

(11) Patent numeris: **3871**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 501/34,**
A61K 31/545

(21) Paraiškos numeris: **IP1503**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 06 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 04 25**

(72) Išradėjas:

Elisabeth Defossa, DE
Gerd Fischer, DE
Joachim-Heiner Jendralla, DE
Rudolf Lattrell, DE
Theodor Wollmann, DE
Dieter Isert, DE

(73) Patent savininkas:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D-65926 Frankfurt am Main, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

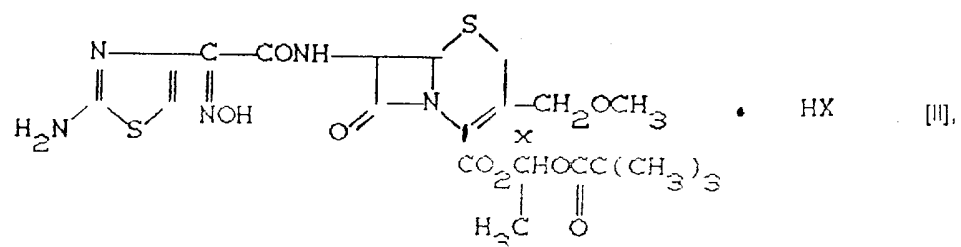
(54) Pavadinimas:

3-Cefem-4-karboksirūgšties diastereomeriškai grynų 1-/2,2-dimetilpropioniloksi/- etilo esterių kristalinės adityvinės druskos, jų gavimo būdas, farmacinės kompozicijos ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

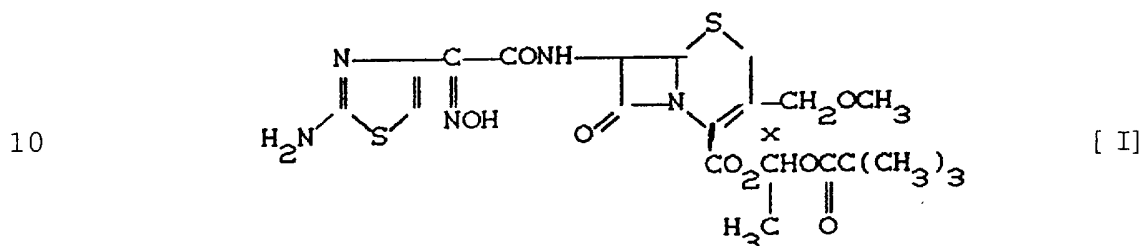
Išradimas skirtas efektyvioms prieš bakterines infekcijas 3-cefem-4-karboksirūgšties 1-/2,2-dimetilpropioniloksi/-etilo esterio abiejų diastereomerų rūgščių prijungimo kristalinėms druskoms, kurių bendra formulė II:

LT 3871 B



kurioje X yra fiziologiškai tinkamas vienbazės arba daugiabazės neorganinės arba organinės rūgšties anijonas, $\delta=\text{N}-\text{OH}$ grupė yra sin-padėtyje, farmacinėms kompozicijoms, kurios turi tokius cefemo darinius, cefemo darinių gavimo būdai, taip pat cefemo darinių panaudojimui kovai su bakterinėmis infekcijomis.

Išradimas skirtas kristalinėms, žarnyne rezorbuojamoms
7-(2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-oksiimino-acetamido)-3-
metoksimetil-3-cefem-4-karboksirūgšties 1-(2,2-dimetil-
propioniloksi)etilo esterio diastereomerų druskoms
5 (I formulė)



15 ir jų gavimo būdui.

VFR paraiškoje patentui P 38 04 841 (Europos patentas
A-O-329 008) aprašomi 7-(2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-
oksiimino-acetamido)-3-metoksimetil-3-cefem-4-karboksi-
rūgšties esteriai. Iš jų ypač įdomus I formulės este-
20 ris, kadangi jis įvairių rūšių gyvūnų žarnynuose gerai
rezorbuojamas ir po rezorbcijos autogeninių fermentų
vėl greitai ir pilnai suskaldomas iki antibiotiškai
aktyvaus cefalosporino, turinčio laisvą karboksilo gru-
pę.
25

VFR paraiškoje patentui P 39 19 259 (Europos patentas
A-O-402 806) aprašomas stechiometrinės I formulės este-
rio ir sulforūgščių kristalinės druskos, kurios, būda-
30 mos labai stabilios, turi daugiau privalumų, negu I for-
mulės laisvos bazės.

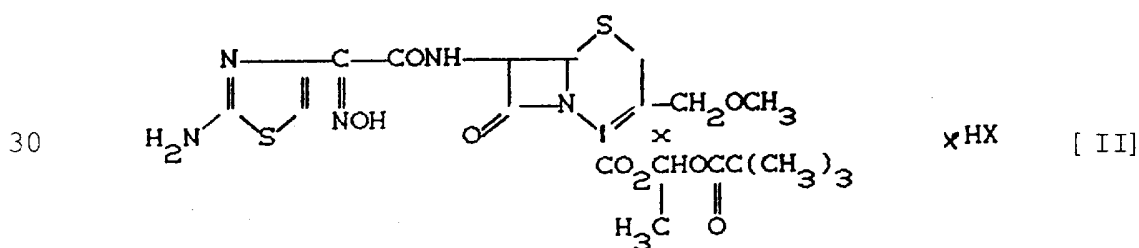
I formulės esteris turi asimetrinį anglies atomą este-
rio etilo grupės 1-oje padėtyje. VFR paraiškoje pa-
35 tentui P 39 19 259 aprašytos druskos yra diastereomerų
mišiniai.

Panašūs diastereomerų mišiniai yra ir cefotiam-heksetilo, cefuroksim-aksetilo, cefpodoksim-proksetilo ir DVE 28271 atveju.

- 5 Ankstesnių bandymų duomenimis, tiriant tokio pobūdžio cefemo esterių žarnyno rezorbcijos mechanizmą, esterinės etilo grupės stereochemija 1 padėtyje neturi jokios įtakos žarnyno rezorbcijai. Cefotiam-heksetilo diastereomerų atveju tai eksperimentiškai nustatė
- 10 [T. Nishimuro ir kt., The Journal of Antibiotic Vol. XI (1987), 81-90].

Todėl buvo labai netikėta, kai paaiškėjo, kad I formulės išskirstytų diastereomerų druskų rezorbcija žarnyne labai skiriasi, t.y. geriau rezorbuojamas diastereomeras pasižymi stipresniu biopajėgumu negu diastereomerų mišinys, kuris aprašytas VFR paraiškoje patentui P 39 19 259.

- 20 Todėl šio išradimo objektas yra II formulės diastereometriškai grynos druskos, kurių C=N-OH grupė yra sinpadėtyje. Iš abiejų diastereomerų su [1S] konfigūracija esterinėje grupėje tinkamesnis yra mažiau poliarinis, pasižymintis stipresniu biopajėgumu, diastereomeras.
- 25



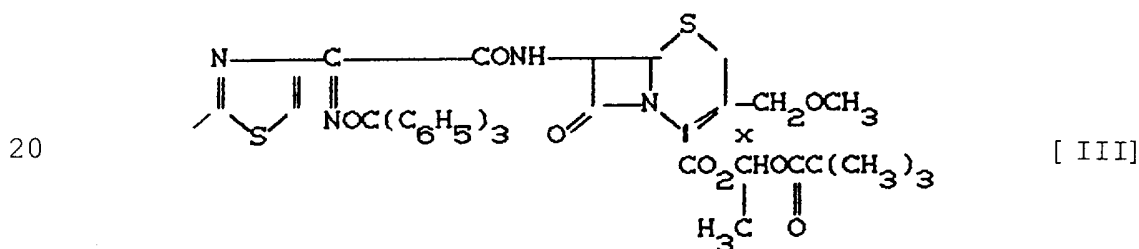
- 35 Bendroje formulėje II HX yra vienbazė arba daugiabazė rūgštis, kur X gali būti neorganinis arba organinis fiziologiškai tinkamas anionas.

Neorganinės rūgštys atveju HX yra, pavyzdžiui, stochiometrinis HCl, HBr, HJ, HBF, HNO₃, HClO₄, H₂SO₄ arba H₃PO₄ kiekis. Organinės rūgštys atveju HX yra alifatinės arba aromatinės sulfonrūgštys. Išskirtinos yra neorganinės rūgštys HCl, HBr, ir H₂SO₄, taip pat organinės rūgštys - metansulfonrūgštis, etansulfonrūgštis, benzen-sulfonrūgštis, p-toluensulfonrūgštis ir 4-etilbensulfonrūgštis. Ypatingai išskirtinos yra benzensulfonrūgštis, p-toluensulfonrūgštis ir 4-etilbensulfonrūgštis.

10

Išradimo objektas taip pat yra II formulės diastereomerinių junginių gavimo būdai, kurie skiriasi tuo, kad

15 1) gaunamas II formulės junginys:



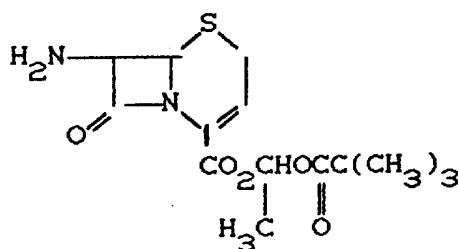
25 chromatografiškai atskiriami diastereomerai, atskeliamos tritilinės grupės ir gaunami rūgščių prijungimo produktai, arba

30 2) iš II formulės diastereomerų mišinio kristalizacija sodrinant išskiriamas mažiau poliarinis diastereomeras arba

3) gaunamas IV formulės tarpinis junginys išskirstytų diastereomerų pavidalu:

35

5



[IV]

10 ir jie paverčiami II formulės išskirstytais diastereomerais.

Reikalingas pagal 1 metodą III formulės diastereomerų
mišinio gavimas aprašytas VFR paraiškoje patentui
15 P 38 04 841.

Diastereomerai išskirstomi chromatografuojant per silikagelį, tirpikliais naudojant tolueną ir etilacetatą. Tolueneo ir etilo acetato santykis gali kisti plačiose
20 ribose nuo 3:1 iki 20:1, geriausia sritis - nuo 10:1 iki 15:1. Vienai išskirstomo mišinio daliai išskirstyti naudojama 20-80 dalių silikagelio, optimaliausia - 30-50 dalių.

25 Tokiu būdu gauti švarūs III formulės diastereomerai paverčiami II formulės druskomis, naudojant metodus, kurie jau aprašyti VFR patentuose P 38 04 841 ir P 39 19 259 diastereomerų mišiniams.

30 Mažiau poliarinis II formulės diastereomeras gaunamas pagal 2 metodą, kristalinant diastereomerų mišinius iš organinių tirpiklių.

Iprastinėmis kristalizacijos sąlygomis medžiaga tirpiklyje tirpinama, kaitinant iki užvirimo. I ir II formulių junginiai šiomis sąlygomis suskyla. Tačiau druskas galima perkristalinti pagal žemiau aprašytą metodą.

Diastereomerų mišinio viena dalis iš pradžių ištirpinama 1-5 organinio tirpiklio dalyse, geriau 1-2 dalyse, pavyzdžiui, dimetilformamide ar dimetilacetamide. Gautas tirpalas lašinamas į 5-50 kartų didesni organinio tirpiklio (pavyzdžiui, alkoholio, esterio, eterio, ketono, nitrilo) turi kaip, pavyzdžiui, į metanolį, etanolį, n-propanolį, izopropanolį, n-butanolį, tretbutanolį, etilacetatą, butilacetatą, acetoną, dietilo eterį, diizopropilo eterį ir acetonitrilą. Tikslinga naudoti 10-20 kartų didesni n-propanolio, izopropanolio ir n-butanolio turi.

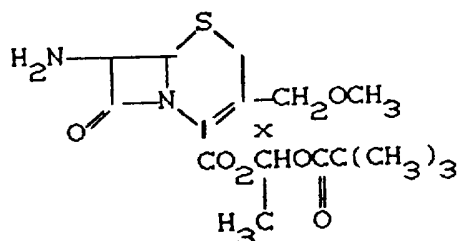
Sulašinimo trukmė gali būti nuo 10 min. iki 2 val., tikslingiausia nuo 30 min. iki 1 val. Pilnai kristalizacijai dar maišoma 1-18 val., geriausia 3-6 val. Temperatūrą reikia palaikyti 0-40°C, geriausia 20-25°C.

Gautos druskos išskiriamos įprastiniais laboratoriniais metodais, pavyzdžiui, filtracija, ir aukštame vakuume (<1 Tor), džiovinimui naudojant, pavyzdžiui, fosforo pentoksida, pašalinami tirpiklių pėdsakai.

Aukščiau aprašytą procesą panaudojus keletą kartų, gaunamas grynas II formulės diastereomeras (HX = p-toluen-sulforūgštis), pasižymintis aukšta rezorbcija žarnyne.

Pagal 3 metodą gaunamas IV formulės junginys diastereomerų mišinio pavidalu aprašytas VFR patente P 38 04 841.

Diastereomerus galima išskirstyti, kristalinant V formulės druskas:



•HY

[V]

V formulės HY yra vienbazė arba daugiabazė rūgštis, o Y gali būti neorganinis arba organinis anijonas.

Neorganinės rūgštys atveju HY gali būti, pavyzdžiui, HCl, HBr, HJ, HNO₃, HClO₄, HSCN, H₂SO₄ arba H₃PO₄. Organinių rūgščių atveju HY gali būti alifatinės arba aromatinės sulforūgštys, karboksirūgštys ir fosfonio rūgštys. Pavyzdžiui, galima naudoti šias organines rūgštis: Benzensulforūgštį, p-toluensulforūgštį, 4-
10 etilbensulforūgštį, 4-chlorbensulforūgštį, 4-brombensulforūgštį, 2-mezitilensulforūgštį, 4-difenilsulforūgštį, naftalen-1,5-disulforūgštį, metansulforūgštį, etansulforūgštį, dodecilsulforūgštį, kamforsulforūgštį, oksalo rūgštį.

15

Pirmenybę galima teikti šiems rūgštiniais komponentams: HCl, HBr, benzensulforūgščiai, p-toluensulforūgščiai, 4-etilbensulforūgščiai ir 4-difenilsulforūgščiai.

20 V formulės druska gaunama, sumaišant IV formulės diastereomerų mišinio ir rūgštinio HY komponento tirpalus. Organiniais tirpikliais naudojami, pavyzdžiui, esteriai ir eteriai, alkoholiai, ketonai, angliavandeniliai, nitrilai ir halogeniniai angliavandeniliai ir jų mišiniai. Pirmenybė teiktina, pavyzdžiui, benzenui, to-
25 luenui, etilacetatui, butilacetatui, metanoliui, etanolui, n-propanoliui, izopropanoliui, tret-butanoliui, diizopropilo eteriui, acetonitrilui, dichlormetanui, acetoniui ir jų mišiniams.

30

Neorganinių rūgščių atveju, jeigu organinis tirpiklis tirpsta vandenyje, tirpikliu gali būti naudojamas ir vanduo. HCl ir HBr tirpalai organiniuose tirpikliuose gaunami, pavyzdžiui, leidžiant vandenilio chloridą, arba vandenilio bromidą, arba taip pat iš acetal-
35 halogenidų, fosforhalogenidų bei fosforoksihalogenidų ir alkoholio (halogenas = Cl, Br).

Vieno iš diastereomerų išeigai padidinti yra svarbus IV formulės ir rūgštinio komponento santykiš. Diastereomerų mišinio vienam ekvivalentui naudojama 0,2-2,0, tikslingiausia 0,3-1,0 rūgštinio komponento ekvivalentas.

Rūgštinis komponentas pridedamas kambario temperatūroje. Pilnam nusodinimui, priklausomai nuo rūgštinio komponento ir tirpiklio, papildomai maišoma dar iki 10 valandų. Esant reikalui, pilnam nusodinimui šaldoma nuo kambario temperatūros iki -78°C .

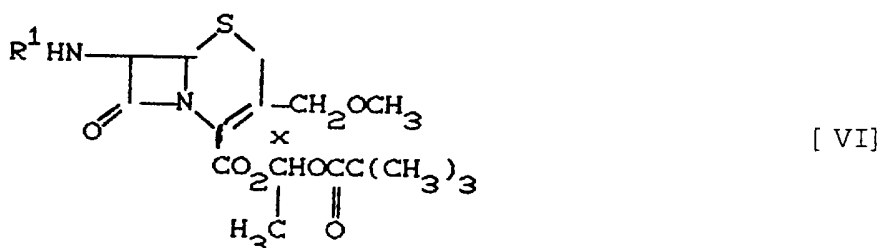
Gautas druskas nufiltravus, esant reikalui, jos valomos kristalinant. Tam tikslui naudojami aukščiau aprašyti tirpikliai ir jų mišiniai. Optimalaus tirpiklio pasirinkimas priklauso nuo naudojamo rūgštinio komponento. Pavyzdžiui p-toluensulfonrūgšties druskai tinka metanolis, etanolis, n-propanolis ir izopropanolis.

Metodas skiriasi tuo, kad IV formulės diastereomerų nusodinimas vykdomas dviem viena po kitos einančiomis dalinėmis stadijomis. Pavyzdžiui, apjungiant IV formulės diastereomerų mišinio tirpalą su rūgštinio HY komponento tirpalu, iš pradžių nusodinamas ir atskiriamas filtruojant mažiau tirpus V formulės diastereomeras, o po filtracijos iš tirpalo nusodinamas daugiau tirpus V formulės diastereomeras. Vykdamt paeiliui dalines stadijas, rūgštinis komponentas HY gali būti vienodas arba skirtingas, be to skirtingi rūgštiniai HY komponentai gali būti pridedami bet kokia tvarka. Pavyzdžiui, kai rūgštinis HY komponentas pasirinktas teisingai, iš pradžių galima nusodinti labiau poliarinį IV formulės diastereomerą arba labiau nepoliarinį diastereomerą blogiau tirpios druskos pavidalu.

Parinkus rūgštinį komponentą, abu V formulės diastereomeras galima gauti grynu pavidalu. Pavyzdžiui, nau-

dojant vandenilio chloridą arba vandenilio bromidą, gaunamas labiau poliarinis diastereomeras, o panaudojus benzensulforūgštį, 4-etilbensensulforūgštį, bifenilsulforūgštį arba p-toluensulforūgštį, gaunamas mažiau poliarinis diastereomeras.

Panašiai IV formulės diastereomerų mišinius galima gauti iš VI formulės junginių.



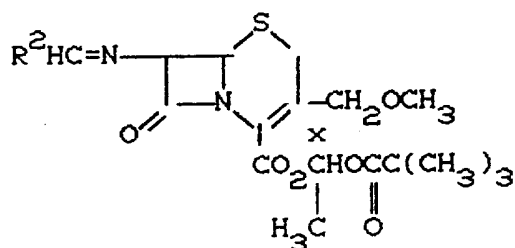
Šioje formulėje grupė R^1 yra peptidų chemijoje įprasta amino grupės apsauginė grupė, pavyzdžiui formilo, tret-butoksikarbonilo, fenoksiacetilo, fenilacetilo, aliloksikarbonilo, benziloksikarbonilo ir 4-nitrobenziloksikarbonilo grupė.

Apsauginių grupių atskėlimas vyksta žinomais būdais. Pvz., formilo grupę ir tret-butiloksikarbonilo grupę galima atskelti rūgšties pagalba. Fenoksiacetilo grupę ir fenilacetilo grupę galima atskelti fosforo pentachlorido pagalba arba fermento penicilinacilazės pagalba. Esant aliloksikarbonilo grupei, atskėlimas vykdomas $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$. Benziloksikarbonilo grupę ir 4-nitrobenziloksikarbonilo grupę galima pašalinti hidrolitiškai.

Atskeliant fenoksiacetilo grupę arba fenilacetilo grupę fosforo pentachlorido pagalba esant nenutrūkstamam procesui, gaunamas didesnis kiekis labiau poliarinio diastereomero hidrochlorido; apdorojant dalyvauja nepaša-

linti mišrūs fosforo rūgšties esteriai - chloranhidridai, kurie lėtai išskiria vandenilio chloridą.

Iš VI formulės junginių galima gauti diastereometriškai grynus V formulės junginius tuo būdu, kad iš pradžių atskiriami diastereomerai ir po to atskeliama apsauginė grupė. Diastereomerus galima atskirti kristalinant arba chromatografiškai, be to, sąlygos pasirenkamos priklausomai nuo apsauginės R^1 grupės. Pavyzdžiui, jeigu R^1 yra fenoksiacetilo grupė, tai diastereomerus galima išskirti chromatografuojant per silikagelį, panaudojant organinių tirpiklių mišinį.



[VII]

Kita alternatyva IV formulės gryniems diastereomerams gauti išplaukia iš VII formulės Šifo bazių, kur R^2 yra fenilo arba naftilo liekana, kurioje gali būti (C_1-C_4) -alkilas, fenilas, metoksigrupė, halogenas (pavyzdžiui, fluoras, bromas, chloras, jodas) arba nitrogrupė, kaip pakaitai.

VII formulės Šifo bazių diastereomerų mišinys išskirtomas arba chromatografuojant per silikagelį, arba frakcinės kristalizacijos metodu. Grižtamas Šifo suskaldymas iki IV formulės grynų diastereomerų vykdomas žinomais metodais, pavyzdžiui, panaudojant rūgštinę hidrolizę arba Girard-T-reagentą.

Iš V formulės diastereomeriškai grynų druskų žinomais metodais gaunamos IV formulės diastereomerinės bazės ir

paverčiamos į II formulės diastereomerines druskas, kaip aprašyta VFR patentuose P 38 04 841 ir P 39 19 259.

5 Šio išradimo svarba yra ta, kad II formulės mažiau poliarinis diastereomeras yra labiau rezorbuojamas žarnyne. Tai iliustruoja 1 lentelėje pateikti p-toluen-sulforūgšties druskos duomenys.

1 lentelė

10

Diastereomerų sudėtis	rastas kiekis (4 bandymų vidutinė reikšmė)
1 pavyzdžio 1 diastereomeras	67,7 %
1 pavyzdžio 2 diastereomeras	19,7 %
diastereomerų mišinys (santykis 1:1)	39,2 %

15 1 Lentelėje pateikiama rastas (0,24 val.) 7-(2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-oksiimino-acetamido)-3-metoksimetil-3-cefem-4-karboksirūgšties kiekis šunų šlapime (n=4), peroraliai įvedus 1-(2,2-dimemetil-propioniloksi)-etilo esterio 7-(2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-oksiimino-acetamido)-3-metoksimetil-3-cefem-4-karboksirūgšties p-toluensulfonata (dozė: 10 mg/kg, skaičiuojant pagal biologiškai aktyvią antibakterinę medžiagą).

20 Biologiškai aktyvios medžiagos kiekis šlapime nustatomas mikrobiologiškai difuzijos ant agaro testo pagalba, panaudojant Mueller - Hinton agarą (su 10 % avies kraujo) ir Streptococcus pyogenes A 77 kaip test-mikroorganizmą.

25

Išradime siūlomi II formulės junginiai peroraliai įvedami įprastų farmacinių kompozicijų formoje, pavyzdžiui, kapsulėmis, tabletėmis, milteliais, sirupais arba suspensijomis. Dozė priklauso nuo paciento amžiaus, simptomų ir kūno svorio, taip pat nuo gydymo trukmės. Tačiau kaip taisyklė, ji sudaro maždaug nuo 0,1 g iki 5 g per dieną, geriausia maždaug 0,2 g - 3 g per dieną.

30

Tikslingiausiai junginiai įvedami išskirstytomis dozėmis, pavyzdžiui, 2-4 kartus per dieną, tad vienkartinė dozė gali sudaryti, pavyzdžiui 50-500 mg biologiškai aktyvios medžiagos.

5

Oralinės kompozicijos gali turėti įprastus nešiklius ir (arba) skiediklius. Pavyzdžiui, kapsulėms arba tabletėms, panaudojami rišikliai, pavyzdžiui, želatina, sorbitolis, polivinilpirolidonas arba karboksimetilceliuliozė, skiedikliai, pvz., laktozė, cukrus, krakmolai, kalcio fosfatas arba polietilenglikolis, sutepančios medžiagos, pavyzdžiui, talkas arba magnio stearatas. Skystoms kompozicijoms, pavyzdžiui, vandeninėms arba aliejinėms suspensijoms, tinka sirupai arba įprastinės žinomos sudėties formos.

15

Pateikti pavyzdžiai iliustruoja pagal išradimą I formulės junginių 7-(2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-oksiimino-acetamido)-3-metoksi-metil-3-cefem-4-karboksirūgšties 1,1-(2,2-dimetilpropioniloksi)-etilo esterių diastereomeriškai gryną druskų gavimą, plačiau paaiškina išradimą, tačiau jie neapriboja jo apimtys.

20

1 pavyzdys

25

Paruošiamoji stadija

2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-tritiloksiimino-actorūgšties chloranhidridas (tritil=trifenilmetilas)

30

Į 42,0 g (54 mmol) 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-tritiloksiiminoacto rūgšties trietilamonio druskos 400 ml bevandenio metileno chlorido tirpalą - 70°C temperatūroje per 30 min sulašinama 11,4 g (55 mmol) fosforo pentachlorido, ištirpinto 200 ml bevandenio metileno chlorido, palaikant reakcijos mišinio temperatūrą ne aukščiau -50°C. Palaikius 60 min -70°C temperatūroje,

35

tirpiklis nugarinamas vakuume (vonios temperatūra ne-
turi viršyti 30°C). Po to trumpai džiovinama giliame
vakuume. Tokiu būdu gautas nevalytas produktas tirpi-
namas 100 ml bevandenio metileno chlorido ir naudojamas
5 acilininimui.

1 Stadija

10 **3-metoksimetil-7-(2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-
tritoloksi iminoacetamido)-3-cefem-4-karboninės rūgš-
ties 1-(2,2-dimetilpropioniloksi)-etilo esteris**

I 14,0 g (57 mmol) 7-amino-3-metoksimetil-3-cefem-4-
karboksirūgšties 160 ml bevandenio metileno chlorido
15 suspensiją 0°C temperatūroje lėtai pridedama 9,5 ml
(64 mmol) DBV ir maišoma dar 30 min 0°C temperatūroje.
Po to pridedama 20,8 g (81 mmol) 2,2-dimetilpropiono
rūgšties 1-jodetilo esterio, maišoma dar 30 min 0°C
temperatūroje ir paliekama sušilti iki kambario tem-
20 peratūros 30 min laikotarpyje. Vėl atšaldžius iki 0°C,
sulašinamas grynas 2(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-
tritoloksiiminoacto rūgšties chloranhidridas (apy-
tikriai 54 mmol), ištirpintas 100 ml metileno chlorido
ir dar maišoma 2 val 0°C temperatūroje. Reakcijos mi-
šinys koncentruojamas vakuume. Liekana tirpinama etil-
25 acetate, tirpalas kelis kartus perplaunamas 5 % natrio
tiosulfato tirpalu, po to sočiu natrio bikarbonato
tirpalu ir sočiu natrio chlorido tirpalu. Organinė fazė
džiovinama natrio sulfatu ir sausai nugarinama vakuume.
30 Produktas valomas, chromatografuojant per silikagelį
(35-70μm) (kolonėlė: 50 cm x 8,5 cm, toluolas/etil-
acetatas = 5/1). Išeiga: 36,5 (66 %). Diastereomerų
santykis 1/1.

2 Stadija**Diastereomerų chromatografinis atskyrimas**

5 17 g diastereomerų mišinio chromatografuojama per sili-
kagelį (35 - 70 μm , kolonėlė: 46 x 7,5 cm), panaudojant
tolueno/etilacetato mišinį (15/1), ištekėjimo greitis -
50 ml/min. Sukoncentravus vakuume, gaunama 6,0 g ne-
poliarinio 1 diastereomero ir 4,5 g poliarinio 2 di-
10 astereomero.

1 Diastereomeras

R_f (toluenas : etilacetatas 5 : 1) = 0,48

15

^1H - BMR (DMSO - d_6 , 270 MHz): δ = 1,15 (singletas, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,50 (dubletas 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 3,20 (sing-
letas, 3H, OCH_3), 3,57 (AB-sistema, 2H, SCH_2), 4,5 (sing-
letas, 2H, CH_2O), 5,25 (dubletas, 1H, H-6), 5,89 (dvi-
20 gubas dubletas, 1H, H-7), 6,59 (singletas, 1H, tia-
zolas-H), 6,89 (kvadrupletas, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 7,12-7,37
(multipletas, 3 OH, aromatiniai H), 8,75 (singletas 1H,
NH), 9,90 (dubletas, 1H, amido NH).

25 **2 Diastereomeras**

R_f (toluenas : etilacetatas 5 : 1) = 0,40

^1H - BMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 1,22 (singletas, 9H,
30 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,56 (dubletas, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 3,30 (sing-
letas, 3H, OCH_3), 3,39 (AB sistema, 2H, SCH_2), 4,27
(singletas, 2H, CH_2O), 5,05 (dubletas, 1H, H-6), 6,04
(dvigubas dubletas, 1H, H-7), 6,41 (singletas, 1H,
tiazolas-H), 6,75 (singletas, 1H, NH), 7,04 (kvadrup-
35 letas, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 7,10 - 7,44 (multipletas, 30H,
aromatiniai H).

3 Stadija

7-(2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-oksiiminoacetamido)-3-
metoksimetil-3-cefem-4-karboksirūgšties 1-(2,2-dimetil-
5 propioniloksi)-etilo esteris

1 Diastereomeras

6,0 g (5,9 mmol) 1 diastereomero iš 2 stadijos tirpalas
10 15-je ml skruzdžių rūgšties lašinant sumaišomas su 3 ml
vandens. Maišoma 90 min kambario temperatūroje, po to -
30 min 0°C temperatūroje. Išsikristalinęs trifenilkar-
binolis nufiltruojamas ir perplaunamas nedideliu kiekiu
praskiestos vandeniu skruzdžių rūgšties (1/5). Filt-
15 ratai sumaišomi, pridedama 60 ml etilacetato ir 30 ml
vandens ir šaldant ledų vonioje su 2 N natrio šarmo
tirpalu nustatoma pH reikšmė 3,0. Organinis sluoksnis
atskiriamas, plaunamas 2 kartus po 50 ml vandens ir vėl
sumaišomas su 50 ml vandens. Pridedama 40 % natrio
20 šarmo tirpalo iki pH = 6,5 (tirpalo temperatūra neturi
viršyti 10°C). Organinis sluoksnis atskiriamas, plau-
nama sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas natrio
sulfatu ir koncentruojamas vakuume, iki ketvirtadalio
pradinio tūrio. Tokiu būdu gautas tirpalas sulašinamas
25 į 150 ml diizopropilo eterio. Maišoma 60 min prie
kambario temperatūros, produktas nusiurbiamas, perplau-
namas diizopropilo eteriu, 18 val džiovinamas ore, po
to vakuume virš fosforo pentoksido. Išeiga: 1,7 g (54 %).

30 ¹H - BMR (DMSO - d₆, 270 MHz): δ = 1,15 (singletas, (9H,
C(CH₃)₃), 1,48 (dubletas, 3H, OCH(CH₃)O, 3,20 (sing-
letas, 3H, OCH₃), 3,55 (AB - sistema, 2H, SCH₂), 4,13
(singletas, 2H, CH₂O), 5,21 (dubletas, 1H, H-6), 5,85
(dvigubas dubletas, 1H, H-7), 6,65 (singletas, 1H,
35 tiazolas-H), 6,87 (kvadrupletas, 1H, OCH(CH₃)O), 7,11
(singletas, 2H, NH₂), 9,47 (dubletas, 1H, amido NH),
11,28 (singletas, 1H, NOH).

2 Diastereomeras

Tokiu pat būdu apdorojama 4,5 g (44 mmol) 2 diastereomero, gauto 2 stadijoje. Išeiga: 1,7 g (71 %).

5

^1H - BMR (DMSO - d_6 , 270 MHz): δ = 1,16 (singletas, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,49 (dubletas, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 3,20 (singletas, 3H, OCH_3), 3,55 (AB sistema, 2H, SCH_2), 4,12 (singletas, 2H, CH_2O), 5,19 (dubletas, 1H, H-6), 5,82 (dvi-
gubas dubletas, 1H, H-7), 6,66 singletas, 1H, tiazolas-H),
6,93 (kvadrupletas, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 7,10 (singletas,
2H, NH_2), 9,45 (dubletas, 1H, amido NH), 11,29 (sing-
letas, 1H, NOH).

15

4 Stadija

**7-(2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-oksiiminoacetamido)-3-
metoksimetil-3-cefem-4-karboksirūgšties 1-(2,2-dimetil-
propioniloksi)-etilo esterio p-toluensulfonatas**

20

1 Diastereomeras

1 g (1,85 mmol) 1 diastereomero iš 3 stadijos su-
spensija 35-uose ml n-propanolio sumaišoma su 383 mg
(2,0 mmol) p-toluensulfonrūgšties monohidrato 1 ml
n-propanolio. Kieta medžiaga ištirpsta, ir po kelių min
pradedama kristalintis druska. Dar 1 val maišoma kambario
temperatūroje, po to produktas nufiltruojamas ir plau-
namas 5 ml n-propanolio ir 10 ml diizopropilo eterio.
18 val džiovinama ore, po to - giliame vakuume virš
kalcio chlorido ir parafino. Išeiga: 1,09 g (83 %).

30

$(\alpha)_D^{20} = +48,8$ ($c = 1$, metanolis). Lyd. temp. $>200^\circ\text{C}$
(skylą).

35

^1H - BMR (DMSO - d_6 , 270 MHz): δ = 1,15 (singletas, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,48 (dubletas, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 2,29 (single-

tas, 3H, arilas-CH₃), 3,20 (singletas, 3H, OCH), 3,59 (AB - sistema, 2H, SCH₂), 4,14 (singletas, 2H, CH₂O), 5,24 (dubletas, 1H, H-6), 5,85 (dvigubas dubletas, 1H, H-7), 6,82 singletas, 1H, tiazolas-H), 6,87 (kvadrupletas, 1H, OCH(CH₃)O, 7,08-7,15 ir 7,45-7,52 (2 x multipletas, 2 x 2H, aromatiniai H), 8,0-8,8 (išplitęs, 3H, NH), 9,67 (dubletas, 1H, amido NH), 12,04 (singletas, 1H, NOH).

10 2 Diastereomeras

Iš 1,6 g (2,5 mmol) 2 diastereomero, gauto 3 stadijoje, kristalinant iš 15 ml n-propanolio, gaunama p-toluen-sulforūgšties druska. Išeiga: 1,4 g (66 %) (α)_D²⁰ = +12,7 (c = 1, metanolis). Lyd. temp. > 200°C (skyla).

¹H - BMR (DMSO - d₆, 270 MHz): δ = 1,17 (singletas, 9H, C(CH₃)₃), 1,49 (dubletas, 3H, OCH(CH₃)O), 2,29 (singletas, 3H, aril-CH₃), 3,21 (singletas, 3H, OCH₃), 3,57 (AB-sistema, 2H, SCH₂), 4,13 (singletas, 2H, CH₂O), 5,22 (dubletas, 1H, H-6), 5,82 (dvigubas dubletas, 1H, H-7), 6,85 (singletas, 1H, tiazolas-H), 6,94 (kvadrupletas, 1H, OCH(CH₃)O, 7,08-7,16 ir 7,45-7,52 (2 x multipletas, 2 x 2H, aromatiniai H), 8,4-8,9 (išplitęs, 3H, NH₃), 9,68 (dubletas, 1H, amido NH), 12,12 (singletas, 1H, NOH).

2 Pavyzdys

30 **7-(2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-oksiiminoacetamido)-3-metoksimetil-3-cefem-4-karboksirūgšties 1-(2,2-dimetilpropioniloksi)-etilo esterio p-toluensulfonatas** (1 diastereomeras

35 50 g (70 mmol) 7-(2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-oksiiminoacetamido)-3-metoksimetil-3-cefem-4-karboksirūgšties 1-(2,2-dimetilpropioniloksi)etilo esterio p-to-

luensulfonato (1 diastereomeras/2 diastereomeras = 63/37) lėtai šildant ištirpinama 65 ml dimetilacetamido. Tirpalas sulašinamas per 1 val į 450 ml n-propanolio. Pilnai kristalizacijai pasiekti dar 4 val maišoma kambario temperatūroje, produktas nufiltruojamas, praplau-
5 namas paeiliui n-propanoliu ir diizopropilo eteriu ir džiovinamas iš pradžių ore, po to vakuume virš fosforo pentoksido. Išeiga: 29,5 g (59 %); 1 diastereomeras/2 diastereomeras = 79/21.

10

Esant reikalui, po trijų perkristalinimų iš 65 ml dimetilacetamido ir 450 ml-propanolio gaunama 8 g (25 %) 1 diastereomero daugiau kaip 97 % grynumo.

15

Spektriniai duomenys atitinka 1 diastereomero, gauto pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. Diastereomerų santykis nustatomas aukšto slėgimo skystinės chromatografijos pagalba (Lichrospher 60, RP - select B, 125x4 mm, metanolis/vanduo = 5/6 su 0,12 % amonio dihidrofosfato, pH = 2,3, ištekėjimo greitis: 1 ml/min, detekcija prie
20 A = 228 nm, sulaikymo laikai: 1 diastereomeras: 14,6 min
2 diastereomeras: 11,7 min).

3 Pavyzdys

25

1 Stadija

3-metoksimetil-7-fenoksiacetamido-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druska

30

Natrio druska gaunama iš karboksirūgšties (Fujimoto ir kt., J. Antibiotic XL /1987/ 370-84).

35

50,3 g (133 mmol) karboksirūgšties ir 11,7 g (140 mmol) natrio hidroksikarbonato maišoma su 900 ml vandens. Nufiltravus ir išdžiovinus, šaldant gaunama natrio druska. Išeiga: 47,8 g (67 %).

^1H - BMR (D_2O , 270 MHz): δ = 3,28 (singletas, 3H, OCH_3), 3,42 (AB - sistema, 2H, SCH_2), 4,16 (AB - sistema, 2H, CH_2O) 4,72 (AB - sistema, 2H, OCH_2CO), 5,12 (dubletas, 1H, H-6), 5,67 (dubletas, 1H, H-7), 6,98-7,12 ir 7,32-7,42 (2 x multipletas, 5H, aromatiniai H).

2 Stadija

3-metoksimetil-7-fenoksiacetamido-3-cefem-4-karboksirūgšties 1-(2,2-dimetilpropioniloksi)eilo esteris

42,8 g (107 mmol) 3-metoksimetil-7-fenoksiacetamido-3-cefem-4-karboksirūgšties natrio druskos, ištirpintos 430 ml bevandenio dimetilformamido sumaišoma su 25,7 g (100 mmol) 2,2-dimetilpropiono rūgšties 1-jodetilo esterio. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje dar 1 val, po to išpilamas į mišinį iš 2,5 l vandens ir 1,5 l etilacetato. Vandeninis sluoksnis dar kartą ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinami magnio sulfatu ir nugarinami vakuume. Išeiga: 50,3 g (98 %); 1 diastereomeras/2 diastereomeras = 50/50.

3 Stadija

Chromatografinis diastereomerų atskyrimas

3 stadijoje gautas diastereomerų mišinys atskiriamas vidutinio slėgimo chromatografijos pagalba (silikagelis: 35-70 μm , 1 g medžiagos 40 g silikagelio, toluenas/etilacetatas/diizopropilo eteris = 120/15/6).

1 Diastereomeras

^1H - BMR ($\text{DMSO} - d_6$, 270 MHz): δ = 1,14 (singletas, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,48 (dubletas, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 3,21 (sing-

letas, 3H, OCH₃), 3,59 (AB-sistema, 2H, SCH₂), 4,14 (singletas, 2H, CH₂O), 4,52 (dubletas, 2H, OCH₂CO), 5,18 (dubletas, 1H, H-6), 5,78 (dvigubas dubletas, 1H, H-7), 6,87 (kvadrupletas, 1H, OCH(CH₃)O, 6,9-7,0 ir 7,25-7,32 (2 x multiplotas, 5H, aromatiniai H), 9,13 (dubletas, 1H, amido NH).

2 Diastereomeras

¹H - BMR (DMSO - d₆, 270 MHz): δ = 1,17 (singletas, 9H, C(CH₃)₃), 1,49 (dubletas, 3H, OCH(CH₃)O), 3,22 (singletas, 3H, OCH₃), 3,60 (AB-sistema, 2H, SCH₂), 4,13 (singletas, 2H, CH₂O), 4,52 (dubletas, 2H, OCH₂CO), 5,18 (dubletas, 1H, H-6), 5,75 (dvigubas dubletas, 1H, H-7), 6,90-6,99 (multiplotas, 4H, aromatiniai H ir OCH(CH₃)O), 7,20-7,32 (multiplotas, 2H, aromatiniai H), 9,12 (dubletas, 1H, amido NH).

4 Stadija

20

7-amino-3-metoksimetil-3-cefem-4-karboksirūgštis 1-(2,2-dimetilpropioniloksi)-etilo esteris

1 Diastereomero p-toluensulfonatas

25

Tirpalas iš 3,93 g (7,8 mmol) 3 stadijos 1 diastereomero ir 1,07 ml (8,45 mmol) N,N-dimetilanilino 39 ml bevandenio metileno chlorido -40°C temperatūroje sulašinamas į 1,94 g (9,32 mmol) fosforo pentachlorido 32 ml bevandenio metileno chlorido tirpalą, išlaikant tirpalo temperatūrą ne aukščiau -25°C. Paliekama stovėti 2 val, kol temperatūra pakyla iki -10°C, po to iš karto pridedama 19,4 ml izobutanolio. Po 10 min reakcijos tirpalas išpilamas į 250 ml sotaus natrio hidroksikarbonato tirpalo ir 250 ml etilacetato mišinį ir kaip galima greičiau atskiriamas organinis sluoksnis. Vandeninis sluoksnis dar kartą ekstrahuojamas etil-

acetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinami magnio sulfatu ir nugarinami vakuume. Liekana tirpinama 5 ml etilacetato ir sumaišoma su 1,47 g (7,47 mmol) p-toluensulfonogės ties monohidrato tirpalu 10-je ml etilacetato. Produktas filtruojamas, plaunamas etilacetatu ir džiovinamas virš fosforo pentoksido vakuume. Išeiga: 2,57 g (61 %).

¹H - BMR (DMSO - d₆, 270 MHz): δ = 1,15 (singletas, 9H, C(CH₃)₃), 1,48 (dubletas, 3H, OCH(CH₃)O), 2,29 (singletas, 3H, arilas-CH₃), 3,23 (singletas, 3H, OCH₃), 3,69 (AB - sistema, 2H, SCH₂), 4,16 singletas, 2H, CH₂O), 5,24 ir 5,28 (2 x dubletas, 2 x 1H, H-6 ir H-7), 6,89 (kvadrupletas, 1H, OCH(CH₃)O), 7,12 (dubletas, 2H, aromatiniai H), 7,49 (dubletas, 2H, aromatiniai H), 8,88 (singletas, 2H, NH₂).

2 Diastereomeras hidrochloridas

Iš 506 mg (1 mmol) 2 stadijos 2 diastereomero pagal aukščiau aprašytą metodiką atskeliama fenoksiacetilo grupė. 2 Diastereomeras kristalinasi iš etilacetato hidrochlorido pavidalu. Išeiga: 223 mg (55 %).

¹H - BMR (DMSO - d₆, 270 MHz): δ = 1,17 (singletas, 9H, C(CH₃)₃), 1,49 (dubletas, 3H, OCH(CH₃)O), 3,24 (singletas, 3H, OCH₃), 3,63 (AB-sistema, 2H, SCH₂), 4,20 (singletas, 2H, CH₂O), 5,21 (dvigubas dubletas, 2 x 1H, H-6, ir H-7), 6,93 (kvadrupletas, 1H, OCH(CH₃)O), 9,18 (singletas, 2H, NH₂).

5 Stadija

3-metoksimetil-7-(2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-tritoloksiiminoacetamido-3-cefem-4-karboksirūgšties 1-(2,2-dimetilpropioniloksi)-etilo esteris (1 diastereomeras)

1,5 g (2,75 mmol) 4 stadijos 1 diastereohero tozilatą suspenduojama 100 ml etilacetato ir 30 ml vandens. Intensyviai maišant 0°C temperatūroje sočiu natrio bikarbonato tirpalu nustatomas pH = 6,5. Organinis sluoksnis pradžioje plaunamas 30 ml vandens, po to - sočiu natrio chlorido tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu ir sausai nugarinamas vakuume. Išeiga: 1,03 g (98 %).

Pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką 1,81 g (2,3 mmol) 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-tritiloksiiminoacto rūgšties trietilamonio druskos paverčiama į rūgšties chloranhidridą.

Į 880 mg (2,3 mmol) esterio tirpalą 10 ml bevandenio metileno chlorido -5°C temperatūroje lašinamas rūgšties chloranhidridas 8 ml bevandenio metileno chlorido. Po 2 val išskiriama kaip aprašyta 1 pavyzdyje. Gautas produktas chromatografuojamas, panaudojant tolueno ir etilacetato (5/1) mišinį, ir gaunamas diastereomeriškai grynas produktas. Išeiga: 2,38 g (99 %).

Spektriniai duomenys sutampa su 1 pavyzdžio 1 diastereohero duomenimis. Tolesni keitimai atliekami ten aprašytais būdais.

4 Pavyzdys

7-amino-3-metoksimetil-3-cefem-4-karboninės rūgšties 1-(2,2-dimetilpropioniloksi)-etilo esteris, 1 diastereohero tozilas ir 2 diastereohero hidrochloridas

Pagal 3 pavyzdžio 4 stadijos aprašymą fenoksiacetilo grupės atskėlimas, atliekamas panaudojant 3,03 g (6 mmol) 3-metoksimetil-7-fenoksiacetamido-3-cefem-4-karboksirūgšties 1-(2,2-dimetilpropioniloksi)etilo esterio (1 diastereomeras/2 diastereomeras = 52/48). Išdžiovinti organiniai sluoksniai koncentruojami iki 10 ml tūrio. At-

šaldžius iki 0°C temperatūros, hidrochlorido pavidalu išsodinamas ir nufiltruojamas 2 diastereomeras. (Išei-
ga: 759 mg = 31 %). Motininis tirpalas sumaišomas su
1,13 g (5,9 mmol) p-toluensulforūgšties monohidrato
5 tirpalu 5 ml etilo acetato. Išsikristalinusios p-to-
luensulforūgšties druskos nuosėdos nufiltruojamos,
plaunamos nedideliu etilo acetato kiekiu ir džiovinamos
virš fosforo pentoksido vakuume. Išei- ga: 667 mg (23 %).

10 Pagal aukšto slėgio skystinės chromatografijos duomenis
1 diastereomero kiekis sudaro daugiau kaip 97 % (aukšto
slėgio skystinė chromatografija: Lichrospher 100 RP -
18,5 μm, 125 x 4 mm, ištekėjimo greitis 1 ml/min,
detektavimas prie A - 254 nm, vanduo/metanolis - 52/48
15 su 0,1 % amonio acetato, sulaikymo laikas: 1 diaste-
reomero = 12,1 min, 2 diastereomero = 11,8 min).

Tarpiniai produktai paverčiami galutiniais pagal aukš-
čiau aprašytuose pavyzdžiuose pateiktas metodikas.

20

5 Pavyzdys

**7-amino-3-metoksimetil-3-cefem-4-karboninės rūgšties 1-
(2,2-dimetilpropooniloksi)-etilo esteris, 1 diastereo-
25 mero p-toluensulfonatas**

Suspensija iš 4,88 g (20 mmol) 7-amino-3-metoksimetil-
3-cefem-4-karboksirūgšties 200 ml bevandenio metileno
chlorido 0°C temperatūroje sumaišoma su 3,12 ml (21 mmol)
30 DBV. Į šiek tiek drumstą gelsvą tirpalą pridedama 4,99 g
(24 mmol) 2,2-dimetilpropiono rūgšties 1-brometilo este-
rio ir maišoma kambario temperatūroje 3 val. Reakcijos
tirpalas išpilamas į 600 ml sotaus natrio hidrokar-
bonato ir 800 ml metileno chlorido mišinį. Organinis
35 sluoksnis plaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu,
džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas vakuume. Gau-
tas produktas (9,3 g) tirpinamas 15 ml etilacetato ir

sumaišomas su 1,9 g (10 mmol) p-toluensulfonrūgšties monohidrato tirpalu 10 ml etilacetato. Išsiskyrusios produkto nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos diizopropilo eteriu, džiovinamos vakuume. Išeiga: 3,95 (36 %);
5 1 diastereomeras/2 diastereomeras = 85/15.

Perkristalinant druską iš n-propanolio gaunamas grynas 1 diastereomeras, kuris toliau perdirbamas pagal aprašytas metodikas.

10

6 Pavyzdys

7-amino-3-metoksimetil-3-cefem-4-karboninės rūgšties 1-(2,2-dimetilpropioniloksi)-etilo esteris, 1 diastereo-
15 **mero tozilas ir 2 diastereohero hidrochloridas**

Pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 4,88 g (20 mmol) 7-amino-3-metoksimetil-3-cefem-4-karboksirūgšties gaunamas nevalytas produktas. Gauta tokiu būdu alyva tirpinama 20 ml etilo acetato ir sumaišoma su 0,65 ml (9,2 mmol) tik ką pagaminto acetilo chlorido tirpalo ir 1,07 ml (18,4 mmol) etanolio 5-se ml etilo acetato. Šaldant ledų vonioje, išsiskyrusios hidrochlorido nuosėdos filtruojamos, plaunamas etilo acetatu ir džiovinamos. Išeiga: 2,57 g (32 %), 1 diastereomeras/2 diastereomeras 2 = 22/78.

20

25

Filtratas sumaišomas su 1,75 g (9,2 mmol) p-toluen-sulfonrūgšties monohidrato tirpalo 8 ml etilacetato, išsiskyrusios nuosėdos filtruojamos. Išeiga: 1,15 g (16 %), 1 diastereomeras/2 diastereomeras = 97/3.

30

Spektriniai duomenys sutampa su 3 pavyzdyje gauto produkto duomenimis.

35

7 Pavyzdys

1 Stadija

- 5 **3-metoksimetil-7-((nafti-2-il)metilidenamino)-3-cefem-4-karboninės rūgšties 1-(2,2-dimetilpropioniloksi)-etilo esteris**

10 Pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2,44 g (10 mmol) 7-amino-3-metoksimetil-3-cefem-4-karboksirūgšties gautas nevalytas esteris. Gauta tokiu būdu alyva tirpinama 30 ml bevandenio metileno chlorido ir sumaišoma su 1,56 g (10 mmol) naftalen-2-karbaldehido tirpalu 40 ml tolueno. Išlaikius 3 val kambario temperatūroje, 15 praskiedžiama 40 ml tolueno ir plaunama 3 kartus po 30 ml vandens. Tirpalas džiovinamas magnio sulfatu ir sausai koncentruojamas vakuume.

2 Stadija

20

Diastereomerų chromatografinis atskyrimas

1 stadijos nevalytas produktas chromatografuojamas per 500 g silikagelio (pH = 7,5). Tam tikslui prekybinis 25 silikagelis (35 - 70 μ m) suspenduojamas vandenyje ir maišomas su praskiestu natrio šarmo tirpalu iki pastovaus pH = 7,5. Silikagelis nufiltruojamas, plaunamas metanoliu, džiovinamas 110°C temperatūroje, esant 20 torų slėgiui. Tolueno/etilacetato 20/1 mišiniu pradžioje išeliuojama 1,7 g (33 %) 1 diastereomero, po to 30 1,65 g (32 %) 2 diastereomero. 1 Diastereomeras bespalvių adatų pavidalu kristalinasi iš metanolio; lyd. temp. 110°C.

1 Diastereomeras

^1H - BMR (CDCl_3 270 MHz): δ = 1,22 (singletas, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,58 (dubletas, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 3,22 (singletas, 3H, OCH_3), 3,57 (singletas, 2H, SCH_2), 4,31 (AB-sistema, 2H, CH_2O), 5,21 (dubletas, 1H, H-6), 5,50 (dvigubas dubletas, 1H, H-7), 6,99 (kvadrupletas, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 7,52 (mc, 2H, aromatiniai H), 7,88 (mc, 3H, aromatiniai H), 8,03 (mc, 3H, aromatiniai H), 8,78 (dubletas, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

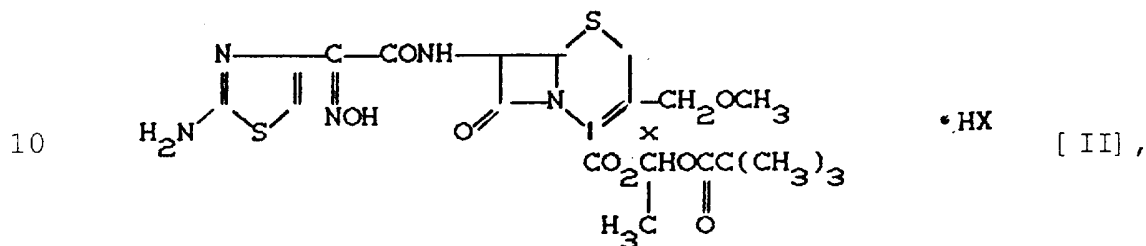
2 Diastereomeras

^1H - BMR (CDCl_3 270 MHz): δ = 1,22 (singletas, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,58 (dubletas, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 3,32 (singletas, 3H, OCH_3), 3,52 (singletas, 2H, SCH_2), 4,26 (AB-sistema, 2H, CH_2O), 5,26 (dubletas, 1H, H-6), 5,49 (dvigubas dubletas, 1H, H-7), 7,02 (kvadrupletas, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 7,51 (mc, 2H, aromatiniai H), 7,84 (mc, 3H, aromatiniai H), 8,02 (mc, 3H, aromatiniai H), 8,75 (dubletas, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

Šifo bazių skaldymas iki grynų 7-amino-3-metoksimetil-3-cefem-4-karboksirūgšties 1-/2,2-dimetilpropioniloksi/-etilo esterio diastereomerų atliekamas naudojant Girard T-reagentą pagal literatūroje aprašytas metodikas, (pavyzdžiui, Kamachi ir kt., The Journal of Antibiotics XI, I/II (1988), 1602 - 1616).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 3-cefem-4-karboksirūgšties 1-/2,2-dimetilpropionil-
oksi/-etilo esterio abiejų diastereomerų rūgščių pri-
jungimo kristalinės druskos bendros formulės II:



- 15 kurioje X yra fiziologiškai tinkamos vienbazės arba
daugiabazės neorganinės arba organinės rūgšties anijonas,
o grupė =N-OH yra sin-padėtyje.

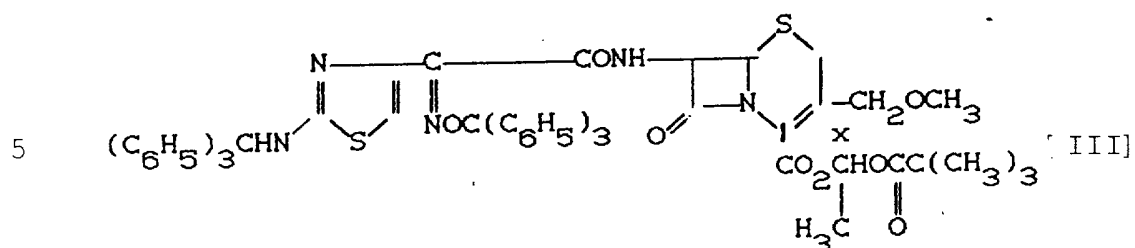
2. 3-cefem-4-karboksirūgšties 1-(2,2-dimetilpropionil-
oksi)-etilo esterio abiejų diastereomerų rūgščių pri-
jungimo kristalinė druska bendros formulės II pagal
1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad (x)
pažymėtas C atomas yra (1S) konfigūracijos.

- 25 3. 3-cefem-4-karboksirūgšties 1-/2,2-dimetilpropionil-
oksi/-etilo esterio abiejų diastereoizomerų rūgščių
prijungimo kristalinė druska bendros formulės II pagal
1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad HX
yra benzensulforūgštis, p-toluensulforūgštis arba 4-
30 etilbensensulforūgštis.

4. Bendros formulės II diastereomerinių junginių pagal
1-3 punktus gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad

35

- a) gauna III formulės junginį

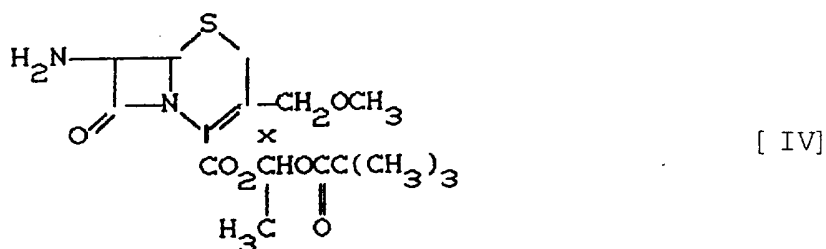


10 diastereomerus atskiria chromatografiškai, atskelia tri-
tilo grupės, gauna rūgšties prijungimo produktus arba

b) iš II formulės diastereomerų mišinio kristalizacijos
būdu gauna mažiau poliarinio diastereohero didesnę kie-
15 kį arba

c) gauna IV formulės tarpinį junginį atskirtų diaste-
reomerų pavidalu:

20



25

ir paverčia į II formulės atskirtus diastereomerus.

30 5. Farmacinės kompozicijos, efektyvios prieš bakterines
infekcijas, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos
turi kaip aktyvų ingredientą bendros formulės II 3-
cefem-4-karboksirūgšties 1-/2,2-dimetilpropioniloksi/-
etilo esterio abiejų diastereomerų rūgščių prijungimo
35 kristalines druskas pagal 1-3 punktus ir įprastų ne-
šiklių ir skiediklių.

6. Farmacinių kompozicijų, efektyvių prieš bakterines infekcijas, pagal 5 punktą gavimo būdas, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad bendros formulės II 3-cefem-4-karboksirūgšties 1-/2,2-dimetilpropioniloksi/-etilo esterio abiejų diastereomerų rūgšties prijungimo kristalinę druską, kartu su įprastais nešikliais arba skiedikliais paverčia tinkama vartoti vaisto forma.
7. II formulės abiejų diastereomerų rūgščių prijungimo kristalinės druskos pagal 1-3 punktus, skirtos panaudoti kovai su bakterinėmis infekcijomis.