě, například s ethylesterem nebo isobutylesterem kyseliny chlormravenčí, a takto získaný smíšený anhydrid se používá bez izolace.

Ve výchozí látce vzorce IV je zbytkem X jakožto halogenem zejména chlor, avšak také brom, jod nebo fluor. Thiomočovina se používá ve volné formě nebo ve formě soli, zejména ve formě thiooxidu alkalického kovu, jako lithia, sodíku nebo draslíku, nebo také ve formě thiooxidu amoniumderivátu, v ekvivalentním množství nebo v až šestinásobném nadbytku. Sloučenina vzorce IV, která obsahuje kyselé skupiny, například když  $R_2$  znamená vodík a když A znamená sulfo-methylenovou skupinu, se může rovněž používat ve formě soli, například ve formě soli s alkalickým kovem nebo ve formě amoniové soli, například ve formě lithné, sodné, draselné, tri(nižší)alkyl-, jako trimethyl- nebo triethylamoniové soli.

Reakce se obecně provádí v rozpouštědle, jako ve vodě nebo v organickém, nereaktivním rozpouštědle nebo v jejich směsích. Jako organická rozpouštědla jsou vhodné alkoholy, jako methanol, ethanol, isopropanol, ketony, jako aceton, ethery, jako dioxan nebo tetrahydrofuran, nitrily, jako acetonitril, halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform nebo tetrachlormethan, estery, jako ethylacetát, nebo ami-

dy, jako dimethylformamid nebo dimethylacetamid apod. Reakce se může, používá-li se volných sloučenin, provádět v přítomnosti báze. Vhodnými bázemi jsou hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný nebo draselný, uhličitany alkalických kovů, jako uhličitán sodný nebo draselný, nebo organické terciární dusíkaté báze, jako tri(nižší)-alkylaminy, například trimethylamin, triethylamin, ethyldiisopropylamin, pyridin apod. Reakční teplota se pohybuje kolem teploty místnosti, může však být vyšší nebo nižší, výhodně mezi  $-10^{\circ}\text{C}$  až  $+100^{\circ}\text{C}$ , zejména mezi  $0$  až  $40^{\circ}\text{C}$ .

Reakce se může provádět také stupňovitě, tím, že se nejdříve tvoří meziproduct s otevřeným kruhem parciálního vzorce



který se potom v druhém stupni dehydratuje.

Postup h):

Do sloučeniny obecného vzorce I<sup>o</sup>, v němž  $R_3^o$  znamená vodík nebo skupinu, která je nahraditelná methoxyskupinou, a kde jsou všechny funkční skupiny přítomny v chráněné formě, lze o sobě známým způsobem zavést  $7\alpha$ -methoxyskupinu  $R_2$ .

Tak například lze na uvedenou sloučeninu, ve které  $R_3^o$  znamená vodík, působit postupně činidlem tvořícím anionty, N-halogenáčným činidlem a methanolem a tímto způsobem lze zavést methoxyskupinu.

Vhodným činidlem tvořícím anionty je především organokovová báze, zejména organokovová báze, ve které je kov představován alkalickým kovem a především lithiem. Takovými sloučeninami jsou zejména odpovídající alkoxidy, jako vhodné nižší alkoxidy lithné, především methoxid lithný, nebo odpovídající bazické sloučeniny uhlovodíků s kovy, jako sloučeniny nižších alkanů a lithia a fenyllithium. Reakce s organokovovou bází tvořící anionty se provádí obvykle za chlazení, například asi při  $0^{\circ}\text{C}$  až asi  $-80^{\circ}\text{C}$ , a v přítomnosti vhodného rozpouštědla nebo ředidla, například etheru, jako tetrahydrofuranu, při použití methoxidu lithného také v přítomnosti methanolu, a popřípadě v uzavřené nádobě nebo/a v atmosféře inertního plynu, například v atmosféře dusíku.

Jako halogenáční činidla k halogenaci dusíku se používají obvykle stericky bráněné organické halogenany, zejména chlornan a především odpovídající alifatický halogen, například chlornan, jako halogenan terc-(nižší)alkylnatý, například chlornan terc-(nižší)alkylnatý. Především se používá chlornan terc.butylnatého a neizolovaný reakční produkt se nechá reagovat s činidlem tvořícím aniont.

Meziproduct halogenovaný na atomu du-

síky se v přítomnosti nadbytku báze tvořící anionty, zejména methoxidu lithného, za reakčních podmínek a bez izolace přemění na 7-acyliminocefamderivát a ten se přidáním methanolu převede na 7 $\alpha$ -methoxycefemderivát. Pokud je to nutné, musí se z meziproductu, který je halogenován na atomu dusíku, odštěpit zbytky halogenovodíkové kyseliny, zejména chlorovodíkové. To se provádí přidávkem báze odštěpující halogenovodík jako vhodného nižšího alkoxidu alkalického kovu, například terc.butoxidu lithného, přičemž tato reakce probíhá obvykle za podmínek reakce, při které se tvoří anionty a při které dochází ke tvorbě sloučeniny halogenované na atomu dusíku, přičemž se pracuje v přítomnosti methanolu a místo acyliminoderivátu lze získat přímo 7 $\alpha$ -methoxycefemderivát. Obvykle se vychází ze sloučeniny vzorce I, v němž R<sub>3</sub> znamená vodík a funkční skupiny jsou přítomny v chráněné formě, tato sloučenina se nechá reagovat s nadbytkem činidla, které tvoří anionty, například s methoxidem lithným nebo s fenyllithiem, v přítomnosti methanolu, načež se působí činidlem halogenujícím dusík, například chlornanem terc.butylatým, a tímto způsobem se přímo získá žádaná sloučenina vzorce I, v němž R<sub>3</sub> znamená methoxyskupinu a funkční skupiny jsou chráněny.

Methanol je možno přidat také dodatečně, přičemž je možno dehydrohalogenaci a přidávek methanolu provádět při poněkud vyšších teplotách, než reakce s anionty a reakce, při kterých vzniká sloučenina halogenovaná na dusíku, například asi při 0 °C až asi -20 °C a popřípadě v uzavřené nádobě nebo/a v atmosféře inertního plynu, například v atmosféře dusíku.

Podle dalšího postupu lze ve sloučenině vzorce I<sup>o</sup>, v němž R<sub>3</sub> znamená skupinu nahraditelnou methoxyskupinou, nahradit tuto skupinu methoxyskupinou.

Tak lze etherifikovanou merkaptoskupinu R<sub>3</sub>, zejména methylthioskupinu, nahradit methoxyskupinou o sobě známým způsobem působením methanolu v přítomnosti soli rtuťnaté, thalité, vizmutité nebo olovičité. Vhodnými solemi jsou například odpovídající acetáty, trifluoracetáty, dusičnany, fluoridy, chloridy nebo bromidy nebo také soli odvozené od jiných organických nebo anorganických kyselin. Výhodný je octan rtuťnatý a dusičnan thalický. Tyto soli se používají, vztaženo na výchozí látku vzorce I, v ekvimolárním množství nebo také v nadbytku, až asi v desetinásobku ekvimolárního množství.

Reakce probíhá v nadbytku methanolu, přičemž se mohou za účelem zlepšení rozpouštění přidávat také další inertní rozpouštědla, například tetrahydrofuran, methylenchlorid nebo chloroform. Reakční teplota činí obecně asi 15 až 25 °C, tj. pracuje se při teplotě místnosti, přičemž je možno ke zpomalení nebo urychlení reakce provádět chlazení nebo zahřívání.

## Postup 1)

Karbamoylace nebo methylace hydroxyiminomethylenové skupiny A ve sloučenině vzorce I<sup>o</sup> se provádí o sobě známým způsobem působením karbamoylačního, popřípadě methylačního činidla. Ve výchozí látce jsou kromě hydroxyiminoskupiny všechny popřípadě přítomné další funkční skupiny výhodně chráněny.

Vhodnými karbamoylačními činidly jsou například isokyanáty vzorce R<sub>4</sub>-NCO, v němž R<sub>4</sub> má shora uvedený význam. Karbamoylace se provádí v přítomnosti nebo v nepřítomnosti inertního rozpouštědla a popřípadě v přítomnosti katalyzátoru. Vhodnými inertními rozpouštědly jsou například ketony, jako aceton, diethylketon nebo methylethylketon, nitrily, jako acetonitril, ethery, jako diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, amidy, jako dimethylformamid, dimethylacetamid, estery, jako ethylacetát, popřípadě halogenované uhlovodíky, jako benzen, toluen, chlorbenzen nebo methylenchlorid, a podobná inertní rozpouštědla. Vhodnými katalyzátory jsou terciární aminy, jako tri(nižší)alkylaminy, například triethylamin, nižší alkyl(nižší)cycloalkylaminy, jako N,N-dimethylcyclohexylamin, N,N-diethylcyclohexylamin, N-methyldicyclohexylamin, nebo cyklické aminy, jako N-methylmorfolin, N-ethylmorfolin, N-methylpiperidin nebo pyridin, nebo terciární diaminy, jako N,N,N',N'-tetramethyl-1,3-propandiamin nebo N,N,N',N'-tetramethyl-1,4-butandiamin apod. Karbamoylační reakce se provádí za chlazení nebo za zahřívání při teplotách mezi asi -30 až asi +100 °C, výhodně asi při 10 až 50 °C.

Vhodnými methylačními činidly jsou například diazomethan, reaktivní estery methanolu, jako methylhalogenidu, například methyljodid, estery sulfonové kyseliny, například methylester methansulfonové, trifluormethansulfonové nebo p-toluensulfonové kyseliny, nebo estery sírové kyseliny, například dimethylsulfát, dimethylacetal, například 2,2-dimethoxypropan, orthoestery, například trimethylester ortomravenčí kyseliny, trimethyloxoniové soli, například trimethyloxoniumfluorantimonát, -hexachlorantimonát, -hexafluorofosfát nebo -tetrafluorborát, dimethoxykarboniové soli, například dimethoxykarboniumhexafluorofosfát, nebo dimethylhaloniové soli, například dimethylbromoniumhexafluorantimonát, nebo deriváty 3-aryl-1-methyltriazenu, například 3-p-tosyl-1-methyltriazen. Methylace se provádí o sobě známým způsobem, obvykle v inertním rozpouštědle, jako etheru, například dioxanu nebo tetrahydrofuranu, nebo v popřípadě halogenovaném uhlovodíku, jako benzenu, chlorbenzylu, methylenchloridu, nebo v podobných rozpouštědlech, popřípadě v přítomnosti vhodných kondenzačních činidel, jako bází nebo kyselin, za chlazení nebo za zahřívání, například při teplotách mezi asi -2 stupních Celsia až asi 100 °C.

Postup k)

Estерifikace volné karboxylové skupiny nebo jejího reaktivního funkčního derivátu, v poloze 4 cefemového kruhu, ve sloučenině vzorce I° se provádí popřípadě za ochrany dalších funkčních skupin, o sobě známým způsobem.

Tak se získají estery například reakcí volné karboxylové skupiny  $-\text{COOR}_2$  s vhodným diazoderivátem, jako s diazo(nižší)alkanem, například diazomethanem nebo diazobutanem; nebo s fenýldiazo(nižší)alkanem; například s difenýldiazomethanem, popřípadě v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako například fluoridu boritého; nebo také reakcí s alkoholem vzorce  $\text{R}_2\text{-OH}$  vhodným k esterifikaci v přítomnosti esterifikačního činidla, jako karbodiimidu, například dicyklohexylkarbodiimidu, jakož i karbonyldiimidazolu, dále s  $\text{N,N}'$ -disubstituovanou na atomu kyslíku, popřípadě na atomu síry substituovanou isomocovinou nebo isothiomočovinou, kde atom kyslíku nebo síry je substituován například nižším alkylovým zbytkem, zejména na terc.butyllovým zbytkem, fenyl(nižší)alkylovým zbytkem nebo cykloalkylovým zbytkem a substituenty na atomech dusíku N, popřípadě  $\text{N}'$  jsou například nižší alkylový zbytek, zejména isopropyllový zbytek, cykloalkylový zbytek nebo fenyllový zbytek, nebo libovolnými dalšími známými a vhodnými esterifikačními postupy, jako je reakce soli kyseliny s reaktivním esterem alkoholu vzorce  $\text{R}_2\text{-OH}$  a silné anorganické kyseliny nebo silné organické sulfonové kyseliny. Dále se mohou halogenidy kyseliny, jako chloridy kyseliny (vyrobené například působením oxalylchloridu), aktivované estery (tvořené například s N-hydroxyderivátem sloučeniny obsahující dusík, jako s N-hydroxysukcinimidem) nebo smíšené anhydridy (získané například s nižšími alkylestery halogenmravenčí kyseliny, jako s ethylesterem chlormravenčí kyseliny nebo isobutylesterem chlormravenčí kyseliny; nebo s halogenidy halogenoctové kyseliny, jako chloridem trichloroctové kyseliny); převést reakcí s alkoholy vzorce  $\text{R}_2\text{-OH}$ , popřípadě v přítomnosti báze, jako pyridinu, na esterifikovanou karboxylovou skupinu  $-\text{COOR}_2$ .

V získané sloučenině s esterifikovanou skupinou vzorce  $-\text{COOR}_2$  je možno tuto skupinu převést na jinou esterifikovanou karboxylovou skupinu tohoto vzorce, například 2-chlořethoxykarbonyl nebo 2-bromethoxykarbonyl působením soli jodu, jako jodidu sodného, v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako acetonu, na 2-jodethoxykarbonyl.

Smíšené anhydridy se mohou vyrábět tím, že se sloučenina vzorce I s volnou karboxylovou skupinou vzorce  $-\text{COOR}_2$ , výhodně sůl, zejména sůl s alkalickým kovem, například sůl sodná, nebo amoniová sůl, například triethylamoniová sůl, nechá reagovat s reaktivním derivátem, jako halogenidem, například chloridem, kyselinou; například s

nižším alkylesterem halogenmravenčí kyseliny nebo s chloridem nižší alkankarboxylové kyseliny.

Výhodně se některým ze shora uvedených způsobů tvoří fyziologicky štěpitelné esterové skupiny  $-\text{COOR}_2$ .

Karboxylová skupina chráněná organickou silylovou nebo stannylovou skupinou se může tvořit o sobě známým způsobem, například tím, že se sloučeniny vzorce I°, v němž  $\text{R}_2$  znamená vodík, nebo jejich soli, například soli s alkalickým kovem, jako soli sodné, nechají reagovat s vhodným silylačním nebo stannylačním činidlem (viz například britský patentový spis č. 1 073 530, popřípadě nizozemský vykládací spis č. 67/17107).

Esterifikační reakce lze provádět v přítomnosti nebo v nepřítomnosti inertního rozpouštědla, jako popřípadě halogenovaného uhlíkovodíku, například methylenchloridu, benzenu, chlorbenzenu, amidu, například dimethylformamidu, sulfoxidu, například dimethylsulfoxidu, nitrilu, například acetonitrilu, nebo podobných rozpouštědel, nebo popřípadě také v nadbytku alkoholu vzorce  $\text{R}_2\text{-OH}$  za chlazení nebo zahřívání, například vždy podle použité metody mezi asi  $-50^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$  stupni Celsia.

Postup l)

Převedení esterifikované karboxylové skupiny  $-\text{COOR}_2$ , za odštěpení esterifikujícího zbytku  $\text{R}_2$ , na volnou nebo ve formě soli přítomnou karboxylovou skupinu, tj. takovou, ve které  $\text{R}_2$  znamená vodík nebo kationt, ve sloučenině vzorce I°, se provádí o sobě známým způsobem, zejména solvolýzou, jako hydrolýzou, alkoholýzou nebo acidolýzou, nebo redukcí, jako hydrogenolýzou nebo chemickou redukcí.

Tak lze například terc.(nižší)alkoxykarbonylovou skupinu, polycykloalkoxykarbonylovou skupinu nebo difenylmethoxykarbonylovou skupinu působením vhodného kyselého činidla, jako kyseliny mravenčí nebo trifluoroctové, popřípadě za přídavku nukleofilní sloučeniny, jako fenolu nebo anisolu, převést na volnou karboxylovou skupinu. Popřípadě substituovanou benzyloxykarbonylovou skupinu lze například hydrogenolýzou působením vodíku v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, jako paládiového katalyzátoru, uvolnit. Dále lze určitým způsobem substituované benzyloxykarbonylové skupiny, jako 4-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, převést na volnou karboxylovou skupinu také chemickou redukcí, například působením dithioničitanu alkalického kovu, například dithioničitanu sodného nebo působením redukčně účinného kovu, například zinku, nebo soli kovu, jako soli chromnaté, například chloridu chromnatého, obvykle v přítomnosti činidla odevzdávajícího vodík, které společně s kovem umožňuje výrobu nascentního vodíku, jako kyseliny, především octové ky-

seliny, jakož i mravenčí kyseliny, nebo alkoholu, přičemž se výhodně přidává voda. Působením redukčně účinného kovu nebo soli kovu, jak popsáno shora, lze také přeměnit 2-halogen(nižší)alkoxykarbonylovou skupinu (popřípadě po přeměně 2-brom(nižší)alkoxykarbonylové skupiny na 2-jod(nižší)alkoxykarbonylovou skupinu) nebo acylmethoxykarbonylovou skupinu na volnou karboxylovou skupinu, přičemž aroylmethoxykarbonylovou skupinu je možno rovněž působením nukleofilního činidla, výhodně činidla tvořícího sůl, jako thiofenoxidu sodného nebo jodidu sodného, štěpit. Polyhalogenaryloxykarbonylovou skupinu, jako pentachlorofenyloxykarbonylovou skupinu, je možno za mírných bazických podmínek, jako působením zředěného hydroxidu sodného nebo působením organických bází v přítomnosti vody, zmýdelnit na volnou karboxylovou skupinu.

Karboxylovou skupinu chráněnou například silylační nebo stannylační je možno obvyklým způsobem uvolnit, například působením vody nebo alkoholu.

Při hydrolýze za zásaditých podmínek nebo při alkoholýze lze získat sůl karboxylové kyseliny.

Reakce se provádí v samotném solvolyzačním činidle, pokud jde o rozpouštědlo, nebo popřípadě v inertním rozpouštědle, nebo v jejich směsi, vždy podle metody při snížené nebo zvýšené teplotě, například při teplotách mezi asi  $-50$  a  $100$  °C.

Výchozí sloučeniny obecných vzorců II až IV jsou známé nebo se mohou vyrábět analogicky podle známých postupů.

Tak jsou výchozí sloučeniny vzorce II, v němž  $R_3$  znamená vodík, známé z DOS 2 151 567. Výchozí sloučeniny vzorce II, v němž  $R_3$  znamená methoxyskupinu nebo skupinu převaditelnou na methoxyskupinu, se mohou vyrábět o sobě známým způsobem, například zavedením etherifikované merkaptoskupiny do sloučenin vzorce II, v němž  $R_3$  znamená vodík, výměnou etherifikované merkaptoskupiny za methoxyskupinu.

Výchozí sloučeniny vzorce III jsou známé například z belgických patentových spisů 852 971 a 853 545, dále z DOS 2 556 736 a 2 638 028.

Výchozí sloučeniny vzorce IV se mohou vyrábět acylační sloučenin vzorce II působením kyseliny vzorce  $X-CH_2-CO-A-COOH$  nebo jejího reaktivního funkčního derivátu, například analogicky podle postupu a).

Výchozí látky vzorce I, v němž  $R_3$  znamená skupinu nahraditelnou methoxyskupinou, zejména etherifikovanou merkaptoskupinou, jako methylthioskupinu, nutně při postupu h), se účelně vyrábějí z odpovídajících sloučenin vzorce IV podle postupu b).

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, far-

maceuticky 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, celulózou nebo/a glycinem, a s lubrikačními látkami, například s křemelinou, mastkem, stearovou kyselinou nebo s jejími solemi, jako je hořečnatá nebo vápenatá sůl stearové kyseliny, nebo/a s polyethylenglykolem. Tablety obsahují rovněž pojivka, například křemičitan hořečnatohliníkový, škroby, jako kukuřičný, pšeničný, rýžový nebo marantový škrob, želatinu, tragant, methylcelulózu, natriumkarboxymethylcelulózu nebo/a polyvinylpyrrolidon, a popřípadě látky umožňující rozpad tablet, jako jsou například škroby, kyselina alginová nebo její sůl, jako alginát sodný, nebo/a šumivé směsi, nebo adsorpční činidla, barviva, chuťové přísady a sladidla. Čípky jsou představovány především emulzemi 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 puřry. Farmaceutické přípravky, které, pokud je to žádoucí, mohou obsahovat další farmakologicky cenné látky se vyrábějí o sobě známým způsobem, například běžnými mísicími, rozpouštěcími nebo lyofilizačními postupy a obsahují asi 0,1 až 100 %, zejména asi 1 až asi 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 teplotokrevných 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 hotových silikagelových desek SL 254 (výrobek firmy Antec, Birsfelden).

Rozpouštědlové systémy, kterých bylo používáno, mají následující složení:

52A:

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),
- 101A: 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

a) K roztoku 1,14 g 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoctové kyseliny v 15 ml tetrahydrofuranu se při teplotě  $-10^{\circ}\text{C}$  přidá 0,85 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a 0,56 g 1-hydroxybenzotriazolu a při teplotě asi  $-5$  až  $-10^{\circ}\text{C}$  se reakční směs míchá pod atmosférou dusíku 1 1/2 hodiny. Po přidání roztoku 1,0 g difenylmethylesteru 7 $\beta$ -amino-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 15 mililitrech tetrahydrofuranu se reakční směs nejprve míchá 1 hodinu při stejné teplotě a potom 4 hodiny se dále míchá při teplotě místnosti. Poté se reakční směs zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se vyjme ethylacetátem, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a poté se filtrát zahustí ve vakuu. Tento zbytek se vyjme ethylacetátem a po odfiltrování nerozpustného podílu se znovu filtrát odpaří. Chromatografií na silikagelu za použití toluenu se vzrůstajícími podíly ethylacetátu (až do 30 procent) se získá difenylmethylester 7 $\beta$ -[2-chloracetamido-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny.

DS: hodnota  $R_f \sim 0,57$  (ethylacetát).

IR-spektrum (methylenchlorid): absorpční pásy při 3350, 3200, 1782, 1770 (rameno), 1724, 1705, 1684, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

b) Směs 1,25 g difenylmethylesteru 7 $\beta$ -[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 7 $\beta$ -[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).

c) K roztoku 700 ml 7 $\beta$ -[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 mililitrů diethyletheru a oddekantování rozpouštědla se získaná sraženina promyje 100 mililitrů diethyletheru a rozpustí se ve 25 mililitrů vody. Kalný roztok se ochladí ledem a přidáním hydrogenuhličitanu sodného se hodnota pH upraví na 7. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a filtrát a promývací kapalina se přenesou na sloupec 180 mililitrů „Amberlite XAD-2“. Tento sloupec se promývá vodou a potom směsí vody a isopropanolu 85 : 15. Frakce obsahující sodnou sůl 7 $\beta$ -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se spojí a odpaří. Sodná sůl se potom roztírá s acetonem, odfiltruje se a vysuší.

DS: hodnota  $R_f \sim 0,19$  (směs n-butanolu, ledové kyseliny octové a vody 76 : 10 : 23).

UV-spektrum (v ethanolu):  $\lambda_{\text{max}} = 233 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 15\,500$ ) a 290 nm (široký) ( $\epsilon = 5\,500$ ).

#### Příklad 2

a) K roztoku 3,31 g 2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoctové kyseliny v 35 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,50 g 1-hydroxybenzotriazolu a 2,27 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě  $0^{\circ}\text{C}$ . K reakční směsi se přidá roztok 3,66 g difenylmethylesteru 7 $\beta$ -amino-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve 45 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se dále míchá 1 hodinu při  $0^{\circ}\text{C}$  a 4 hodiny při teplotě místnosti. Vyloučená močovina se odfiltruje, filtrát se zahustí ve vakuu a zbytek se zpracuje působením ethylacetátu, citrátového pufru, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Vysušením organické fáze síranem sodným, odpařením ve vakuu, sloupcovou chromatografií získaného surového produktu na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu (4 : 1) jako elučního činidla a krystalizací vyčištěného produktu ze směsi methylenchloridu a diethyletheru se získá difenylmethylester 7 $\beta$ -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny o teplotě tání 154 až 157 stupňů Celsia.



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

UV-spektrum (v ethanolu)

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

IČ-spektrum (v methylenchloridu):

absorpční pásy při

$3400, 1792, 1775$  (rameno),  $1728, 1680, 1640, 1545 \text{ cm}^{-1}$ .

#### Příklad 3

K roztoku  $840 \text{ mg}$  2-[2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoacetamido-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v  $9 \text{ ml}$  methylenchloridu a  $0,26 \text{ ml}$  pyridinu se při teplotě  $-15^\circ\text{C}$  přidá pod atmosférou dusíku  $0,5 \text{ ml}$  diethylfosfobromidátu a reakční směs se míchá  $30 \text{ minut}$  při této teplotě. Po přidání  $1,00 \text{ g}$  difenylmethylesteru 7 $\beta$ -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny při teplotě  $-15^\circ\text{C}$  se reakční roztok míchá při teplotě místnosti po dobu  $2 \text{ hodin}$ , potom se zředí chloroformem, postupně se promyje zředěnou kyselinou sírovou, vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na vrstvě silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu (1 : 1). Získá se sloučenina popsaná v příkladu 2.

#### Příklad 4

Roztok  $15,0 \text{ g}$  difenylmethylesteru 7 $\beta$ -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v  $75 \text{ ml}$  methylenchloridu a  $75 \text{ ml}$  trifluoroctové kyseliny se míchá  $1 \text{ hodinu}$  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 světlé béžový, práškovitý trifluoroacetát 7 $\beta$ -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se suspenduje v  $90 \text{ ml}$  vody. Hodnota pH suspenze se přidáním  $2\text{N}$  roztoku hydroxidu sodného upraví na  $7,1$ . Roztok se zfiltruje a čirý filtrát se chromatografuje na  $1200 \text{ ml}$  „Amberlite XAD-2“. Elucí směsí vody a  $15\%$  isopropanolu a lyofilizací spojených frakcí obsahujících žádaný produkt se získá slabě nažloutlá sodná sůl 7 $\beta$ -[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),  $1600, 1532, 1460 \text{ cm}^{-1}$ .

Roztok  $100 \text{ mg}$  získané sodné soli v  $5 \text{ ml}$  vody se přidáním  $0,5 \text{ N}$  roztoku kyseliny chlorovodíkové upraví na  $\text{pH } 3,5$ . Vyloučená

7 $\beta$ -[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 5

Roztok  $3,3 \text{ g}$  difenylmethylesteru 7 $\beta$ -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve  $35 \text{ ml}$  methylenchloridu se míchá s  $15,4 \text{ ml}$  trifluoroctové kyseliny  $30 \text{ minut}$  při teplotě  $0^\circ\text{C}$ , 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  $10 \text{ ml}$  methanolu, přidá se methanolický roztok natriummethylhexanoátu a za účelem dokončení srážení diethylether a směs se míchá za chlazení ledem  $1\frac{1}{2} \text{ hodiny}$ . Získaná sodná sůl 7 $\beta$ -[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):

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

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

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

UV-spektrum (v ethanolu):

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

IČ-spektrum (v nujolu):

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

#### Příklad 6

Směs  $2,25 \text{ ml}$  chlormethylpivalátu a  $9,0 \text{ g}$  jodidu sodného ve  $30 \text{ ml}$  acetonu se míchá  $3$



hodiny při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá roztok 2,6 g sodné soli 7 $\beta$ -[2-(2-terc.-butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 50 ml dimethylformamidu a reakční směs se dále míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Po zahuštění ve vakuu se zbytek rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem sodným. Surový produkt získaný po odpaření ve vakuu se chromatografuje na silikagelu. Elucí toluenu, který obsahuje 20 až 30 % ethylacetátu, se získá pivaloyloxymethylester 7 $\beta$ -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thioazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny.

DS: hodnota  $R_f \sim 0,61$  (v ethylacetátu).

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  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 7

K roztoku 1,7 g pivaloyloxymethylesteru 7 $\beta$ -[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 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 $\beta$ -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se rozkládá asi od 130 °C.

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

UV-spektrum (v ethylacetátu):

$\lambda_{\max} = 235$  nm ( $\epsilon = 16320$ ), 295 nm (rameno).

IČ-spektrum (v methylenchloridu):

charakteristické absorpční pásy při

3480, 3390, 3330, 1782, 1753, 1680, 1620, 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 8

Směs 0,11 ml chlormethylpivalátu a 0,45 g jodidu sodného v 1,5 ml acetonu se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. K této sus-

penzi se potom přidá 0,202 g sodné soli 7 $\beta$ -[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 $\beta$ -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny.

#### Příklad 9

a) K roztoku 2,0 g (3,2 mmol) difenylmethylesteru 7 $\beta$ -[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 mililitrů trifluoroctové kyseliny a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 20 až 25 stupňů Celsia za vyloučení vlhkosti pod atmosférou dusíku. Po přidání 200 ml diethyletheru k roztoku ochlazenému na 0 °C se v krystalické formě vyloučený trifluoracetát 7 $\beta$ -[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 °C přidáním 2 N 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 $\beta$ -[D,L-2-amino-2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny.

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

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

UV-spektrum (v 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové):

$\lambda_{\max} = 250$  nm ( $\epsilon = 12\,400$ ).

Výchozí látka se může vyrobit následujícím způsobem:

b) K roztoku 2,24 g (5 mmol) D,L-2-terc.butoxykarbonylamino-2-(2-trichlorethoxykarbonylamino-4-thiazolyl)octové kyseliny a 0,56 ml N-methylmorfolinu v 50 ml absolutního methylenchloridu, který je ochlazen na

teplotu  $-20^{\circ}\text{C}$ , se za míchání a za vyloučení vlhkosti přidá 0,65 ml isobutylesteru chlormravenčí kyseliny a reakční směs se nechá reagovat 1 hodinu. K takto získanému smíšenému anhydridu se při teplotě  $-15^{\circ}\text{C}$  přidá najednou 1,83 g (5 mmol) difenylmethylesteru 7 $\beta$ -amino-3-cefem-4-karboxylové kyseliny. Po reakční době 30 minut při teplotě  $-15^{\circ}\text{C}$  a 2 1/2 hodiny při teplotě místnosti se reakční směs zředí 200 ml ethylacetátu, načež se vždy dvakrát promyje ledovou vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se na rotační odparce za účelem odstranění rozpouštědla, načež se ve formě amorfního žlutého prášku získá difenylmethylester 7 $\beta$ -[D,L-2-terc.butoxykarbonylamino-2-(2-trifluorethoxykarbonylamino-4-thiazolyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny.

DS: hodnota  $R_f=0,59$  (na silikagelu za použití ethylacetátu jako rozpouštědlového systému).

c) K roztoku 3,0 g (3,76 mmol) difenylmethylesteru 7 $\beta$ -[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  $0^{\circ}\text{C}$ , 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 $\beta$ -[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).

#### Příklad 10

K roztoku 2,40 g difenylmethylesteru 7 $\beta$ -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-7 $\alpha$ -methoxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 10 ml methylenchloridu se přidá 15 ml trifluorocetové 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 $\beta$ -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-7 $\alpha$ -methoxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 20 ml vody, přidáním 1 N roztoku hydrogenuhličitanu sod-

ného 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 stupních Celsia. Vodný roztok se několikrát odpaří s ethanolem a nakonec se přidáním ethanolu vyloučí sodná sůl 7 $\beta$ -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-7 $\alpha$ -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 rozpuštěním ve vodě a odpařením popřípadě vysrážením ethanolem. Teplota tání od  $199^{\circ}\text{C}$  (rozklad).

DS: hodnota  $R_f=0,33$ ,

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

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

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

Výchozí látku lze vyrobit následujícím způsobem:

Následující reakce se provádí pod atmosférou dusíku. Roztok 4,90 g difenylmethylesteru 7 $\beta$ -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 500 ml absolutního tetrahydrofuranu se ochladí na  $-75^{\circ}\text{C}$  (na lázni pevného kyslíčnicku uhličitého a acetonu) a během 2 minut se přikape předem ochlazený roztok methoxidu lithného v methanolu (210 mg lithia rozpouštěného ve 20 ml methanolu), přičemž teplota vystoupí na  $-70^{\circ}\text{C}$  a vznikne oranžově zbarvený roztok. Reakční směs se míchá další 2 minuty při  $-75^{\circ}\text{C}$ , potom se přidá 0,10 ml chlornanu terc.butylatého a roztok se dále míchá při teplotě  $-75^{\circ}\text{C}$ . Po 8 minutách se k roztoku přidá dalších 0,60 ml chlornanu terc.butylatého. Po 30 minutách se přikape 10 ml ledové kyseliny octové a roztok 4,00 gramů thiosíranu sodného v 5 ml vody. Chladicí lázeň se odstraní a roztok se zahřeje na teplotu místnosti. Reakční směs se zředí ethylacetátem, tetrahydrofuran se odpaří na rotační odparce při  $45^{\circ}\text{C}$ , ethylacetátový roztok se postupně promyje vodou, 1 N roztokem kyselého uhličitánu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Surový produkt se chromatografuje na dvacetinásobném množství silikagelu. Frakce eluované methylenchloridem s 1 % methylacetátu jako elučním činidlem se spojí. Produkt se rozpustí v malém množství ethylacetátu, vysráží se směsí petroletheru (500 ml) a diethyletheru (200 ml), odfiltruje se a promyje se petroletherem.

Získá se difenylmethylester 7 $\beta$ -[2-(2-terc-

-butoxykarbonylamino-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoacetamido]-7 $\alpha$ -methoxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny.

DS: (rozpuštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu (3 : 2)):

hodnota  $R_f = 0,40$ .

#### Příklad 11

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

Složení (pro 100 000 kapslí):

sodná sůl 7 $\beta$ -[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 $\beta$ -[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 12

Kapsle obsahující 0,5 g sodné soli 7 $\beta$ -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se vyrobí následujícím způsobem:

Složení (pro 2000 kapslí):

sodná sůl 7 $\beta$ -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny	1 000,00 g
polyvinylpyrrolidon	15,00 g
kukuřičný škrob	115,00 g
hořečnatá sůl kyseliny stearové	20,00 g

Sodná sůl 7 $\beta$ -[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 °C. 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 13

Suché ampule nebo fioly, které obsahují 0,5 g sodné soli 7 $\beta$ -[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 $\beta$ -[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 $\beta$ -[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 14

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

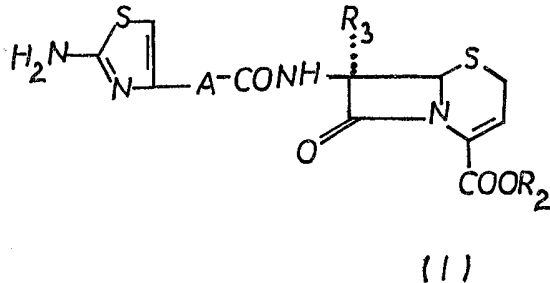
Složení (pro 1 ampuli nebo fiolu):

sodná sůl 7 $\beta$ -[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 $\beta$ -[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,



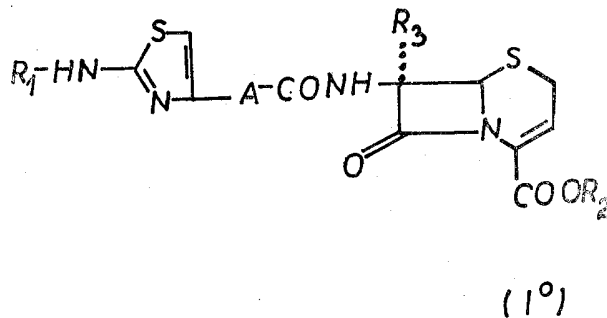
v němž znamená

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

R<sub>3</sub> vodík, methoxyskupinu nebo methoxyskupinou nahraditelnou alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, tolylthioskupinu nebo fenylthioskupinu a

R<sub>2</sub> 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, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy

uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem nebo nitroskupinou substituovanými fenylovými zbytky, popřípadě halogenem substituovaný benzoylmethylový zbytek, polyhalogenfenylový zbytek, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou 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-alkoxykarbonyloxyethyllový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyskupině, 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, alkoxy-methylový 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 solí takových sloučenin se solitvornými skupinami, vyznačující se tím, že se ze sloučeniny obecného vzorce I<sup>o</sup>,



v němž

R<sub>1</sub> znamená acylovou skupinu až s 18 atomy uhlíku, mono-, di- nebo trifenylmethylovou skupinu nebo organickou silylovou nebo stannylovou skupinu a

A, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> mají významy uvedené pod vzorcem I, odštěpí skupina R<sub>1</sub> a nahradí se vodíkem, načež se popřípadě v získané sloučenině vzorce I převede zbytek R<sub>2</sub> nebo A na jiný zbytek R<sub>2</sub> nebo A nebo/a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na sůl nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž

A znamená methylenovou, aminomethyle-

novou, hydroxymethylenovou, sulfomethylenovou, hydroxyiminomethylenovou, karbamoylovanou hydroxyiminomethylenovou nebo methoxyiminomethylenovou skupinu,

R<sub>3</sub> znamená vodík nebo methoxyskupinu a

R<sub>2</sub> má význam uvedený v bodě 1, nebo jejich farmaceuticky použitelných solí, vyznačující se tím, že se ze sloučeniny obecného vzorce I<sup>o</sup>, v němž R<sub>1</sub> znamená nižší alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-halogenalkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, odštěpí skupina R<sub>1</sub> například solvolýzou nebo redukcí, a nahradí se vodíkem, načež se získaná sloučenina vzorce I popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou sůl.

3. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž  $R_3$  znamená vodík nebo methoxykupinu, A znamená hydroxyiminomethylovou, N-methylkarbamoyloxyiminomethylenovou nebo methoxyiminomethylenovou skupinu a  $R_2$  znamená vodík, difenylmethylovou skupinu nebo za fyziologických podmínek odštěpitelnou acetyloxymethylovou, pivaloyloxymethylovou, 1-ethyl-oxycarbonyloxyethyl-ovou nebo ftalidylovou skupinu, nebo jejich solí, vyznačující se tím, že se ze sloučeniny obecného vzorce I<sup>o</sup>, v němž  $R_1$  znamená 2-halogenalkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo terc.butoxykarbonylovou skupinu a  $R_2$ ,  $R_3$  a A mají shora uvedený význam, odštěpí tato skupina  $R_1$  výhodně působením kyselého činidla, jako například trifluoroctové kyseliny, nebo chemickou redukcí, a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou sůl.

4. Způsob podle bodu 1 k výrobě dihydrátů  $7\beta$ -[D,L-2-amino-2-(2-amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, vyznačující se tím, že se na difenylmethylester  $7\beta$ -[D,L-2-terc.butoxykarbonylamino-2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny působí anisolem a trifluoroctovou kyselinou.

5. Způsob podle bodu 1 k výrobě trifluoroacetátu  $7\beta$ -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-7 $\alpha$ -methoxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny nebo jeho farmaceuticky použitelné soli, vyznačující se tím, že se na difenylmethylester  $7\beta$ -[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-7 $\alpha$ -methoxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny působí trifluoroctovou kyselinou, načež se popřípadě získaná sloučenina převede na farmaceuticky použitelnou sůl.

6. Způsob podle bodu 1 k výrobě derivátů  $7\beta$ -aminothiazolylacetamido-3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I, v němž  $R_3$  znamená vodík, A znamená methylenovou skupinu nebo aminoskupinu, hydroxyskupinu, sulfoskupinu, oxoskupinu, hydroxyiminoskupinu nebo methoxyiminoskupinu substituovanou methylenovou skupinu a  $R_2$  znamená vodík nebo karboxylovou skupinu esterifikující alkylový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku, adamantylový zbytek, fenylmethylový zbytek, přičemž fenyl je představován jedním nebo dvěma popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem nebo nitroskupinou substituovanými fenylovými 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, ftalidy-

lový zbytek nebo 1-ethyl-oxycarbonyloxyethyl-ový zbytek, a solí takových sloučenin, vyznačující se tím, že se ze sloučeniny obecného vzorce I<sup>o</sup>, v němž  $R_1$  znamená acylovou skupinu až s 18 atomy uhlíku, mono-, di- nebo trifenylmethylovou skupinu nebo organickou silylovou nebo stannylovou skupinu a  $R_2$ , A a  $R_3$  mají významy uvedené pod vzorcem I, odštěpí skupina  $R_1$  a nahradí se vodíkem, načež se popřípadě v získané sloučenině vzorce I převede zbytek  $R_2$  nebo A na jiný zbytek  $R_2$  nebo A, nebo/a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na sůl nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se na  $7\beta$ -[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu působí thiomocovinou a N,N'-dimethylacetamidem a získaná  $7\beta$ -[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina se izoluje nebo se převede na farmaceuticky použitelnou sůl, zejména na sodnou sůl.

8. Způsob podle bodu 1 k výrobě derivátů  $7\beta$ -aminothiazolylacetamido-3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I, v němž  $R_3$  znamená vodík, A znamená methylenovou skupinu nebo aminoskupinu, hydroxyskupinu, sulfoskupinu, oxoskupinu, hydroxyiminoskupinu nebo methoxyiminoskupinu 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 je fenyl představován jedním nebo dvěma popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem nebo nitroskupinou substituovanými fenylovými zbytky, popřípadě halogenem substituovanou benzoylmethylovou skupinu, polyhalogenfenylovou skupinu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a halogenem substituovanou silylovou nebo stannylovou skupinu, alkanoyloxymethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, aminoalkanoyloxymethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkanoylkarbonyloxymethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-alkoxykarbonyloxyethyl-ovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylthiomethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkanoylamino-methylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, přičemž nižší alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována halogenem, benzoylamino-methylovou skupinu, ftalidylovou skupinu, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, 2-aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly, nebo 2-aminocykloalkylovou skupinu se 3 až

8 atomů uhlíku v cykloalkylové skupině, přičemž aminoskupina je substituována dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenovou skupinou s 2 až 8 atomy uhlíku, která popřípadě obsahuje oxaskupinu, a solí takových sloučenin, vyznačující se tím, že se ze sloučeniny obecného vzorce I<sup>o</sup>, v němž R<sub>1</sub> znamená acylovou skupinu až s 18 atomy uhlíku, mono-, di- nebo trifenylmethylovou skupinu nebo organickou silylovou nebo stannylovou skupinu, a R<sub>2</sub>, A a R<sub>3</sub> mají významy uvedené pod vzorcem I, odštěpí tato skupina R<sub>1</sub> a nahradí se vodíkem, načež se popřípadě v získané sloučenině vzorce I převede zbytek R<sub>2</sub> nebo A na jiný zbytek R<sub>2</sub> nebo A, nebo/a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na sůl nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.,

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se

tím, že se na difenylmethylester 7β-[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny působí trifluoroctovou kyselinou a získaná 7β-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina se izoluje nebo se převede na farmaceuticky použitelnou sůl, zejména na sodnou sůl.

10. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se na pivaloyloxymethylester 7β-[2-(2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny působí trifluoroctovou kyselinou a získaný pivaloyloxymethylester 7β-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny se izoluje nebo se převede na farmaceuticky použitelnou sůl.