



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244146

(11) (12)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 205/08//
A 61 K 31/40

(22) Přihlášeno 06 02 81
(21) PV 9615-84
(32) (31)(33) Právo přednosti od 07 02 80
(119 276) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 08 85

(45) Vydáno 15 07 87

(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

SYKES RICHARD BROOK, BELLE MEAD, NEW JERSEY; PARKER WILLIAM LAWRENCE;
CIMARUSTI CHRISTOPHER MICHAEL, PENNINGTON, NEW JERSEY;
KOSTER WILLIAM HENRY, RINGOES, NEW JERSEY; SIUSARGENT WILLIAM ALLEN,
BELLE MEAD, NEW JERSEY; FRITZ ALAN WILLIAM, KENDALL PARK,
NEW JERSEY; FLOYD DAVID MACK, PENNINGTON, NEW JERSEY (Sp. st. s.)
E. R. SQUIBB & SONS, INC., PRINCETON, NEW JERSEY (Sp. st. s.)

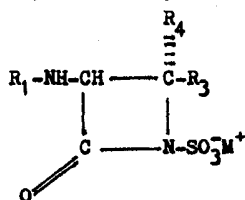
(54) Způsob výroby β -laktamových antibiotik

1

Vynález se týká nové třídy beta-laktamových antibiotik, způsobu jejich výroby použití jako antibakteriálních činidel. Bylo zjištěno, že beta-laktamové jádro je možno biologicky aktivovat substituentem tvořeným zbytkem soli sulfonové kyseliny, navázaný na dusíkový atom jádra.

Beta-laktamy nesoucí v poloze 1 substituent tvořený zbytkem soli sulfonové kyseliny (včetně "vnitřních solí") a scyloaminový substituent v poloze 3, vykazují účinnost proti gramnegativním a grampozitivním bakteriím.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin odpovídajících obecnému vzorci I



(I)

ve kterém

R_1 znamená atom vodíku nebo níže definovanou scylovou skupinu,
 R_3 a R_4 které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy vodík, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo fenyllovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty

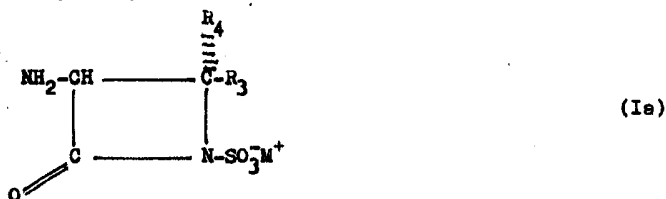
nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující aminoskupinu, atomy halogenů, hydroxyskupinu, trifluormetylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jeden ze symbolů R_3 a R_4 znamená vodík a druhý představuje alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-alkenylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku, 1-alkinylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku, 2-fenyletenylovou nebo 2-fenyletinylovou skupinu a

M^+ znamená vodík nebo kationt soli zbytku sulfonové kyseliny.

Tyto významy mají výše uvedené obecné symboly v celém následujícím textu.

Kromě shora uvedených beta-laktamů obsahujících v poloze 1 substituent tvořený zbytkem soli sulfonové kyseliny a v poloze 3 acylaminosubstituent, zahrnuje vynález tedy rovněž beta-laktamy obsahující v poloze 1 substituent tvořený zbytkem soli sulfonové kyseliny (včetně "vnitřních solí") a v poloze 3 aminový substituent.

Výhodné sloučeniny tohoto typu odpovídají obecnému vzorci Ia



Tyto sloučeniny jsou meziprodukty použitelnými pro přípravu odpovídajících 3-acylaminoderivátů.

Výraz "acylové skupiny" ve významu symbolu R_1 zahrnuje všechny organické zbytky odvozené od organické kyseliny (tj. od karboxylové kyseliny) odštěpením hydroxylové skupiny. Určité acylové skupiny jsou pochopitelně výhodné, rozsah vynálezu se však nikterak neomezuje pouze na tyto výhodné skupiny. Jako příklady acylových skupin se uvádějí acylové skupiny, které byly doposud používány k acylaci beta-laktamových antibiotik, včetně 6-aminopenicilánové kyseliny a jejích derivátů a 7-aminocefalosporánové kyseliny a jejích derivátů - viz například Cephalosporins and Penicillins [ed. Flynn, Academic Press (1972)], DOS č. 2 716 677 zveřejněný 10. října 1978, belgický patentový spis č. 867 994 zveřejněný 11. prosince 1978, americký patentový spis č. 4 152 432 vydaný 1. května 1979, americký patentový spis č. 3 971 778 vydaný 27. července 1976, americký patentový spis č. 4 172 199 vydaný 23. října 1979 a britský patentový spis zveřejněný 27. března 1974. Na části těchto prací, popisujících různé acylové skupiny, jsou v tomto textu uvedeny odkazy.

Jako vhodné acylové skupiny ve významu symbolu R_1 se uvádějí:

(a) alifatické skupiny vzorce

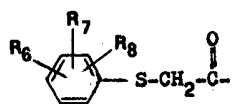
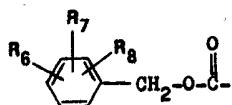
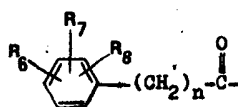


kde

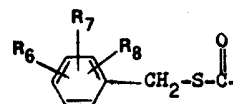
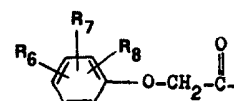
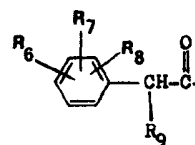
R_5

znamená alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkoxyskupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu, cyklohexadienylovou skupinu nebo alkylovou či alkenylovou skupinu substituovanou jedním nebo několika substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, merkeptoskupinu, alkyltioskupinu a kyanometyltioskupinu;

(b) karbocyklické aromatické skupiny odpovídající vzorcům



nebo



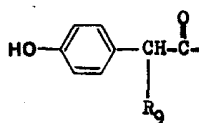
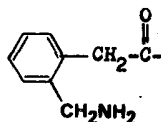
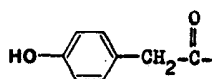
v nichž

n má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3,

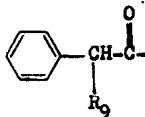
R_6, R_7 a R_8 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormetylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminometylovou skupinu a

R_9 znamená aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu ve formě soli, chráněnou karboxylovou skupinu, formyloxyskupinu, sulfoskupinu ve formě soli, sulfoaminoskupinu ve formě soli, azidoskupinu, atom halogenu, hydrazinoskupinu, alkylhydrazinoskupinu, fenyhydrazinoskupinu nebo [(alkyltio)tioxometyl tioskupinu.

Mezi výhodné karbocyklické aromatické acylové skupiny náležejí zbytky odpovídající vzorcům

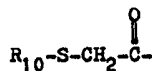
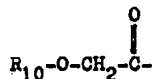
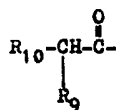
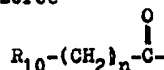


kde R_9 znamená s výhodou karboxylovou skupinu ve formě soli nebo sulfoskupinu ve formě soli, a

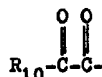


kde R_9 znamená s výhodou karboxylovou skupinu ve formě soli nebo sulfoskupinu ve formě soli:

(c) heteroaromatické skupiny vzorce



nebo



v nichž

n má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3,

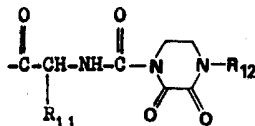
R_0 má shore uvedený význam s

R₁₀ představuje popřípadě substituovaný pěti-, šesti- nebo sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující 1, 2, 3 nebo 4 (s výhodou 1 nebo 2) atomy dusíku, kyslíku nebo/s síry.

Jako příklady heterocyklických kruhů se uvádějí kruh tienylový, furylový, pyrrolylový, pyridinylový, pyrazinylový, tiazolylový, morfolinylový, pyrimidinylový a tetrazolylový. Jako příklady substituentů lze uvést stomy halogenů, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kynoskupinu, trifluormetylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 stomy uhlíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 stomy uhlíku.

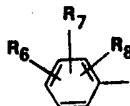
Mezi výhodné heteroaromatické acylové skupiny náležejí ty skupiny shora uvedených vzorců, v nichž R_{10} znamená 2-amino-4-tiazolylový zbytek, 2-amino-5-halogen-4-tiazolylový zbytek, 4-aminopyrimidin-2-yllový, 5-amino-1,2,4-tiadiazol-5-yllový, 2-tienylový nebo 2-furanylový zbytek;

(d) [(4-subst.-2,3-dioxo-1-piperazinyl)karbonyl]amino]arylacetylové skupiny obecného vzorce



ye kterém

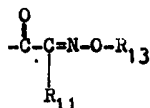
R₁ znamená aromatickou skupinu, včetně aromatických karbocyklických zbytků,
jako zbytků vzorce



R_{12} a heteroaromatických zbytků uvedených u definice významu symbolu R_{10} , a představuje alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo několika substituenty vybranými ze skupiny zahrnující stomy halogenů, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu a merkeptoskupinu, dále představuje erylmetylenaminoskupinu, tj. skupinu vzorce $-N=CH-R_{11}$, kde R_{11} má shora uvedený význam, arylkarbonylaminoskupinu, tj. skupinu vzorce $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_{11}$, kde R_{11} má shora uvedený význam, nebo alkylkarbonylaminoskupinu.

Mezi výhodné [(4-subst.-2,3-dioxo-1-piperaziny)karbonyl]amino]arylacetylové skupiny náleží ty, v nichž R_{12} znamená etylovou skupinu, fenylmetylenaminoskupinu nebo 2-furylmetylenaminoskupinu;

(e) (subst.oximino)arylacetylové skupiny obecného vzorce

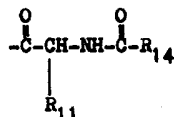


ve kterém

R_{11} má shora uvedený význam a
 R_{13} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkylaminokarbonylovou skupinu, erylaminokarbonylovou skupinu (tj. skupinu vzorce $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-R_{11}$, kde R_{11} má shora uvedený význam) nebo substituovanou alkylovou skupinu, která obsahuje jeden nebo několik substituentů vybraných ze skupiny zahrnující stomy halogenů, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, merkeptoskupinu, alkyltioloskupinu, aromatickou skupinu (jak je definována u významu symbolu R_{11}), karboxylovou skupinu (včetně jejích solí), amidoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, fenylmetoxykarbonylovou skupinu, difenylmetoxykarbonylovou skupinu, hydroxyalkoxyfosfínylové skupiny, dihydroxyfosfínylovou skupinu, hydroxy(fenylmetoxy)fosfínylovou skupinu a dialkoxyfosfínylové skupiny.

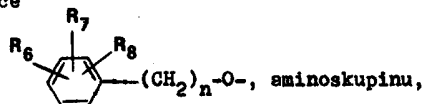
Výhodnými (subst.oximino)arylacetylovými skupinami jsou ty, v nichž R_{11} znamená 2-amino-4-tiazolylovou skupinu. Výhodné jsou rovněž ty skupiny, v nichž R_{13} představuje metylovou skupinu, etylovou skupinu, karboxymetylovou skupinu nebo 2-karboxyisopropylovou skupinu;

(f) (acylamino)arylacetylové skupiny obecného vzorce



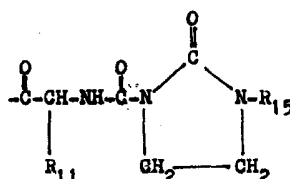
ve kterém

R_{11} má shora uvedený význam a
 R_{14} představuje zbytek vzorce



$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{C} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{||} \end{array} \text{C}_5\text{H}_4\text{N}, \quad \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \end{array} \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - \text{CH}_3, \\ \text{C}_6\text{H}_3\text{N}(\text{OH}) - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2 \end{array}$$


(g) [(1/3-subst.-2-oxo-1-imidazolidinyl/karboxyl)amino]arylacetylové skupiny obecného vzorce



R_{11} má shora uvedený význam a
 R_{15} představuje atom vodíku, alkylsulfonylovou skupinu, srylmetylenamínoskupinu
 (tj. skupinu $-N=CH-R_{11}$, kde R_{11} má shora uvedený význam), skupinu $-C(=O)-R_{16}$

Mezi výhodné [(3-subst.-2-oxo-1-imidazolidinyl)kerbonyl]amino]srylacetylové skupiny shora uvedeného obecného vzorce náleží ty, v nichž R_1 znamená fenylovou nebo 2-tienylovou skupinu. Výhodné jsou rovněž ty skupiny, v nichž R_{15} představuje atom vodíku, metylsulfonylovou skupinu, fenylmetylenaminoskupinu nebo 2-furylmetylenaminoskupinu.

Výrazy "cykloalkylové skupina" a "cykloalkenylové skupine" se míní cykloalkylové a cykloalkenylové skupiny obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku.

Výrazem "alkenylová skupina" se označují příslušné skupiny jak s přímým tak i rozvětveným řetězcem. Výhodné jsou ty skupiny, které obsahují 2 až 10 atomů uhlíku.

Výrezen "halogen" se miní fluor, chlor, brom a jod.

Použitým výrazem "kationt" se míní libovolný kladně nabitý atom nebo skupina atomů.

Substituent " $-\text{SO}_3\text{M}^+$ " na dusíkovém atomu beta-laktamů podle vynálezu zahrnuje všechny zbytky solí sulfonové kyseliny. Výhodné jsou pochopitelně farmaceuticky upotřebitelné soli, i když i jiné soli jsou užitečné k čištění produktů podle vynálezu nebo jako mezi-produkty pro přípravu farmaceuticky upotřebitelných solí. Kationtovou část zbytku soli sulfonové kyseliny podle vynálezu je možno získat z libovolné organické nebo anorganické báze. Tato kationtová část zahrnuje následující ionty, aniž se však na ně omezuje:

amonný iont, substituované amoniové ionty, jako alkylamoniové ionty (například tetra-n-butylamoniový iont, který je dále uváděn jako tetrabutylamoniový iont), ionty alkalických kovů, jako litie, sodíku a draslíku, ionty kovů alkalických zemin, jako vápníku a hořčíku, pyridiniový iont, dicyklohexylamoniový iont, hydrabaminiový iont, benzatiniový iont a N-metyl-D-glukaminiový iont.

Jak již bylo uvedeno výše, může symbol M^+ znamenat atom vodíku.

Jak bude popsáno níže, je možno beta-laktamy podle vynálezu připravit synteticky. Nealkoxylované, v poloze 4 nesubstituované beta-laktamy obecného vzorce I, tj. ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R_2 , R_3 a R_4 znamenají atomy vodíku, je možno připravit za použití 6-aminopenicilanové kyseliny nebo 6-acylaminopenicilanové kyseliny jako výchozí látky. Beta-laktamy obecného vzorce I, ve kterém R_2 představuje alkoxy skupinu, je možno připravit z odpovídajících nealkoxylovaných beta-laktamů. Některé ze sloučenin podle vynálezu je možno krystalovat nebo překrystalovat z rozpouštědel obsahujících vodu. V těchto případech mohou vznikat hydráty. Vynález zahrnuje jak stechiometrické hydráty, tak i sloučeniny obsahující různá množství vody, které mohou vznikat tekovými postupy, jako lyofilizací.

Beta-laktamy obsahující v poloze 1 substituent tvořený zbytkem soli sulfonové kyseliny a aminový nebo acylaminový substituent v poloze 3 obsahují alespoň jedno centrum chiralit, a to uhlíkový atom (v poloze 3 beta-laktamového jádra), na který je navázán aminový nebo acylaminový substituent. Vynález se týká těch výše popsaných beta-laktamů, v nichž stereochemie na centru chiralit v poloze 3 beta-laktamového jádra je stejná jako konfigurace na uhlíkovém atomu v poloze 6 přírodních penicilinů (například penicilinu G) a jako konfigurace na uhlíkovém atomu v poloze 7 přírodních cefamycinů (například cefamycinu C).

Pokud jde o výhodné beta-laktamy obecných vzorců I a Ia, byly jejich strukturální vzorce kresleny tak, aby ukazovaly stereochemii na centru chiralit v poloze 3. Vzhledem k nomenklaturní konvenci mají ty sloučeniny obecných vzorců I a Ia, v nichž R_2 znamená atom vodíku, konfiguraci S a ty sloučeniny obecných vzorců I a Ia, v nichž R_2 znamená alkoxy skupinu, konfiguraci R.

Do rozsahu vynálezu spadájí rovněž recemické směsi obsahující výše popsané beta-laktamy.

Beta-laktamy obsahující v poloze 1 substituent tvořený zbytkem soli sulfonové kyseliny a aminový nebo acylaminový substituent v poloze 3 beta-laktamového jádra vykazují účinnost proti široké paletě gramnegativních a grampozitivních organismů. Pokud jde o účinnost sloučenin podle vynálezu, hraje rozhodující roli substituent tvořený zbytkem soli sulfonové kyseliny. Zvlášť užitečnou účinnost vykazují ty sloučeniny, v nichž R_3 nebo R_4 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, zejména skupinu metylovou.

Sloučeniny podle vynálezu je možno používat k potírání bakteriálních infekcí (včetně infekcí močových cest a infekcí dýchacího ústrojí) u různých druhů savců, jako u domácích zvířat (například u psů, koček, krav, koní apod.) a u lidí.

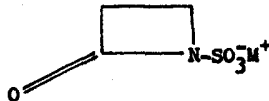
K potírání bakteriálních infekcí u savců je možno sloučeninu podle vynálezu aplikovat savi, vyžadujícímu toto ošetření, v množství zhruba od 1,4 mg/kg/den do 350 mg/kg/den, s výhodou zhruba od 14 mg/kg/den do 100 mg/kg/den. Všechny způsoby podávání, které byly doposud používány k tomu, aby se peniciliny a cefalosporiny dostaly k místu infekce, lze rovněž použít i pro novou třídu beta-laktamů podle vynálezu. Tyto aplikační metody zahrnují orální podání, intravenózní podání, intramuskulární podání a aplikaci čípků.

Beta-laktamů deriváty obecného vzorce I se obecně připravují zaváděním zbytku sulfonové kyseliny (sulfoskupiny $-SO_3^-$) na dusíkový atom v poloze 1 beta-laktamového jádra nebo jeho prekursoru s otevřeným řetězcem s následující cyklizací se vzniku beta-laktamového jádra. Tento posledně zmíněný postup je vlastním předmětem vynálezu. Tato sulfonační reakce se snadno uskuteční reakcí beta-laktamu nebo jeho výše zmíněného prekursoru s komplexem obsahujícím oxid siřový nebo s ekvivalentním sulfonačním činidlem, jako s chlórsulfonátem.

Nejobvykleji používanými komplexy obsahujícími oxid siřový jsou komplexy pyridin-oxid siřový, lutidin-oxid siřový, dimetylformamid-oxid siřový a pikolin-oxid siřový. Namísto použití předem připraveného komplexu je možno tento komplex připravit in situ, například za použití chlorsulfonyl-trimetylsilylesteru a pyridinu jako reakčních činidel. Alternativně je možno sulfonaci uskutečnit přes vhodný meziprodukt, jako například tak, že se dusíkový atom beta-laktamového jádra nejprve silyluje a silylovaná sloučenina se pak podrobí výměně silylového zbytku reakcí s trimetylsilylchlorsulfonátem nebo podobným činidlem. Jako příklady vhodných silylačních činidel se uvádějí monosilyltrifluoracetamid, trimetylsilylchlorid - triethylamin a bis(trimetylsilyl)trifluoracetamid.

Obecně se sulfonační reakce provádí v přítomnosti organického rozpouštědla, jako pyridinu, nebo směsi organických rozpouštědel, s výhodou směsi polárního rozpouštědla, jako dimetylformamidu, a halogenovaného uhlovodíku, jako dichlórmetanu.

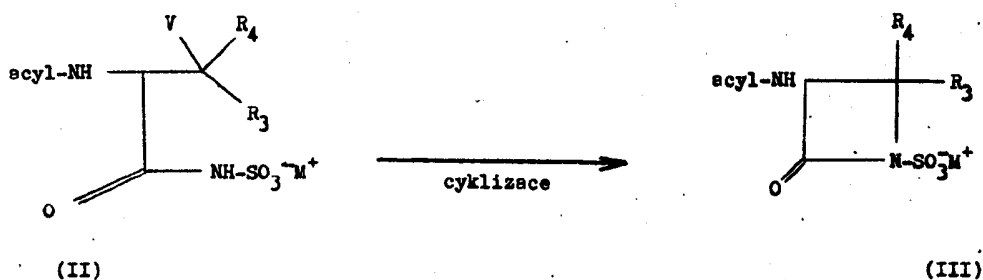
Produktem, který se primárně tvoří při sulfonační reakci, je sůl sulfonovaného beta-laktamu. Pokud se jako sulfonační komplex použije pyridin a oxid siřový, je primárně vznikajícím produktem pyridiniová sůl sulfonovaného beta-laktamu níže uvedeného vzorce, v němž M^+ znamená pyridiniový iont



Tyto komplexy je možno převést na jiné soli sulfonové kyseliny běžnými postupy, například pomocí iontoměničů, krystalizací nebo extrakcí iontových párů. Zvláště vhodná je konverze pyridiniové soli na draselnou sůl pomocí fosforečnanu draselného nebo etylhexanoátu draselného, na tetrabutylamoniovou sůl pomocí tetrabutylamoniumhydrogensulfátu, nebo na obojetný iont ($M^+ = \text{vodík}$) za použití kyseliny mravenčí.

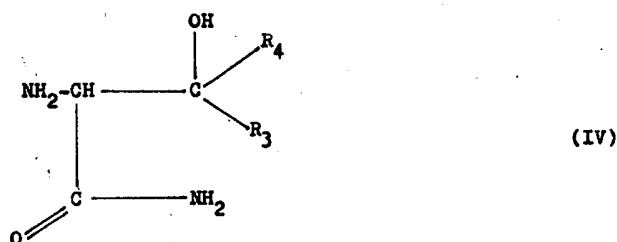
Je třeba zdůraznit, že sulfonační reakci sloužící k zavedení sulfoskupiny na dusíkový atom beta-laktamového jádra je možno, jak již bylo uvedeno výše, uskutečnit v různých stupních syntézy, včetně zavádění před vznikem beta-laktamového jádra, přičemž tento postup se provádí dále popsaným způsobem. Sulfonační reakce se provádí v přítomnosti rozpouštědel popsaných výše, obvykle při teplotě místnosti. V případě přítomnosti aminové funkce se s výhodou pracuje za chránění této aminové funkce.

Beta-laktamový kruh je možno vytvořit cyklizační reakcí, přičemž sulfonační reakci lze uskutečnit buď před touto cyklizací nebo až po ní. První z těchto případů, který je předmětem vynálezu, ilustruje následující reakční schéma:

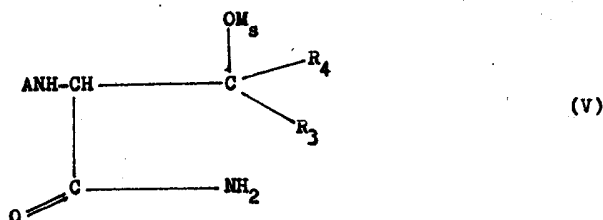


Acylovou skupinou při této reakci může rovněž být snadno odštěpitelná skupina, která působí jako chránič skupiny a jež po odštěpení poskytne produkt obsahující aminoskupinu.

Základním výchozím materiálem pro přípravu sloučenin obecného vzorce I je amid aminokyseliny, odpovídající obecnému vzorci IV



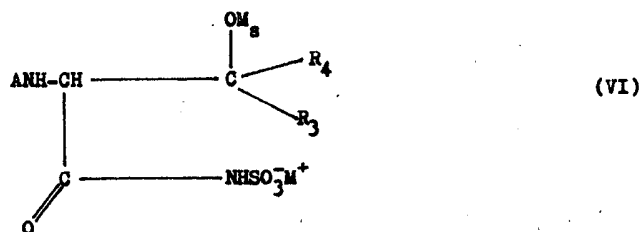
Chráničím aminoskupiny klasickou chránič skupinou, například benzyloxykarbonylovou skupinou, (označovanou dále symbolem Z) nebo terc.butoxykarbonylovou skupinou, a konverzí hydroxylové skupiny na odštěpitelnou skupinu V, jako na alkyl-, fenyl- nebo subst.fenyl-sulfonylovou skupinu (označovanou dále symbolem Ms) se získá sloučenina obecného vzorce V



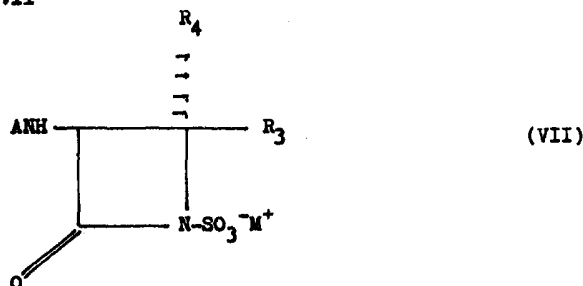
ve kterém

A představuje chránič skupinu, včetně skupiny acylové.

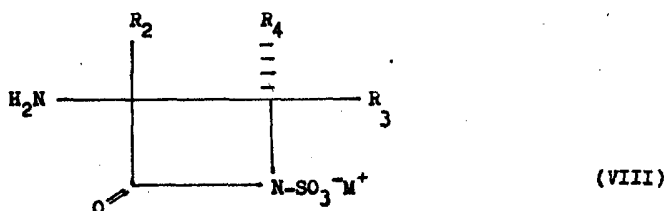
Sulfonací sloučeniny obecného vzorce V se získá sloučenina obecného vzorce VI



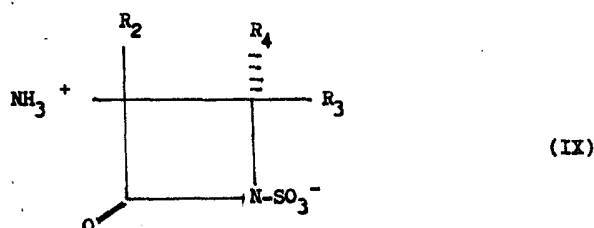
Sloučenina obecného vzorce VI se cyklizuje působením báze, například uhličitanu draselného. Reakce se s výhodou provádí ve směsi vody a organického rozpouštědla (například halogenovaného uhlovodíku, jako 1,2-dichlorethanu) za varu pod zpětným chladičem a vznikne při ní sloučenina obecného vzorce VII



Odstavením chránicí skupiny ze sulfonovaného azetidinu obecného vzorce VII, v němž A znamená chránicí skupinu, katalytickou hydrogenací se získá sloučenina obecného vzorce VIII



kterou je možno působením kyseliny, jako kyseliny mravenčí, převést na obojetný iont obecného vzorce IX



Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

(S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

A) L-terc.butoxykarbonylserinamid, mesylát

Částečná suspenze 16,2 g L-terc.butoxykarbonylserinamidu ve 250 ml metylenchloridu se ochladí na -10°C a přidá se k ní 10,4 ml triethylaminu. Během 15 minut se přikape 4,25 ml metansulfonylchloridu a po zahřátí na 0°C se přikape dalších 0,425 ml metansulfonylchloridu. Reakční směs se ještě 0,5 hodiny míchá při teplotě 0°C a pak se vylije do 1 litru ethylacetátu a přidá se 250 ml studeného roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se promyje dvakrát vždy 200 ml 1N kyseliny chlorovodíkové nasycené chloridem sodným, ethylacetátový roztok se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se na objem 100 ml. Vzniklá suspenze se zředí 300 ml dietyléteru a zfiltruje se, čímž se získá 10,73 g žádaného produktu. Zahuštěním matečných louhů a překrystalováním zbytku se získá dalších 1,67 g produktu o teplotě tání 105 až 107°C a optické rotaci $[\alpha]_D^{21} = +6,4^{\circ}$ ($c = 2$, metanol).

B) Mesylát L-tetra-n-butylemonium-terc.butoxykarbonylserin-sulfamátu

Postupem podle níže uvedeného příkladu 2B) se za použití L-terc.butoxykarbonylserin-smid-mesylátu namísto L-terc.butoxykarbonyltreoninamid-mesylátu získá sloučenina uvedená v názvu.

C) Tetra-n-butylemoniová sůl (S)-3-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá postupem podle níže uvedeného příkladu 2C) za použití mesylátu L-tetra-n-butylemonium-terc.butoxykarbonylserin-sulfamátu namísto mesylátu L-tetra-n-butylemonium-terc.butoxykarbonyltreonin-sulfamátu.

D) (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

3,06 tetra-n-butylemoniové soli (S)-3-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se rozpustí v 18 ml 97% kyseliny mražené, roztok se 4 hodiny míchá a pak se zředí metylenchloridem. Směs se zfiltruje a po promytí se zbytek na filtru vysuší. Získá se 0,52 g sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 208 až 210 °C.
 $[\alpha]_D^{21} = -39,9^\circ$ (c = 2, voda).

P ř í k l a d 2

(3S-trans)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

A) L-terc.butoxykarbonyltreoninamid-mesylát

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsaným v příkladu 1A) s tím rozdílem, že se namísto L-terc.butoxykarbonylserinamidu použije L-terc.butoxykarbonyltreoninamid. Produkt taje při 129 až 131 °C a má optickou rotaci $[\alpha]_D^{21} = +18,9^\circ$ (c = 10, metanol).

B) Mesylát L-tetra-n-butylemonium-terc.butoxykarbonyltreonin-sulfamátu

Roztok 17,8 ml 2-metylpyridinu v 90 ml metylenchloridu se ochladí na -50 °C a tekoucí rychlostí, aby teplota uvnitř reakční směsi nepřestoupila 5 °C, se k němu přikape 5,97 ml chlorsulfonové kyseliny. Výsledný roztok se 15 minut míchá a pak se k němu přidá roztok 8,9 g L-terc.butoxykarbonyltreoninamid-mesylátu ve 30 ml metylenchloridu. Výsledný roztok se 16 až 20 hodin míchá za varu pod zpětným chladičem, pak se vylíje do 500 ml 0,5M roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného a zředí se 120 ml metylenchloridu. Organická vrstva se oddělí a promyje se dalšími 100 ml roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného. Vodné fáze se spojí, přidá se k nim 10,2 g tetra-n-butylemonium-hydrogensulfátu a směs se extrahuje jednou 300 ml a dvakrát vždy 150 ml metylenchloridu. Organické extrakty se vysuší síranem sodným a zehustí se. Získá se 17,2 g pěnivé sloučeniny uvedené v názvu.

C) Tetra-n-butylemoniová sůl (3S-trans)-3-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

13,0 g hydrogenuhličitany draselného se rozpustí ve 320 ml vody, přidá se 220 ml 1,2-dichlorethanu a směs se zehřeje k varu pod zpětným chladičem. Přidá se roztok 20,0 g mesylátu L-tetra-n-butylemonium-terc.butoxykarbonyltreonin-sulfamátu ve 100 ml 1,2-dichlorethanu, reakční směs se 15 minut intenzivně míchá za varu pod zpětným chladičem, pak se vnese do dělicí nálevky a spodní organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dalšími 200 ml metylenchloridu, organické fáze se spojí a po vysušení síranem sodným se zehustí. Získá se 18 g surové sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 144 až 146 °C a optické rotaci $[\alpha]_D^{21} = -14,6^\circ$ (c = 2, metanol).

D) (3S-trans)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

6,3 g tetra-n-butylemoniové soli (3S-trans)-3-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se rozpustí ve 30 ml 97% kyseliny mravenčí a roztok se po dobu 5 hodin míchá, přičemž se z něj vyloučí sraženina. Výsledná suspenze se zředí 30 ml metylenchloridu a zfiltruje se. Pevný materiál se po dalším promytí metylenchloridem vysuší, čímž se získá 1,53 g analyticky čistého produktu o optické rotaci $[\alpha]_D^{21} = -41,0^\circ$ ($c = 1$, voda).

P ř í k l a d 3

(3S-trans)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

A) Hydrochlorid metylesteru treoninu

Beňka s obsahem 500 ml metanolu se v dusíkové atmosféře ochladí v chladicí lázni tvořené směsí ledu a soli na -5°C a vnese se do ní 130 ml (nadbytek) tionylchloridu takovou rychlostí, aby se teplota směsi udržela mezi 0 a 10°C . Po novém ochlazení na -5°C se přidá 59,5 g 1-treoninu, směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě se 16 hodin míchá. Reakční směs se zahustí a 2 hodiny se evakuuje při 13 Pa, čímž se získá viskózní olejovitý materiál, který se přímo používá v následujícím reakčním stupni.

B) Treoninamid

Surový produkt z části A se rozpustí ve 2,5 litru metanolu, roztok se v chladicí lázni tvořené směsí ledu a chloridu sodného ochladí na -5°C , nasytí se plynným amoniakem, chladicí lázeň se odstraní a uzavřená reakční nádoba se nechá 3 dny stát. Po odstranění většiny nezreagovaného amoniaku za pomoci aspirátoru se přidá 100 g hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml vody, a směs se odpaří na viskózní olejovitý zbytek.

C) Benzyloxykarbonyltreoninamid

Surový produkt z odstavce B (již obsahující potřebné množství hydrogenuhličitanu sodného) se zředí vodou na objem 1 litru a k tomuto roztoku se za intenzivního míchání přidá během 1 hodiny roztok 94 g (88 ml materiálu o čistotě 90 %) benzyloxykarbonylchloridu v 80 ml tetrahydrofurenu. Reakční směs se ještě 16 hodin míchá a pak se extrahuje jednou 500 ml a dvakrát vždy 250 ml etylacetátu. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Krystalický zbytek se rozpustí ve 250 ml horkého etylacetátu, přidá se 300 ml hexanu a směs se vaří až do vzniku čirého roztoku. Po následujícím ochlazení a odfiltrování krystalického materiálu se po vysušení získá 104 mg sloučeniny uvedené v názvu.

D) O-mesylát benzyloxykarbonyltreoninamidu

100 g benzyloxykarbonyltreoninamidu se v argonové atmosféře rozpustí ve 400 ml bezvodého pyridinu, roztok se ochladí v chladicí lázni tvořené směsí ledu a soli, a za míchání se k němu během 15 minut přidá 36,8 ml (54,5 g) metansulfonylchloridu. Po dvouhodinovém míchání se přidá dalších 0,3 ekvivalentu metansulfonylchloridu, reakční směs se 1 hodinu míchá, načez se vylije do směsi 1,5 litru ledu a 2 litrů vody. Výsledná suspenze se cca 30 minut míchá, pak se zfiltruje a pevný produkt se cca 16 hodin suší ve vakuové sušárně při teplotě 60°C . Získá se 109 g sloučeniny uvedené v názvu.

E) Tetrabutylemoniová sůl O-mesylátu N-sulfonyl-benzyloxykarbonyltreoninamidu

Roztok 17,8 ml 2-pikolinu v 90 ml metylen chloridu se v chladicí lázni tvořené směsí ledu a soli ochladí na -5°C a přidá se k němu 5,97 ml chlorsulfonové kyseliny takovou rychlostí, aby se uvnitř reakční směsi udržela teplota pod 5°C .

Výsledný roztok se za pomoci hadičky připustí k suspenzi 7,56 g O-mesylátu benzyloxykarbonyltreoninamidu ve 120 ml metylenchloridu. Vzniklá heterogenní směs se cca 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přičemž přejde na čirý roztok. Tento roztok se vylije do 500 ml fosfátového pufru o pH 4,5 (0,5M) a dále se zředí 120 ml metylenchloridu. Oddělená organická vrstva se jednou promyje 100 ml roztoku pufru, k spojeným vodným fázím se přidá 10,2 g tetre-n-butylemonium-hydrogensulfátu a směs se extrahuje jednou 300 ml a dvakrát vždy 150 ml metylenchloridu. Po vysušení spojených organických extraktů síranem sodným se organický roztok zahustí, čímž se získá 12,7 g pěnovitého produktu.

F) (3S-trans)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

Směs 5,52 g uhličitanu dreselného ve 20 ml vody a 160 ml 1,2-dichlormetanu se uvede do varu pod zpětným chladičem a přidá se k ní 15,5 mmol tetrabutylemoniové soli O-mesylátu N-sulfonyl-benzyloxykarbonyltreoninamidu ve 20 ml 1,2-dichlorethanu (20 ml 1,2-dichlorethanu se použije k spláchnutí shora uvedeného roztoku). Po třicetiminutovém varu pod zpětným chladičem se směs vnese do dělicí nálevky, zředí se 50 ml vody a 100 ml metylenchloridu, a fáze se oddělí. Organická fáze se vysuší síranem sodným a zahustí se, čímž se získá surová tetrabutylemoniová sůl (3S-trans)-3-benzyloxykarbonyl-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny. K tomuto azetidionovému derivátu se ve 250 ml etanolu přidá 0,8 g 5% paladie na uhlí jako katalyzátoru a do směsi se uvádí plyný vodík. Po 90 minutách se směs zfiltruje přes křemelinu, přičemž k vypláchnutí reakční nádoby se použije 50 ml etanolu. Po přidání 1,2 ml kyseliny mravenčí k tomuto roztoku se okamžitě vysráží obojetný iont, který je uveden v názvu. Po jednohodinovém míchání se tento materiál odfiltruje a po jednohodinovém sušení ve vakuu 13 Pa poskytne 1,1 g žádaného produktu.

Druhý podíl produktu se získá zehuštěním filtrátu a přidáním další kyseliny mravenčí. Získá se 1,3 g obojetného iontu uvedeného v názvu, tejjící za rozkladu nad 218 °C.
 $[\alpha]_D^{21} = -41,1^\circ$ (c = 1, voda).

NMR (deuteriumoxid): 1,58 (d, 3H, J = 7 Hz), 4,80 (m, 2H).

P ř í k l a d 4

(3S-trans)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

A) L-fenylacetyltreoninamid-mesylát

16,9 g L-fenylacetyltreoninamidu se záhřevem k varu pod zpětným chladičem rozpustí v 500 ml tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na -35 °C a přidá se k němu nejprve 15,0 ml triethylaminu a pak během 1 hodiny 7,1 ml metansulfonylchloridu. Reakční směs se ještě 1 hodinu míchá, pak se zředí 400 ml vody a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje třikrát vždy 300 ml etylacetátu, spojené organické fáze se promyjí 0,1N kyselinou chlorovodíkovou v solném roztoku, pak semotným solným roztokem a vysuší se síranem hořečnatým. Po filtraci se filtrát zehustí zhruba na objem 200 ml, přičemž se vysráží produkt. Suspenze se zředí stejným objemem hexanu a zfiltruje se. Získá se produkt 19,2 g produktu o teplotě tání 132 až 133 °C a optické rotaci $[\alpha]_D^{21} = +19,25^\circ$ (c = 2, metanol).

B) Mesylát L-tetra-n-butylemonium-fenylacetyltreonin-sulfamátu

Sloučenina uvedená v názvu se získá postupem podle příkladu 2B) s tím rozdílem, že se namísto L-terc.butoxykarbonyltreoninamid-mesylátu použije L-fenylacetyltreoninamid-mesylát.

C) Tetrabutylemoniová sůl (3S-trans)-3-[(fenylacetyl)amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví opakováním postupu popsaného v příkladu 2C s tím, že se namísto mesylátu L-tetra-n-butylamonium-terc.butoxykarbonyltreoninsulfemátu použije mesylát L-tetra-n-butylamonium-fenylacetyltreoninsulfemátu.

D) (3S-trans)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

3,79 g tetra-n-butylamoniové soli (3S-trans)-3-[(fenylacetyl)amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se rozpustí v 70 ml metylenchloridu, roztok se ochladí na -15°C a přidá se k němu 2,3 ml pyridinu. K studené směsi se přidá 5,8 ml 12% fosgenu v benzenu a výsledná směs se 90 minut míchá při teplotě -10°C . Po přidání 35 ml metanolu se směs 30 minut míchá, načež se k ní přidá 1,62 ml trifluoroctové kyseliny, reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a 16 hodin se míchá. Vysrážený materiál se odfiltruje a po promytí metylenchloridem se vysuší. Získá se 0,43 g sloučeniny uvedené v názvu, o optické rotaci $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -41,0^{\circ}$ ($c = 1$, voda).

Příklad 5

(3S-cis)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

A) L-terc.butoxykarbonyl-allotreoninamid-mesylát

Opakuje se postup popsaný v příkladu 1A) s tím, že se namísto L-terc.butoxykarbonyl-serinamidu použije L-terc.butoxykarbonyl-allotreoninamid. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 124°C , o optické rotaci $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +16,9^{\circ}$ ($c = 2$, metanol).

B) Mesylát L-tetra-n-butylamonium-terc.butoxykarbonyl-allotreonin-sulfemátu

Sloučenina uvedená v názvu se získá postupem podle příkladu 2B) s tím rozdílem, že se namísto L-terc.butoxykarbonyltreoninamid-mesylátu použije L-terc.butoxykarbonyl-allotreoninamid-mesylát.

C) Tetra-n-butylamoniová sůl (3S-cis)-3-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá postupem podle příkladu 2C) s tím rozdílem, že se namísto mesylátu L-tetra-n-butylamonium-terc.butoxykarbonyltreonin-sulfemátu použije mesylát L-tetra-n-butylamonium-terc.butoxykarbonyl-allotreoninsulfemátu.

D) (3S-cis)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

Opakuje se postup popsaný v příkladu 2D) s tím, že se namísto tetrabutylamoniové soli (3S-trans)-3-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny použije tetrabutylamoniová sůl (3S-cis)-3-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 200°C , o optické rotaci $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -61,8^{\circ}$ ($c = 5,1$, voda),

Příklad 6

(3S-trans)-3-amino-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

A) Alfa-(terc.butoxykarbonylamino)-beta-cyklohexyl-beta-hydroxy-treopropionová kyselina

15 g beta-cyklohexyl-alfa-amino-beta-hydroxy-treopropionové kyseliny se suspenduje ve 150 ml acetonitrilu a 70 ml vody. Po přidání 17,8 g triethylaminu se směs za míchání sahřeje na 60°C . Při této teplotě vznikne čirý roztok, k němuž se přidá 21,0 g di-terc.-butyl-pyrokarbonátu a v míchání při teplotě 60°C se pokračuje ještě 1,5 hodiny.

Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a k zbytku se přidá 50 ml vody. Vodná vrstva se 3N kyselinou chlorovodíkovou upraví na pH 2 a extrahuje se etylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Krystalický zbytek se rozmíchá s petroléterem a odfiltruje se. Získá se 20,4 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 113 až 115 °C.

B) Alfa-(terc.butoxykarbonylamino)-beta-cyklohexyl-beta-hydroxy-treopropionamid

20,2 g alfa-(terc.butoxykarbonylamino)-beta-cyklohexyl-beta-hydroxy-treopropionové kyseliny se suspenduje ve 350 ml vody a 175 ml terc.butanolu. Hodnota pH směsi se uhlíčitěním draselným upraví na 4, přidá se 16,4 g 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)karbodiimidu a směs se 1,5 hodiny míchá za udržování pH na hodnotě 4. Terc.butanol se odpaří ve vakuu, zbylý vodný roztok se nasatí chloridem sodným a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml etylacetátu. Organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu.

C) Alfa-(terc.butoxykarbonylamino)-beta-cyklohexyl-beta-(metansulfonyloxy)-treopropionamid

18,3 g alfa-(terc.butoxykarbonylamino)-beta-cyklohexyl-beta-hydroxy-treopropionamidu se za míchání rozpustí ve 100 ml suchého pyridinu, roztok se za míchání ochladí na 0 °C a přikape se k němu 9,3 g metansulfonylchloridu. Po jednohodinové reakci při teplotě 0 °C se přidá dalších 3,3 g metansulfonylchloridu a v míchání se pokračuje ještě 1 hodinu. Reakční roztok se vylije do 300 ml vody s ledem, přidá se 200 ml etylacetátu a hodnota pH se zředěnou kyselinou sírovou upraví na 3. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu.

D) Tetra-n-butylemoniová sůl alfa-(terc.butoxykarbonylamino)-beta-cyklohexyl-beta-metansulfonyloxy-treopropionyl-sulfemátu

Roztok 17,8 ml 2-metylpyridinu v 90 ml metylenchloridu se ochladí na -50 °C a takovou rychlostí, aby se teplota uvnitř reakční směsi udržela pod 5 °C, se k němu přidá 5,97 ml kyseliny chloresulfonové. Výsledný roztok se 15 minut míchá a pak se k němu přidá roztok 12 g alfa-(terc.butoxykarbonylamino)-beta-cyklohexyl-beta-(metansulfonyloxy)-treopropionamidu ve 30 ml metylenchloridu. Reakční směs se 16 až 20 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načej se vylije do 500 ml 0,5M dihydrogenfosforečnanu draselného a zředí se 120 ml metylenchloridu. Oddělená organická fáze se promyje dalšími 100 ml roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného, vodná fáze se spojí, přidá se k ní 10,2 g tetra-n-butylemonium-hydrogensulfátu a směs se extrahuje jednou 300 ml a dvakrát vždy 150 ml metylenchloridu. Organické extrakty se vysuší síranem sodným a zahustí se. Získá se pěnovitá sloučenina uvedená v názvu.

E) Tetra-n-butylemoniová sůl trans-3-[(terc.butoxykarbonyl)amino]-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

13,0 g hydrogenuhlíčenat draselného se rozpustí ve 320 ml vody, přidá se 220 ml 1,2-dichloreтанu, směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a přidá se k ní roztok 20 g tetra-n-butylemoniové soli alfa-(terc.butoxykarbonylamino)-beta-cyklohexyl-beta-metansulfonyloxy-treopropionylsulfemátu ve 100 ml 1,2-dichloreтанu. Reakční směs se 15 minut intenzívně míchá za varu pod zpětným chladičem, pak se vnese do dělicí nálevky a spodní organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dalšími 200 ml metylenchloridu a spojené organické fáze se vysuší síranem sodným. Po zahuštění organického roztoku se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě surového pěnovitého materiálu.

F) Trans-3-amino-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

3,8 g tetrabutylamoniové soli trans-3-(terc.butoxykarbonylaminu)-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se 3 hodiny míchá ve 20 ml kyseliny mravenčí. K reakční směsi se přidá 20 ml metylenchloridu a vysrážená sloučenina uvedená v názvu se odfiltruje. Získá se 1,0 g produktu o teplotě tání 217 až 219 °C.

P ř í k l a d 7

Trans-3-amino-4-etyl-2-oxoazetidín-1-sulfonová kyselina

Precuje se postupem popsaným v části A) příkladu 6 s tím, že se namísto beta-cyklohexyl-alfa-amino-beta-hydroxy-treopropionové kyseliny použije beta-etyl-alfa-amino-beta-hydroxy-treopropionová kyselina, načež se pak provedou zbývající reakce uvedené v příkladu 6. Získá se sloučenina uvedená v názvu, ve formě pevné látky tající ze rozkladu při 185 °C.

P ř í k l a d 8

Trans-3-amino-4-fenyl-1-azetidinsulfonová kyselina

Precuje se postupem popsaným v části A) příkladu 6 s tím, že se namísto beta-cyklohexyl-alfa-amino-beta-hydroxy-treopropionové kyseliny použije beta-fenyl-alfa-amino-beta-hydroxy-treopropionová kyselina, načež se pak provedou zbývající reakce popsané v příkladu 6. Získá se sloučenina uvedená v názvu, ve formě červenohnědé pevné látky.

P ř í k l a d 9

Draselná sůl (S)-N-(2-oxo-1-sulfo-3-azetidiny)-2-fenylacetamidu

K roztoku 121 mg tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (viz příklad 6A) ve 3 ml suchého metylenchloridu se přidá 40 mg fenylacetové kyseliny a 61 mg dicyklohexylkarbodiimidu.

Směs se 48 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se dicyklohexylmočovina odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se vyjme acetonem. Roztok se zfiltruje a sloučenina uvedená v názvu se vysráží přidáním 5 ml acetonu nasyceného jodidem draselným. Kapalina nad usazeninou se oddekantuje, zbytek se třikrát promyje acetonem a vysuší se. Získá se 48 mg žádaného produktu, který po krystalizaci ze směsi metanolu a éteru taje ze rozkladu při 210 °C.

Analýza: pro $C_{11}H_{11}N_2O_5SK.1/2H_2O$

vypočteno	39,86 % C	3,65 % H	8,45 % N	9,68 % S	11,80 % K;
nalezeno	40,01 % C	3,37 % H	8,59 % N	9,59 % S	11,98 % K.

NMR (deuteriumoxid): 3,66 (singlet, 3H), 3,67 (dublet dublet, J = 6,4), 3,90 (triplet), 4,90 (dublet dublet, J = 6,4), 7,36 ppm (multiplet, 5H).

P ř í k l a d 10

Draselná sůl (S)-3-[(2-amino-4-tiazolyl/acetyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K směsi 2 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, 0,5 g aminotiazolacetové kyseliny a 0,4 g hydroxybenzotriazolu se za míchání při teplotě 0 °C ve 100 ml suchého dimethylformamidu přikape roztok 0,7 g dicyklohexylkarbodiimidu v 10 ml dimethylformamidu. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje ještě 12 hodin při teplotě 20 °C, pak se nerozpustná močovina odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Na olejovitý zbytek se při teplotě místnosti 15 minut působí roztokem perfluor-

butansulfonátu draselného ve 20 ml acetonu. Po přidání 200 ml dimethyléteru se titulní sloučenina vysráží a odfiltruje se. Produkt se vysuší a vyčistí se chromatografií na sloupci 300 ml adsorbentu HP-20 za použití vody jako elučního činidla. Získá se 850 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající nad 300 °C.

Příklad 11

Draselná sůl [3S(+)]-3-[(/formyloxy/fenylacetyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Směs 1,5 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, 100 ml dimethylformamidu a 2 ml propylenoxidu se ochladí na 0 °C a za míchání se k ní přikape roztok chloridu O-formylmandlové kyseliny v 10 ml acetonitrilu. Shora uvedená teplota se udržuje ještě 1 hodinu, načež se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu. Na olejovitý zbytek se působí roztokem 2 g perfluorbutansulfonátu draselného v 15 ml acetonu a pak se k směsi přidá 200 ml éteru, přičemž vykřystaluje sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje. Výtěžek činí 1,5 g. Po vyčištění chromatografií na adsorbentu HP-20 taje produkt za rozkladu při 180 až 185 °C.

Příklad 12

Draselná sůl [3S(+)]-3-[(/formyloxy/fenylacetyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Prahuje se analogickým způsobem jako v příkladu 11 s tím, že se namísto chloridu O-formylmandlové kyseliny použije chlorid D-O-formylmandlové kyseliny. Po lyofilizaci se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 120 až 125 °C.

Příklad 13

Draselná sůl [3S(-)]-3-[(/formyloxy/fenylacetyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Prahuje se analogickým způsobem jako v příkladu 11 s tím, že se namísto chloridu O-formylmandlové kyseliny použije chlorid L-O-formylmandlové kyseliny. Získá se sloučenina uvedená v názvu, obsahující 1 mol vody, o teplotě tání 203 až 205 °C. Po opatrném vysušení taje produkt při 228 až 230 °C.

Příklad 14

Draselná sůl (S)-2-oxo-3-[(1-oxooktyl)amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny

Směs 1,5 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, 100 ml dimethylformamidu a 2 ml propylenoxidu se ochladí na 0 °C, při této teplotě se k ní přikape roztok 0,8 g chloridu kaprylové kyseliny ve 20 ml suchého acetonu a v míchání se pokračuje ještě 30 minut. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a na olejovitý zbytek se působí 2 g perfluorbutansulfonátu draselného v 15 ml acetonu. Aceton se oddestiluje ve vakuu, zbytek se rozpustí v 5 ml vody a chromatografuje se na 300 ml pryskyřice HP-20 za použití směsi vody a acetonu (9:1) jako elučního činidla. Po lyofilizaci se získá 0,9 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 173 až 180 °C.

Příklad 15

Draselná sůl [3S(Z)]-3-[[2-amino-4-tiazolyl][[hydroxy(fenylmetoxy)fosforyl]metoxy]imino]-acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Směs 0,8 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 30 ml dimethylformamidu, 0,9 g (Z)-2-amino-alfa-[[[hydroxy(fenylmetoxy)fosforyl]metoxy]imino]-4-tiazolactové kyseliny, 0,3 g hydroxybenzotriazolu a 0,7 g dicyklohexylkarbodiimidu se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti.

Vysrážená močovina se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Na olejovitý zbytek se působí ekvivalentním množstvím perfluorbutansulfonátu draselného v 10 ml acetonu. Sloučenina uvedená v názvu se odfiltruje a vyčistí se chromatografií na pryskyřici HP-20 za použití vody jako elučního činidla. Získá se 500 mg žádaného produktu tajícího za rozkladu při 210 až 215 °C.

Příklad 16

[3S(Z)]-3-[[2-amino-4-tiazolyl](etoxyimino)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina

Směs 1,5 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 100 ml dimethylformamidu, 0,6 g hydroxybenzotriazolu, 1 g dicyklohexylkarbodiimidu a 0,8 g (Z)-2-amino-alfa-(etoxyimino)-4-tiazolactové kyseliny se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje, zbytek se rozpustí ve 30 ml acetonu, močovina se odfiltruje a na matečný louh se působí roztokem 2 g perfluorbutansulfonátu draselného ve 20 ml acetonu. Po přidání 200 ml éteru se vysráží sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje a vysuší. Po vyčištění sloupcovou chromatografií za použití pryskyřice HP-20 a vody jako elučního činidla se získá 1,1 g sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 180 až 185 °C.

Příklad 17

Draselná sůl [3S(E)]-3-[[2-amino-4-tiazolyl](etoxyimino)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 16 s tím, že se namísto (Z)-2-amino-alfa-(etoxyimino)-4-tiazolactové kyseliny použije (E)-2-amino-alfa-(etoxyimino)-4-tiazolactová kyselina. Po lyofilizaci se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 160 až 170 °C.

Příklad 18

Draselná sůl [3S(Z)]-3-[[2-amino-4-tiazolyl]-(2,2,2-trifluoretoxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 16 s tím, že se namísto (Z)-2-amino-alfa-(etoxyimino)-4-tiazolactové kyseliny použije (Z)-2-amino-alfa-[(2,2,2-trifluoretoxy)imino]-4-tiazolactová kyselina. Po lyofilizaci se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 160 až 170 °C.

Příklad 19

Draselná sůl (S)-2-oxo-3-[(1-oxopropyl)amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny

1,5 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 100 ml suchého dimethylformamidu a 4 ml propylenoxidu se za míchání ochladí na 0 °C, při této teplotě se přikape 0,5 g chloridu propionové kyseliny v 10 ml acetonitrilu a výsledná směs se 2 hodiny míchá. Rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu k olejovitému zbytku se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu draselného v 5 ml acetonu. Po přidání éteru vykřystaluje sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje. Po lyofilizaci se získá 0,8 g produktu o teplotě tání 135 až 140 °C.

Příklad 20

Draselná sůl [3S(+)]-3-[(hydroxyfenylacetyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

1,5 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 100 ml suchého dimethylformamidu se zhruba 16 hodin míchá s 1,5 g dicyklohexylkerbodiimidu, 0,5 g hydroxybenzotriazolu a 0,6 g kyseliny mandlové. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí ve 20 ml acetonu. Vysrážená močovina se odfiltruje a na matečný louh se působí ekvivalentním množstvím perfluorbutansulfonátu draselného. Po přidání éteru vykrystaluje sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje. Získá se 1,4 g surového produktu. Po překrystalování z vody táje produkt při 138 až 140 °C.

P ř í k l a d 21

Draselná sůl (S)-3-[[[(kyanmetyl)tio]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

1,5 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 0,72 g [(kyanmetyl)tio]octové kyseliny se rozpustí v 70 ml acetonitrilu a k vzniklému roztoku se přikape roztok 1,04 g dicyklohexylkerbodiimidu v acetonitrilu. Směs se cca 16 hodin míchá při teplotě 0 °C, pak se vysrážená dicyklohexylmočovina odfiltruje, filtrát se odpaří a olejovitý zbytek se rozpustí v acetonu. Po přidání nasyceného roztoku jodidu draselného v acetonu se vysráží sloučenina uvedená v názvu. Získá se 1,1 g žádaného produktu o teplotě tání 150 až 155 °C.

P ř í k l a d 22

Draselná sůl (S)-2-oxo-3-[(1H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku 0,005 mol tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (viz příklad 6A) v 70 ml dimethylformamidu se přidá 0,77 g 1H-tetrazol-1-octové kyseliny a roztok 1,13 g dicyklohexylkerbodiimidu v 5 ml dimethylformamidu. Směs se cca 16 hodin míchá při teplotě místnosti, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, olejovitý zbytek se rozpustí ve 20 ml acetonu a působí se na něj roztokem, 0,006 mol perfluorbutansulfonátu draselného v acetonu. Získá se 1,5 g sloučeniny uvedené v názvu, tající ze rozkladu při 170 až 175 °C.

P ř í k l a d 23

Draselná sůl (S)-2-oxo-3-[(2H-tetrazol-2-ylacetyl)-amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 22 s tím rozdílem, že se namísto 1H-tetrazol-1-octové kyseliny použije 2H-tetrazol-2-octová kyselina. Získaná sloučenina uvedená v názvu táje za rozkladu při 175 až 177 °C.

P ř í k l a d 24

Draselná sůl (S)-2-oxo-3-[(2-tienylacetyl)amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 22 s tím rozdílem, že se namísto 1H-tetrazol-1-octové kyseliny použije 2-tiofenoctová kyselina. Získaná sloučenina uvedená v názvu táje za rozkladu při 180 až 190 °C.

P ř í k l a d 25

Draselná sůl [3S(Z)]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)(metoxyimino)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Tetrabutylamoniová sůl (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se ochladí na 0 °C a přidá se k ní nejprve 3,53 g (Z)-2-amino-alfa-(metoxyimino)-4-tiazolooctové kyseliny a pak roztok 3,27 g dicyklohexylkerbodiimidu v 10 ml dimethylformamidu.

Směs se 16 hodin míchá při teplotě 5 °C, pak se zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v acetonu a roztok se zfiltruje. Po přidání 60 ml 10% roztoku perfluorbutansulfonátu draselného v acetonu vykřystaluje 4,7 g surového produktu. Po vyčištění surového produktu chromatografií na adsorbentu HP-20 se získá 3,0 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 235 °C.

P ř í k l a d 26

Dvojdraselná sůl (3S)- α -[(2-oxo-1-sulfo-3-azetidinyl/amino)karbonyl]benzenoctové kyseliny

100 mg draselné soli fenylmetylésteru (3S)- α -[(2-oxo-1-sulfo-3-azetidinyl/amino)karbonyl]benzenoctové kyseliny se rozpustí ve 20 ml bezvodého metanolu. Po přidání 10 mg 10% paladis na uhlí se na směs 15 minut působí vodíkem, pak se katalyzátor odfiltruje a metanol se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 5 ml vody a 1N hydroxidem draselným se pH upraví na hodnotu 6. Po lyofilizaci se získá surový produkt, který chromatografií na pryskyřici HP-20 za použití vody jako elučního činidla poskytne 60 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající při 80 až 85 °C.

P ř í k l a d 27

Draselná sůl (S)-2-oxo-3-[(fenoxyacetyl)amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny

Roztok 1,5 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 100 ml suchého dimethylformamidu se ochladí na 0 °C a za míchání se k němu přigejí nejprve 2 ml propylenoxidu a pak se k němu přikape 1 g fenoxyacetylchloridu. Reakce je ukončena během 1 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a na zbytek se působí ekvivalentním množstvím perfluorbutansulfonátu draselného ve 20 ml acetonu. Po přidání eteru vykřystaluje 1 g sloučeniny uvedené v názvu. Produkt se odfiltruje, vysuší a překřystaluje z vroucí vody. Získaná sloučenina uvedená v názvu má teplotu tání 176 až 180 °C.

P ř í k l a d 28

Draselná sůl [3S(Z)]-3-[(2-amino-4-tiazolyl)[2-(difenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoetoxyl]imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (1:1)

K roztoku 0,005 ml tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 0,006 mol (Z)-2-amino-alfa-[(2-/difenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoetoxyl]imino]-4-tiazolactové kyseliny v 60 ml dimethylformamidu se přidá 0,7 g hydroxybenzotriazolu a 1,13 g dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se zhruba 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí ve 30 ml acetonu, roztok se zfiltruje a přidá se k němu 20 ml 10% roztoku perfluorbutansulfonátu draselného v acetonu. Po přidání petroléteru se vysráží sloučenina uvedená v názvu, která po zpracování éterem a odfiltrování poskytne 3,8 g produktu tajícího za rozkladu při 190 °C.

P ř í k l a d 29

Dvojdraselná sůl [3S(Z)]-3-[(2-amino-4-tiazolyl)-[(1-karboxy-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

2 g draselné soli [3S(Z)]-3-[(2-amino-4-tiazolyl)[2-(difenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoetoxyl]imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (viz příklad 28) se suspendují v 5 ml anisolu a k suspenzi se při teplotě -10 °C přidá 25 ml trifluoroctové kyseliny. Směs se 10 minut míchá při teplotě -10 °C, načež se k ní pomalu přidá 100 ml eteru při teplotě -10 °C a pak 50 ml petroléteru. Odfiltrováním vyloučené sraženiny se získá 1,6 g soli kyseliny trifluoroctové, která se při teplotě 0 °C suspenduje ve 20 ml vody a po úpravě pH zředěným hydroxidem draselným na 5,5 se vyčistí na sloupci adsorbentu HP-20. Sloučenina uvedená v názvu se vyvíje vodou a taje za rozkladu při 225 °C.

P ř í k l a d 30

Draselná sůl [3S(Z)]-3-[(2-amino-4-tiazolyl)[2-(difenylmethoxy)-2-oxoethoxy]imino]acetyl]-amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 28 s tím, že se namísto (Z)-2-amino- α -[2-(difenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoethoxy]imino]-4-tiazolactové kyseliny použije (Z)-2-amino- α -[(2-(difenylmethoxy)-2-oxoethoxy)imino]-4-tiazolactová kyselina. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 180 °C.

P ř í k l a d 31

Draselná sůl [3S(+)]-3-[(azidofenylacetyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Metoda I

2,03 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 0,9 g (+)- α -azidobenzenoctové kyseliny se rozpustí ve 30 ml acetonitrilu a k roztoku se přidá roztok 1,03 dicyklohexylkarbodiimidu v 10 ml acetonitrilu. Směs se nechá reagovat nejprve 1 hodinu při teplotě 0 °C a pak 10 hodin při teplotě místnosti. Po odfiltrování vyloučené sraženiny se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu, olejovitý zbytek se rozpustí ve 20 ml acetonu a k roztoku se přidá 1,70 g perfluorbutansulfonátu draselného v acetonu. Po přidání 10 ml éteru vykristaluje sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 149 °C.

Metoda II

K roztoku 4,06 g tetrabutylamoniové soli 3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 5 g propylenoxidu ve 30 ml acetonitrilu se přidá 2,5 g α -azidofenylacetylchloridu. Po dvouhodinové míchání se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu a k olejovitému zbytku se přidá 1 ekvivalent perfluorbutansulfonátu draselného v acetonu. Po přidání éteru vykristaluje sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje. Produkt taje za rozkladu při 148 až 149 °C.

P ř í k l a d 32

Draselná sůl [3S(D)]-3-[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku 2,03 g tetrabutylamoniové soli 3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 1,58 g D- α -[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]karbonyl]amino]benzenoctové kyseliny v 50 ml acetonitrilu se přikape roztok 1,03 g dicyklohexylkarbodiimidu v 10 ml acetonitrilu. Směs se nechá reagovat nejprve 1 hodinu při teplotě 5 °C a pak 6 hodin při teplotě místnosti, pak se vyloučená dicyklohexylmočovina odstraní a rozpouštědlo se oddestiluje. Na olejovitý zbytek tvořený sloučeninou uvedenou v názvu se v acetonu působí perfluorbutansulfonátem draselným a éterem, čímž se získá 2,4 g produktu o teplotě tání 108 až 111 °C (rozklad).

P ř í k l a d y 33 až 37

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 32 s tím, že se namísto (D)- α -[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]karbonyl]amino]benzenoctové kyseliny použije vždy příslušná sloučenina uvedená ve sloupci I následující tabulky. Tímto způsobem se získají sloučeniny uvedené ve sloupci II této tabulky.

T a b u l k a

Příklad číslo	I	II
33	(D)-alfa-[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]-karbonyl]amino]-2-tiofenocetová kyselina	draselná sůl [3S(D)]-3-[[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]karbonyl]amino]-2-tienylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 144 až 146 °C
34	(+)-2-amino-alfa-[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]karbonyl]amino]-4-tiazol-ocetová kyselina	draselná sůl [3S(+)]-3-[[[2-amino-4-tiazolyl]-[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]karbonyl]amino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny o teplotě tání 232 až 234 °C
35	(+)-alfa-[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]-karbonyl]amino]-2-furanocetová kyselina	draselná sůl [3S(+)]-3-[[[2-furyl]-[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]karbonyl]amino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 124 až 126 °C
36	(L)-alfa-[[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]-karbonyl]amino]benzenocetová kyselina	draselná sůl [3S(L)]-3-[[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]karbonyl]amino]-fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, tající za rozkladu při 172 až 175 °C
37	(L)-alfa-[[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]-karbonyl]amino]-2-tiofenocetová kyselina	draselná sůl [3S(L)]-3-[[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]karbonyl]amino]-2-tienylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny o teplotě tání 146 až 148 °C

P ř í k l a d 38

Tetrabutylemoniová sůl (3S)-3-[[[[(metyltio)tioxometyl]tio]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku 1,03 g (+)-alfa-[[[(metyltio)tioxometyl]tio]benzenocetové kyseliny a 1,63 g tetrabutylemoniové soli 3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 30 ml acetonitrilu se při teplotě -5 °C přidá 0,8 g dicyklohexylkerbodiimidu rozpuštěného v 10 ml acetonitrilu. Reakční směs se cca 16 hodin míchá, pak se vzniklá dicyklohexylmočovina odfiltruje a matečný loup se odpaří. Olejovitý odparek se chromatografuje na sloupci 400 g silikagelu, za použití směsi etylacetátu, metanolu a vody (8,5:1:0,5) jako elučního činidla. Získá se 1,3 g sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í k l a d 39

Draselná sůl 3(S)-3-[[[[(metyltio)tioxometyl]tio]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

1,3 g tetrabutylemoniové soli (3S)-3-[[[[(metyltio)tioxometyl]tio]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (viz příklad 38) se rozpustí v acetonu a k roztoku se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu draselného. Po přidání éteru vykristaluje sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje. Získá se 0,18 g produktu tajícího za rozkladu při 157 °C.

P ř í k l a d 40

Draselná sůl [3S(D)]-3-[[[(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny]karbonyl]amino]-2-tienylacetyl - amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Ve 25 ml acetonitrilu se rozpustí 3,25 g (D)-alfa-[[[(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny]karbonyl]amino]-2-tiofenoctové kyseliny, 4,20 g tetrabutylemoniové soli 3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 1,3 g N-hydroxybenzotriazolu. Při teplotě -10 °C se během 20 minut přikape roztok 2,06 g dicyklohexylkarbodiimidu v 10 ml acetonitrilu a reakční směs se ještě 16 hodin míchá. Vzniklá močovina se odfiltruje a z filtrátu se ve vakuu odpaří rozpouštědlo. Olejovitý zbytek se rozpustí v 50 ml acetonu a k roztoku se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu draselného, přičemž vykřystaluje sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 185 až 187 °C.

P ř í k l a d 41

Draselná sůl [3S(+)]-3-[(bromfenylacetyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku 5 mM tetrabutylemoniové soli 3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 3 g propylenoxidu v acetonitrilu se při teplotě 0 °C přikape 1,4 g alfa-bromfenylacetylchloridu v 10 ml acetonitrilu. Po tříhodinovém míchání se rozpouštědlo oddestiluje a olejovitý zbytek se rozpustí ve 30 ml acetonu. K roztoku se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu draselného v acetonu. Po přidání eteru vykřystaluje sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 135 až 137 °C.

P ř í k l a d 42

Draselná sůl [3S(+)]-3-[[[(aminokarbonyl)amino]-2-tienylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Metoda I

K roztoku 2 g tetrabutylemoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 1,5 g propylenoxidu v acetonitrilu se přidá 1,1 g (+)-2-amino-4-(2-tienyl)-5-(4H)-oxezolon-hydrochloridu. Po tříhodinovém míchání při teplotě 0 °C a jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo oddestiluje a olejovitý odperek se rozpustí ve 30 ml acetonu. Po přidání ekvivalentního množství perfluorbutansulfonátu draselného v acetonu vykřystaluje sloučenina uvedená v názvu. Po vyčištění chromatografií na sloupci adsorbentu HP-20, za použití vody jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 218 až 222 °C.

Metoda II

K suspenzi 2 g (+)-alfa-[(aminokarbonyl)amino]-2-tiofenoctové kyseliny, 10 mmol tetrabutylemoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 10 mmol N-hydroxybenzotriazolu v 50 ml acetonitrilu se při teplotě 0 °C za míchání přidá 10 mmol dicyklohexylkarbodiimidu rozpouštěného v 15 ml acetonitrilu. V míchání se pokračuje ještě 1 hodinu při teplotě -15 °C a pak cca 16 hodin při teplotě místnosti. Po odfiltrování dicyklohexylmočoviny se rozpouštědlo odpaří a olejovitý zbytek se rozpustí v 50 ml acetonu. Po přidání ekvivalentního množství perfluorbutansulfonátu draselného v acetonu se získá krystalický produkt, který po vyčištění chromatografií na sloupci adsorbentu HP-20, za použití vody jako elučního činidla, poskytne sloučeninu uvedenou v názvu, tající při 220 až 223 °C.

Příklad 43

Draselná sůl [3S(+)]-3-[[[(metylemino)karbonyl]amino]-2-tienylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

0,54 g (+)-alfa-[[[(metylemino)karbonyl]amino]-2-tiofenocetové kyseliny a 1,00 g tetra-butylemeniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu a k roztoku se při teplotě 0 °C přidá 0,5 g dicyklohexylkarbodiimidu. Po osmihodinovém míchání se dicyklohexylmočovina odfiltruje, rozpouštědlo se oddestiluje, olejovitý zbytek se rozpustí v 50 ml acetonu a k roztoku se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu draselného. Krystalický produkt se odfiltruje a vyčistí se chromatografií na adsorbentu HP-20 za použití vody jako elučního činidla. Získá se žádaná sloučenina tající za rozkladu při 205 °C.

Příklad 44

Draselná sůl [3S(+)]-3-[[[(aminooxoacetyl)amino]-2-tienylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým postupem jako v metodě II příkladu 42 s tím, že se namísto (+)-alfa-[(aminokarbonyl)amino]-2-tiofenocetové kyseliny použije (+)-alfa-[(aminooxoacetyl)amino]-2-tiofenocetová kyselina. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající při 218 až 222 °C.

Příklad 45

Draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny)karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 40 s tím, že se namísto (D)-alfa-[[[(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny)karbonyl]amino]-2-tiofenocetové kyseliny použije (R)-alfa-[[[(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny)karbonyl]amino]benzenocetová kyselina. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 155 až 157 °C.

Příklady 46 až 49

Za použití postupu podle metody II příkladu 42 se náhradou (+)-alfa-[(aminokarbonyl)amino]-2-tiofenocetové kyseliny vždy odpovídající sloučeninou uvedenou ve sloupci I následující tabulky získají sloučeniny uvedené ve sloupci II této tabulky.

Tabulka

Příklad číslo	I	II
46	(+)-alfa-[[[(aminooxoacetyl)amino]-2-furenocetová kyselina	draselná sůl [3S(+)]-3-[[[(aminooxoacetyl)amino]-2-furanylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, tající za rozkladu při 212 až 215 °C
47	(+)-alfa-[[[(kyanmetyl)amino]oxoacetyl]amino]-2-tiofenocetová kyselina	draselná sůl [3S(+)]-3-[[[[[(kyanmetyl)amino]oxoacetyl]amino]-2-tienylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, tající za rozkladu při 195 až 197 °C

T a b u l k a pokračování

Příklad číslo	I	II
48	(R)-alfa-[(aminooxoacetyl)amino]-benzenoctová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[(amino-oxoacetyl)amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, o teplotě tání 207 až 209 °C
49	(R)-alfa-[(aminokarbonyl)amino]-benzenoctová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[(aminokarbonyl)amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, tající za rozkladu při 225 °C

P ř í k l a d 50

Draselná sůl [3S(+)]-3-[(2-/metyltio/-1-oxopropyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se podle metody I příkladu 31 s tím, že se namísto (+)-alfa-azidobenzenoctové kyseliny použije (+)-2-(metyltio)propanová kyselina. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 173 °C.

P ř í k l a d 51

Draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[2,3-dioxo-4-[(fenylmetylen)amino]-1-piperaziny]karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Ve 20 ml acetonitrilu se rozpustí 0,7 g (R)-alfa-[[2,3-dioxo-4-[(fenylmetylen)amino]-1-piperaziny]karbonyl]amino]benzenoctové kyseliny a 0,8 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny. Za míchání při teplotě 0 °C se přikape 0,4 g dicyklohexylkarbodiimidu a v míchání se pokračuje ještě 18 hodin. Po filtraci se rozpouštědlo oddestiluje, olejovitý zbytek se rozpustí v acetonu a k roztoku se přidá perfluorbutansulfonát draselný k vysrážení sloučeniny uvedené v názvu. Po vyčištění chromatografií na sloupci adsorbentu HP-20 se za použití vody jako elučního činidla získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 193 až 194 °C.

P ř í k l a d 52

Draselná sůl [3S(Z)]-3-[(2-amino-4-tiazolyl)[(2-metoxy-2-oxoetoxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

1,3 g (Z)-2-amino-alfa-[(2-metoxy-2-oxoetoxy)imino]-4-tiazoloctové kyseliny a 2,03 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se rozpustí v 50 ml acetonitrilu a k roztoku se při teplotě 0 °C přikape 1,03 g dicyklohexylkarbodiimidu rozpouštěného v 5 ml acetonitrilu. Směs se 15 hodin míchá, pak se dicyklohexylmočovina odfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Olejovitý zbytek se rozpustí v acetonu a k roztoku se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu draselného. Sloučenina uvedená v názvu se izoluje a vyčistí chromatografií na sloupci adsorbentu HP-20 za použití vody jako elučního činidla. Získaný produkt taje při 195 až 198 °C.

P ř í k l a d 53

Draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[3-[[4-chlorfenyl]metylen]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny

Směs 1,5 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 100 ml absolutního dimethyléteru dietylglykolu, 1,5 g (R)-alfa-[[[3-[[[4-chlorfenyl]-metylen]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]benzenoové kyseliny, ekvivalentního množství dicyklohexylkarbodiimidu a 0,5 g hydroxybenzotriazolu se míchá 12 hodin, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v 50 ml acetonu a roztok se zfiltruje. Aceton se oddestiluje, odparek se rozpustí ve 200 ml metylchloridu, roztok se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitenu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, metylchloridová vrstva se vysuší sírenem sodným a odpaří se k suchu. Zbytek zkrystaluje po přidání éteru. Produkt se překrystaluje ze směsi acetonu a éteru, výsledný bílý krystalický prášek se rozpustí v acetonu a k roztoku se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu draselného v acetonu. Odfiltrováním vysrážené sloučeniny uvedené v názvu se získá 1,4 g žádaného produktu o teplotě tání 217 až 222 °C.

P ř í k l a d 54

Draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[[[2-oxo-3-[(fenylmetylen)amino]-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]-fenylacetyl]amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny

Směs 2,25 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 100 ml suchého dimethylformamidu, 2,5 g (R)-alfa-[[[2-oxo-3-[(fenylmetylen)amino]-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]benzenoové kyseliny a 0,85 g hydroxybenzotriazolu se 12 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se dimethylformamid odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v 50 ml acetonu. Vysrážená močovina se odfiltruje a k filtrátu se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu draselného ve 20 ml acetonu. Po přidání 100 ml éteru se vysráží sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje a vyčistí tak, že se rozpustí ve směsi dimethylformamidu a acetonu a vysráží se vodou. Získá se 1,5 g produktu tajícího ze rozkladu při 224 až 226 °C.

P ř í k l a d 55

Draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[[[3-(metylsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]-fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

2,25 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny v 100 ml dimethylformamidu se 12 hodin míchá s 1,9 g (R)-alfa-[[[3-(metylsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]benzenoové kyseliny, 0,75 g hydroxybenzotriazolu a 2,3 g dicyklohexylkarbodiimidu. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí ve 20 ml acetonu a roztok se zfiltruje. K filtrátu se přidá 1,87 g perfluorbutansulfonátu draselného ve 20 ml acetonu a pak se přidáním éteru vysráží sloučenina uvedená v názvu. Získá se 2,0 g materiálu, který po vyčištění překrystalováním z vody teje ze rozkladu při 240 až 245 °C.

P ř í k l a d 56

Draselná sůl [3S(R*)]-3-[(hydroxyfenylacetyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

1,5 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 100 ml suchého dimethylformamidu se cca 16 hodin míchá s 1,5 g dicyklohexylkarbodiimidu, 0,5 g hydroxybenzotriazolu a 0,5 g R-alfa-hydroxybenzenoové kyseliny. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí ve 20 ml acetonu, vysrážená močovina se odfiltruje a k filtrátu se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu draselného. Po přidání éteru se vysráží sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje. Získá se 1,3 g surového produktu, který po vyčištění chromatografií na adsorbentu HP-20 za použití směsi vody a acetonu (9:1) jako elučního činidla teje ze rozkladu při 145 až 150 °C.

P ř í k l a d 57

Draselná sůl $[3S(S^*)]-3-[(\text{hydroxyfenylacetyl})\text{amino}]-2\text{-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny}$

Precpuje se analogickým způsobem jako v příkladu 56 s tím, že se namísto (R)-alfa-hydroxybenzenoocetové kyseliny použije (S)-alfa-hydroxybenzenoocetová kyselina. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající při 195 až 197 °C.

P ř í k l a d 58

Draselná sůl $[3S(+)]-2\text{-oxo-3-}[(\text{fenylsulfosacetyl})\text{amino}]-1\text{-azetidinsulfonové kyseliny (1:2)}$.

Směs 2,25 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 100 ml dimethyléteru dietylglykolu, 2,4 g triethylaminu a 0,3 g dimetylamino-pyridinu se ochladí na 0 °C a přikape se k ní 1,8 g (R)-alfa-(chlorokarbonyl)benzenmetansulfonové kyseliny ve 20 ml dimethyléteru dietylglykolu. Shora uvedená teplota se udržuje ještě 2 hodiny, pak se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu a odparek se rozpustí v acetonu. Nerozpustná sraženina se odfiltruje a k filtrátu se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu draselného. Po přidání éteru se vysráží sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje. Získá se 1,4 g surového produktu, který po překrystalování ze směsi vody a acetonu taje za rozkladu při 240 až 245 °C.

P ř í k l a d 59

Draselná sůl $[3S(Z)]-3-[(2\text{-amino-4-tiazolyl})[(\text{diethoxyfosfynyl})\text{metoxy}]\text{imino}]\text{acetyl}[\text{amino}]-2\text{-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny}$

K 2,25 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 100 ml suchého dimethylformamidu se přidá 1,87 g (Z)-2-amino-alfa- $[(\text{diethoxyfosfynyl})\text{metoxy}]\text{-imino-4-tiazolooctové kyseliny}$, 0,75 g hydroxybenzotriazolu a 2,29 g dicyklohexylkerbodiimidu a výsledná směs se 12 hodin míchá. Vysrážená močovina se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. K olejovitému zbytku se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu draselného ve 20 ml acetonu. Po přidání éteru se vysráží sloučenina uvedená v názvu, která po odfiltrování poskytne 2,77 g surového produktu. Z tohoto surového produktu se po vyčištění sloupcovou chromatografií na adsorbentu HP-20 za použití směsi vody a acetonu (9:1) jako elučního činidla získá sloučenina uvedená v názvu, za rozkladu při 155 až 160 °C.

P ř í k l a d 60

Draselná sůl $[3S(Z)]-3-[(2\text{-amino-4-tiazolyl})[(2\text{-(1,1-dimethyletoxy)-2-oxo-1-fenyletoxy}]\text{-imino}]\text{acetyl}[\text{amino}]-2\text{-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny}$

2,25 g tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny v 60 ml dimethylformamidu se při teplotě místnosti 12 hodin míchá s 2,4 g (Z)-2-amino-alfa- $[(2\text{-(1,1-dimethyletoxy)-2-oxo-1-fenyletoxy}]\text{-imino-4-tiazolooctové kyseliny}$ a 1,5 g dicyklohexylkerbodiimidu. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v 50 ml acetonu, vysrážená močovina se odfiltruje a k filtrátu se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu draselného. Po přidání éteru vykřystaluje sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje. Tato sloučenina se čistí chromatografií na sloupci adsorbentu HP-20 za použití směsi vody a acetonu (7:3) jako elučního činidla. Získá se 1 g žádaného produktu tajícího za rozkladu nad 250 °C.

Příklad 61

Dreselná sůl [3S(Z)]-3-[[2-amino-4-tiazolyl][(1H-tetrazol-5-ylmetoxy)imino]acetyl]-amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Na 1,9 g tetrabutylemoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny v 60 ml dimethylformamidu se 24 hodiny za míchání působí 1,4 g (Z)-2-amino-alfa-[(1H-tetrazol-5-ylmetoxy)imino]-4-tiazolooctové kyseliny, 0,7 g hydroxybenzotriazolu a 1,4 g dicyklohexylkarbodiimidu. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se zbytek rozpustí v acetonu a vysrážená močovina se odfiltruje. K filtrátu se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu dreselného v 10 ml acetonu. Sloučenina uvedená v názvu se vysráží přidáním 200 ml éteru a vyčistí se chromatografií na sloupci pryskyřice HP-20 za použití vody jako elučního činidla. Získá se 1,05 g produktu tajícího za rozkladu při 250 °C.

Příklad 62

Dreselná sůl [3S(Z)]-3-[[2-amino-4-tiazolyl][fenylmetoxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Směs 1,5 g tetrabutylemoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, 1,23 g (Z)-2-amino-alfa-[(fenylmetoxy)imino]-4-tiazolooctové kyseliny, 0,57 g hydroxybenzotriazolu a 1,14 g dicyklohexylkarbodiimidu se v 60 ml dimethylformamidu 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Vysrážená močovina se odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří a k odparku se přidá ekvivalentní množství perfluorbutansulfonátu dreselného v 10 ml acetonu. Po přidání 200 ml éteru se vysráží sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje a vyčistí se chromatografií na sloupci pryskyřice HP-20 za použití směsi vody a acetonu (9:1) jako elučního činidla. Získá se 1 g žádaného produktu, tajícího za rozkladu při 200 °C.

Příklad 63

Dreselná sůl [3S(Z)]-3-[[2-amino-4-tiazolyl][(2-oxo-2-(fenylmetoxy)etoxy)imino]acetyl]-amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 28 s tím, že se namísto (Z)-2-amino-alfa-[2-(difenylmetoxy)-1,1-dimetyl-2-oxoetoxy]imino]-4-tiazolooctové kyseliny použije (Z)-2-amino-alfa-[2-oxo-2-(fenylmetoxy)etoxy]imino]-4-tiazolooctová kyselina. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při cca 170 °C.

Příklad 64

Dreselná sůl [3S(Z)]-3-[[2-amino-2-oxoetoxy]imino](2-amino-4-tiazolyl)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 28 s tím, že se namísto (Z)-2-amino-alfa-[2-(difenylmetoxy)-1,1-dimetyl-2-oxoetoxy]imino]-4-tiazolooctové kyseliny použije (Z)-2-amino-alfa-[2-amino-2-oxoetoxy]imino]-4-tiazolooctová kyselina. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 205 až 210 °C.

Příklad 65

Dreselná sůl [3S(Z)]-3-[[2-amino-4-tiazolyl](hydroxyimino)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Roztok 0,6 g 90% hydroxybenzotriazolu ve 100 ml dimethylformamidu se 1 hodinu míchá s 10 g molekulárního síta (4×10^{-10} m), směs se zfiltruje a filtrát se přidá k roztoku 0,004 mol tetrabutylemoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny v dimethylformamidu.

Po přidání 0,89 g (Z)-2-amino-alfa-(hydroxyimino)-4-tiazolooctové kyseliny se přidá ještě 0,91 g dicyklohexylkarbodiimidu, výsledná směs se cca 16 hodin míchá, pak se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí ve 20 ml acetonu a roztok se zfiltruje. Sloučenina uvedená v názvu se vyaráží přidáním roztoku perfluorbutansulfonátu draselného. Po chromatografii na pryskyřici HP-20 se získá 0,44 g produktu tajícího nad 240 °C.

Příklad 66

Draselná sůl [3S(Z)]-3-[[2-amino-4-tiazolyl][(karboxymetoxymino)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

0,1 g draselné soli [3S(Z)]-3-[[2-amino-4-tiazolyl][2-oxo-2-(fenylmetoxy)etoxy]imino]-acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (viz příklad 63) se rozpustí ve směsi 5 ml etanolu a 5 ml vody, a hydrogenuje se při teplotě místnosti v přítomnosti 0,2 g 10% paládia na uhlí. Po 2 hodinách se katalyzátor odfiltruje a zbylý roztok se lyofilizuje, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 235 °C.

Příklad 67

Draselná sůl [3S(Z)]-3-[[2-amino-4-tiazolyl][2-(1,1-dimetyloxy)-1-(metyltio)-2-oxo-etoxy]imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 65 s tím, že se namísto (Z)-2-amino-alfa-(hydroxyimino)-4-tiazolooctové kyseliny použije (Z)-2-amino-alfa-[[2-(1,1-dimetyloxy)-1-(metyltio)-2-oxoetoxy]imino]-4-tiazolooctová kyselina. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 130 °C.

Příklad 68

Draselná sůl (S)-3-[[[(1-etyl-4-hydroxy-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Za použití postupu popsaného v příkladu 65 se náhradou (Z)-2-amino-alfa-(hydroxyimino)-4-tiazolooctové kyseliny alfa-[[[(1-etyl-4-hydroxy-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)karbonyl]amino]benzenoetovou kyselinou získá sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 233 až 236 °C.

Příklad 69

Draselná sůl [3S(Z)]-3-[(metoxyimino)2-[[fenylmetoxy]karbonyl]amino]-4-tiazolyl]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku 0,170 mmol tetrabutylemoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 0,170 mmol boritanu sodného ve 2 ml metylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 62 µl pyridinu a 0,51 mmol (Z)-alfa-(metoxyimino)-2-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]-4-tiazolyl]acetylchloridu. Po 40 minutách se reakční směs zředí metylenchloridem a vodou a přidá se k ní 5,1 ml 0,1M tetrabutylemoniumsulfátu pufovaného na pH 4. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou okyselenou na pH 2, vodou upravenou na pH 7 a vodou nasycenou chloridem sodným, vysuší se síranem sodným a po filtraci se zahustí ve vakuu. Zbytek se vyčistí chromatografií na 10 g silikagelu SilicAR CC-4 za použití 10% metanolu v metylenchloridu k eluci produktu.

Tetrabutylemoniová sůl se rozpustí ve vodném acetonu a prolíje se sloupcem iontoměniče AG 50W-X2, (8 ml, K⁺ - cyklus). Po odpaření vody z frakcí 1 a 2 ve vakuu se získá 40 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 172 až 174 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{16}N_5O_8S_2K \cdot H_2O$

vypočteno	37,84 % C	3,33 % H	12,99 % N	11,87 % S,
nalezeno	37,95 % C	3,30 % H	12,73 % N	11,53 % S.

Příklad 70

Draselná sůl (3S-trans)-4-metyl-2-oxo-3-[(fenylacetyl)amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny

K 420 mg tetrabutylemoniové soli (3S)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se při teplotě 0 °C přidá 206 mg dicyklohexylkarbodiimidu, 153 mg N-hydroxybenzotriazolu a 138 mg fenylacetové kyseliny. Reakční směs se míchá nejprve 1 hodinu při teplotě 0 °C a pak 2 hodiny při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v 10 ml acetonu a roztok se zfiltruje. K filtrátu se přidá 25 ml acetonu nasyceného jodidem draselným a 200 ml éteru. Vyloučený pevný materiál o hmotnosti 752,7 mg je tvořen směsí draselné a tetrabutylemoniové soli kyseliny uvedené v názvu. Tento pevný materiál se rozpustí v 50 ml 0,5M roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného a roztok se nanese na sloupec pryskyřice HP-20. Elucí vodou a pak směsí vody a acetonu se získá několik frakcí, které se spojí a odpaří. Vyčištěná tetrabutylemoniová sůl se rozpustí ve vodě a roztok se nechá projít sloupцем iontoměniče Dowex 50W-X2 (K^+ - cyklus), čímž se získá 121,4 mg draselné soli uvedené v názvu. Triturací se směsí acetonu a hexanu se získá 104,6 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající při 211 až 213 °C.

Analýza: pro $C_{12}H_{13}N_2O_5SK \cdot 1/2 H_2O$

vypočteno	41,72 % C	4,09 % H	8,11 % N	9,28 % S	11,32 % K;
nalezeno	41,70 % C	4,01 % H	8,07 % N	9,01 % S	11,02 % K.

Příklad 71

Draselná sůl [3S-[3alfa(Z),4beta]]-3-[(2-amino-4-tiozoly)(metoxyimino)acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Roztok 420 mg tetrabutylemoniové soli (3S)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 25 ml dimethylformamidu se pod dusíkem míchá se 161 mg (Z)-alfa-(metoxyimino)-2-amino-4-tiozoloctové kyseliny, 136 mg N-hydroxybenzotriazolu a 164,8 mg dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se pod dusíkem míchá zhruba 16 hodin, pak se dimethylformamid odpaří ve vakuu, pryskyřičnatý zbytek se rozpustí v acetonu a močovina se odfiltruje. K filtrátu se přidá roztok 272 mg (0,8 mmol) draselné soli perfluorbutansulfonové kyseliny v 0,8 ml acetonu, výsledná suspenze se zředí stejným objemem éteru a zfiltruje se. Získá se 325,5 mg surového produktu, který se vyčistí chromatografií na 75 ml pryskyřice HP-20AG se použitím nejprve 400 ml vody a pak 400 ml směsi vody a acetonu (9:1) jako elučních činidel. Odebírají se frakce o objemu 50 ml. Ve frakcích č. 3 až 10 je obsaženo 335 mg produktu. Z frakcí č. 3 až 5 se po trituraci se směsí acetonu a hexanu získá 97,3 mg analytického materiálu. Obdobnou triturací č. 6 až 10 se získá dalších 90,4 mg pevného produktu.

Analýza: pro $C_{10}H_{12}N_5O_6S_2K$

vypočteno	29,92 % C	3,01 % H	17,45 % N	15,97 % S	9,74 % K;
nalezeno	30,32 % C	3,49 % H	15,82 % N	13,95 % S	10,45 % K.

NMR spektrum (deuteriumoxid): 1,57 (3H, d, J = 7Hz), 3,97 (3H, s), 4,30 (1H, dublet kvartet, J = 7,3 Hz), 4,70 (1H, d, J = 7 Hz), 6,95 ppm (1H, s).

P ř í k l a d 72

Draselná sůl 3S-[3alfa(Z),4beta]-3-[[2-amino-4-tiazolyl)-(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Roztok 1,17 g tetrabutylamoniové soli (3S-trans)-4-metyl-2-oxo-3-[[fenylnmetoxy)-karbonyl]amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 45 ml dimethylformamidu se cca 16 hodin míchá s 1,24 g (Z)-2-amino-alfa-[(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]-4-tiazol-octové kyseliny, 0,4 g N-hydroxybenzotriazolu a 580 mg dicyklohexylkarbodiimidu. Suspenze se odpaří ve vakuu, zbytek se trituruje s 20 ml acetonu, směs se zfiltruje a zbytek se na filtru promyje. Filtrát spolu s 2 ml promývací kapaliny se smísí s 868 mg perfluor-butensulfonátu draselného ve 3 ml acetonu a směs se zředí éterem. Vyloučený pevný materiál se izoluje dekantací matečných louhů, triturací s éterem a filtrací. Získá se 0,91 g sloučeniny uvedené v názvu. Z matečných louhů se zředěním dalšími 100 ml éteru získá druhý podíl sloučeniny uvedené v názvu, o hmotnosti 0,45 g.

P ř í k l a d 73

Dvojdraselná sůl [3S-[3alfa(Z),4beta]]-3-[[2-amino-4-tiazolyl][(1-karboxy-1-metyloxy)-imino]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K suspenzi 140 mg draselné soli [3S-[3alfa(Z),4beta]]-3-[[2-amino-4-tiazolyl][(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny v 0,5 ml anisolu se za míchání pod dusíkem při teplotě -12 °C přidá 2,5 ml kyseliny trifluorooctové, ochlazené na -10 °C. Po 10 minutách se přidá 10 ml éteru a 5 ml hexanu, výsledná suspenze se 5 minut míchá při teplotě -12 °C, načež se nechá ohřát na teplotu místnosti. Pevný materiál se izoluje odstředěním a dvakrát se promyje éterem. Roztok tohoto pevného materiálu v 5 ml studené vody se ihned zalkalizuje 0,4N hydroxidem draselným na pH 5,5 a nanese se na sloupec 80 ml adsorbentu HP-20AG. Elucí vodou se ve frakcích 7 až 11 (frakce po 10 ml) shromáždí 72 mg sloučeniny uvedené v názvu, která se izoluje odpařením těchto frakcí, trojnásobným odpařením zbytku s acetonitrilem a triturací s éterem. Produkt téže za rozkladu zhruba při 250 °C.

Analýza: pro $C_{13}H_{15}N_5O_8S_2K_2$

vypočteno	30,51 % C	2,95 % H	13,69 % N	12,53 % S	15,28 % K;
nalezeno	29,63 % C	3,20 % H	12,96 % N	11,94 % S	12,78 % K.

NMR spektrum (deuteriumoxid): 1,46 (s, 6H), 1,58 (1H, d, J = 7 Hz), 4,28 (1H, dublet kvartetů, J = 7 Hz, 2,5 Hz), 4,67 (1H, d, J = 2 Hz), 6,95 ppm (s, 1H).

1,22 g draselné soli [3S-[3alfa(Z),4beta]]-3-[[2-amino-4-tiazolyl][(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se zpracuje shora popsaným způsobem (4,2 ml anisolu, 16 ml trifluorooctové kyseliny, 13 minut při teplotě -15 °C). Chromatografií na 300 ml adsorbentu HP-20AG (frakce po 60 ml) se získá 694 mg sloučeniny uvedené v názvu (z frakcí č. 6 až 9 po shora popsaném zpracování).

P ř í k l a d y 74 až 103

Ze použití postupu popsaného v příkladu 15 se náhradou (Z)-2-amino-alfa-[[[hydroxy(fenylnmetoxy)fosforyl]metoxy]imino]-4-tiazolyloctové kyseliny kyselinami uvedenými ve sloupci I následující tabulky získají sloučeniny uvedené ve sloupci II této tabulky.

T a b u l k a

Příklad číslo	I výchozí kyselina	II produkt
74	2-amino-alfa-[2-(1,1-dimetyloxy)-1-metyl-2-oxoetoxy]imino]-4-tiazolooctová kyselina	hydrát draselné soli [3S(Z)]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[2-(1,1-dimetyloxy)-1-metyl-2-oxoetoxy]imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (1:1) tající za rozkladu při 280 °C
75	(R)-alfa-[[(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny]l)karbonyl]amino]-4-hydroxybenzenooctová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[(4-etyl-2,3-dioxo-4-piperaziny]l)karbonyl]amino](4-hydroxyfenyl)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 197 °C
76	(+)-alfa-[[(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny]l)karbonyl]amino]-2-furanooctová kyselina	draselná sůl [3S(+)]-3-[[[(4-etyl-2,3-dioxo-4-piperaziny]l)karbonyl]amino](4-hydroxyfenyl)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající při 169 až 171 °C
77	(R)-alfa-[[(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny]l)karbonyl]amino]-1,4-cyklohexadienooctová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[1,4-cyklohexadien-1-yl][(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny]l)karbonyl]amino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 185 °C
78	(R)-alfa-[[(2,3-dioxo-4-[(fenylmetylen)amino]-1-piperaziny]l)karbonyl]amino]-4-hydroxybenzenooctová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[[2,3-dioxo-4-[(fenylmetylen)amino]-1-piperaziny]l)karbonyl]amino](4-hydroxyfenyl)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 194 až 197 °C
79	(Z)-2-amino-alfa-[(1-metyloxy)imino]-4-tiazolooctová kyselina	draselná sůl [3S(Z)]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)-(1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 195 °C
80	(Z)-2-amino-alfa-(fenoxyimino)-4-tiazolooctová kyselina	draselná sůl [3S(Z)]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)(fenoxyimino)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 165 °C
81	(R)-alfa-[[(3-[[[(4-hydroxyfenyl)metylen]amino]-2-oxo-1-imidazolidiny]l)karbonyl]amino]benzenooctová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[[3-[[[(4-hydroxyfenyl)metylen]amino]-2-oxo-1-imidazolidiny]l)karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 236 °C

T a b u l k a pokračování

Příklad číslo	I výchozí kyselina	II produkt
82	(R)-alfa-[[[2-oxo-3-[(4-pyridinylmetylen)amino]-1-imidazolidinyl]-karbonyl]amino]benzenoctová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-2-oxo-3-[[[[[2-oxo-3-[(4-pyridinylmetylen)amino]-1-imidazolidinyl]karbonyl]-amino]fenylacetyl]amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 230 °C
83	(Z)-2-amino-alfa-[[1-metyl-2-oxo-2-(fenylmetoxy)etoxy]imino]-4-tiazol- octová kyselina	draselná sůl [3S(Z)]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[1-metyl-2-oxo-2-(fenylmetoxy)etoxy]imino]acetyl]-amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 110 až 115 °C
84	(Z)-2-amino-alfa-[(cyklopentylloxy)-imino]-4-tiazol- octová kyselina	draselná sůl [3S(Z)]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(cyklopentylloxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 200 °C
85	(R)-alfa-[[1-oxo-2-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]etyl]amino]benzen- octová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-2-oxo-3-[[[fenyl[[[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]acetyl]amino]acetyl]amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 260 °C
86	2-furen- octová kyselina	draselná sůl (S)-3-[(2-furanylacetyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 110 °C
87	(R)-alfa-[[[2-oxo-3-fenyl-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]benzen- octová kyselina	draselná sůl (3S)-2-oxo-3-[[[[[2-oxo-3-fenyl-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 217 až 222 °C
88	(R)-alfa-[[[2-oxo-3-(fenylmetyl)-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]- benzen- octová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-2-oxo-3-[[[[[2-oxo-3-(fenylmetyl)-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]-fenylacetyl]amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny o teplotě tání 195 až 200 °C
89	alfa-[[[β-(2-furanylmetylen)amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]- amino]-4-hydroxybenzen- octová kyselina	draselná sůl (3S)-3-[[[[[3-[(2-furanylmetylen)amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino](4-hydroxyfenyl)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 244 °C
90	(R)-alfa-[[[3-[β-(2-furanyl)-2-propenyliden]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]benzen- octová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[[[3-[(2-furanyl)-2-propenyliden]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-

T a b u l k a pokračování

Příklad číslo	I výchozí kyselina	II produkt
90		-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 195 °C
91	(Z)-2-amino-alfa-[[[(etylamino)karbonyl]-oxy]imino]-4-tiazolooctová kyselina	draselná sůl [3S(Z)]-3-[[[(2-amino-tiazolyl)[[(etylamino)karbonyl]-oxy]imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající se rozkladu při 230 °C
92	(R)-alfa-[[[2,3-dioxo-4-(fenylmetyl)-1-piperaziny]karbonyl]amino]-benzenoocetová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[[[2,3-dioxo-4-(fenylmetyl)-1-piperaziny]karbonyl]amino]fenylacetyl]-amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající se rozkladu při 158 až 159 °C
93	(R)-alfa-[[[4-(1-metyletyl)-2,3-dioxo-1-piperaziny]karbonyl]-amino]benzenoocetová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[[[4-(1-metyletyl)-2,3-dioxo-1-piperaziny]karbonyl]amino]fenylacetyl]-amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny o teplotě tání 185 až 187 °C
94	(Z)-alfa-(metoxyimino)-2-furanoocetová kyselina	draselná sůl [3S(Z)]-3-[[[(2-furanyl)-(metoxyimino)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající se rozkladu při 160 °C
95	(R)-alfa-[[[3-[[[(dimethylamino)metylen]-amino]-2-oxo-1-imidazolidiny]karbonyl]amino]benzenoocetová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[[[3-[[[(dimethylamino)metylen]amino]-2-oxo-1-imidazolidiny]karbonyl]-amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající se rozkladu při 195 °C
96	(R)-alfa-[[[3-etyl-2-oxo-1-imidazolidiny]karbonyl]amino]benzenoocetová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[[[3-etyl-2-oxo-1-imidazolidiny]karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající se rozkladu při 185 až 190 °C
97	(R)-alfa-[[[[[4-metoxyfenyl]metoxy]karbonyl]amino]acetyl]amino]benzenoocetová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[[[[[4-metoxyfenyl]metoxy]karbonyl]amino]acetyl]amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající se rozkladu při 268 °C
98	(R)-alfa-[[[2-oxo-3-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]-1-imidazolidiny]karbonyl]amino]benzenoocetová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-2-oxo-3-[[[[[2-oxo-3-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]-1-imidazolidiny]karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny tající se rozkladu při 175 °C

T a b u l k a pokračování

Příklad číslo	I výchozí kyselina	II produkt
99	(Z)-2-amino-alfa-[(2-amino-1,1-dimethyl-2-oxoetoxy)imino]-4-tiazolooctová kyselina	draselná sůl [3S(Z)]-3-[[[(2-amino-1,1-dimethyl-2-oxoetoxy)-imino](2-amino-4-tiazolyl)acetyl]-amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 210 °C
100	(R)-alfa-[[[4-(1-metyletyl)-2,3-dioxo-1-piperaziny]karbonyl]amino]-4-hydroxybenzenoctová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[[4-(1-metyletyl)-2,3-dioxo-1-piperaziny]karbonyl]amino](4-hydroxyfenyl)acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 201 až 203 °C
101	(R)-alfa-[[[3-(1-metyletyl)-2-oxo-1-imidazolidiny]karbonyl]amino]benzenoctová kyselina	draselná sůl [3S(R*)]-3-[[[[3-(1-metyletyl)-2-oxo-1-imidazolidiny]karbonyl]amino]fenylacetyl]-amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 195 až 200 °C
102	(Z)-2-amino-alfa-[[2-(difenylmetoxy)-1-metyl-2-oxoetoxy]imino]-4-tiazolooctová kyselina	draselná sůl [3S(Z)]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[2-(difenylmetoxy)-1-metyl-2-oxoetoxy]imino]acetyl]-amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny o teplotě tání 145 až 150 °C
103	5-metyl-3-fenyl-4-isoxazolkarboxylová kyselina	draselná sůl (S)-3-[[[(5-metyl-3-fenyl-4-isoxazolyl)karbonyl]-amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny tající za rozkladu při 230 až 232 °C

P ř í k l a d 104

Draselná sůl [3alfa(Z),4alfa]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)(metoxyimino)acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Roztok 62 mg tetra-n-butylamoniové soli (cis)-4-metyl-2-oxo-3-amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny v 5 ml dimethylformamidu se cca 16 hodin míchá s 31 mg (Z)-2-amino-alfa-(metoxyimino)-4-tiazolooctové kyseliny, 27 mg N-hydroxybenzotriazolu a 31,5 mg dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční roztok se odpaří ve vakuu a zbytek se trituruje se 3 ml acetonu. Vzniklá suspenze se odstředí a kapalný podíl se smísí s 51 mg perfluorbutan-sulfonátu draselného. Po zředění 5 ml éteru a filtrací se získá pevný produkt, který při chromatografii na adsorbentu HO-20AG (40 ml) za použití vody jako elučního činidla poskytne ve frakcích 3 až 5 (frakce po 20 ml) Rydon-pozitivní materiál. Po odpaření éteru a triturování se získá 23 mg produktu ve formě hydroskopické pevné látky.

Analýza: pro $C_{10}H_{12}N_5O_6S_2K$

vypočteno	29,91 % C	3,01 % H	17,44 % N;
nalezeno	29,30 % C	3,31 % H	16,66 % N.

NMR (deuteriumoxid): 1,40 (d, 3H, J = 7 Hz), 3,97 (s, 3H), 4,46 (sdánlivý penta, 1H, J = 7 Hz), 5,37 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,97 ppm (s, 1H).

P ř í k l a d 105

Draselná sůl [3S-[3alfa(Z),4alfa]]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)methoxyimino]acetyl]amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku 201 mg (Z)-2-amino-alfa-(methoxyimino)-4-tiazolactové kyseliny a 153 mg N-hydroxybenzotriazolo-monohydrátu ve 3 ml dimethylformamidu se přidá 206 mg dicyklohexyl-karbodiimidu. Směs se 20 minut míchá pod dusíkem při teplotě místnosti, pak se k ní přidá roztok 180 mg (3S-cis)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 0,14 ml triethylaminu ve 2 ml dimethylformamidu (další 1 ml dimethylformamidu se použije k spláchnutí tohoto roztoku) a výsledná směs se cca 16 hodin míchá. Reakční suspenze se odpaří ve vakuu, zbytek se trituruje s 12 ml acetonu, směs se odstředí a ke kapalnému podílu se přidá 338 mg perfluorbutansulfonátu draselného. Po zředění 10 ml éteru a filtraci se získá pevný produkt, který chromatografií na 200 ml adsorbentu HP-20, se použitím vody jako elučního činidla, poskytne 274 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě hygroskopické pevné látky. Produkt se izoluje ze spojených frakcí 18 až 30 (frakce po 20 ml) lyofilizací.

Analýza: pro $C_{10}H_{12}N_5O_6S_2K$

vypočteno	29,91 % C	3,01 % H	17,44 % N
nalezeno	30,03 % C	3,21 % H	17,06 % N.

NMR (deuteriumoxid): 1,40 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 3,98 (s, 3H), 4,48 (dublet tripletá, 1H, J = 6,4, 5,5 Hz), 5,36 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 6,97 (s, 1H).

P ř í k l a d y 106 až 109

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 105 a tím, že se namísto (3S-cis)-3-amino-3-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny použije (3S-trans)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina a namísto (Z)-2-amino-alfa-(methoxyimino)-4-tiazolactové kyseliny vždy příslušná kyselina uvedená ve sloupci I následujícího přehledu. Získají se sloučeniny uvedené v odstavci II tohoto přehledu.

T a b u l k a

Příklad číslo	I výchozí látka	II produkt
106	(R)-alfa-[[[3-[(2-furanylmetylen)-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-karbonyl]amino]benzenoctová kyselina	draselná sůl [3S[3alfa(R ^x),4beta]]-3-[[[[[3-[(2-furanylmetylen)amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]-amino]fenylacetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, tající se rozkladu při 213 °C
107	(R)-alfa-[[[4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny]karbonyl]amino]benzenoctová kyselina	draselná sůl [3S[3alfa(R ^x),4beta]]-3-[[[[[4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny]karbonyl]amino]fenylacetyl]-amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, tající se rozkladu při 177 °C
108	(Z)-2-amino-alfa-(hydroxyimino)-4-tiazolactová kyselina	draselná sůl [3S-[3alfa(Z),4beta]]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)(hydroxy-

T a b u l k a pokračování

Příklad číslo	I výchozí látka	II produkt
108		imino]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo- -1-azetidinsulfonové kyseliny, o teplotě tání 230 °C
109	(+)-alfa-[(aminooxoacetyl)amino]-2- -tiofenoctová kyselina	draselná sůl [3S-[3alfa(+).4beta]]- -3[[[(aminooxoacetyl)amino]-2- -tienylecetyl-amino]-4-metyl-2- -oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, tající za rozkladu při 135 °C

P ř í k l a d 110

Draselná sůl [3S-[3alfa(Z),4beta]]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[[1,1-dimetyl-2-[(4-nitrofenyl)-metoxy]-2-oxoetoxy]imino]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K suspenzi 0,36 g (3S-trans)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 30 ml suchého dimethylformamidu se pod dusíkem při teplotě 26 °C přidá 309 µl triethylaminu. Zhruba po 5 minutách přejde tato směs na čirý roztok, k němuž se přidá nejprve 0,816 g (Z)-2-amino-alfa-[[1,1-dimetyl-2-[(4-nitrofenyl)metoxy]-2-oxoetoxy]imino]-4-tiazolooctové kyseliny a pak 0,334 g N-hydroxybenzotriazolu a 0,453 g dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční směs se 12 hodin míchá při teplotě 26 °C, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a zbytek se trituruje s 30 ml acetonu. Po pětiminutovém míchání se pevné podíly oddělí a k filtrátu se přidá 3,680 g perfluorbutansulfonátu draselného v 5 ml acetonu. Po přidání cca 40 ml se vyloučí sraženina, která se odfiltruje a vysuší se ve vakuu. Získá se 1,073 g produktu, ve druhém podílu pak 0,066 g produktu. Celkový výtěžek tedy činí 1,14 g.

Analýza: pro $C_{20}H_{21}N_6O_{10}S \cdot K \cdot H_2O$

vypočteno	38,33 % C	3,70 % H	13,41 % N	10,23 % S	6,24 % K;
nalezeno	38,30 % C	3,63 % H	13,41 % N	9,88 % S	5,98 % K.

P ř í k l a d 111

Draselná sůl [3alfa(Z),4alfa]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-karboxy-1-metyloxy)imino]acetyl]-amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (1:2)

A) Draselná sůl [3alfa(Z),4alfa]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Roztok 150 mg tetrabutylemoniové soli (cis)-4-metyl-2-oxo-3-amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny v 5 ml dimethylformamidu se zhruba 16 hodin míchá spolu se 146 mg (Z)-2-amino-alfa-[(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]-4-tiazolooctové kyseliny, 73 mg dicyklohexylkarbodiimidu a 51 mg N-hydroxybenzotriazolu. Reakční směs se odpaří ve vakuu a zbytek se trituruje se 4 ml acetonu. Suspenze se zfiltruje a pevný produkt se promyje dvakrát vždy 2 ml acetonu. Filtrát se spojí s promývacími kapalinami a přidá se 113 mg perfluorbutansulfonátu draselného. Zředěním 24 ml éteru se získá pevný materiál, který po trojnásobném promytí éterem poskytne 186 mg sloučeniny uvedené v názvu.

B) Draselná sůl [3alfa(Z),4alfa]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[1-karboxy-1-metyloxy]imino]-acetyl]amino]-2-metyl-4-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (1:2)

Suspense 186 mg draselné soli [3alfa(Z),4alfa]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-difenyln-metoxycarbonyl-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny v 0,6 ml destilovaného anisolu se ochladí na -12 °C a při teplotě -10 °C se k ní přidá 3,0 ml destilované trifluoroctové kyseliny. Výsledný roztok se 10 minut míchá, načež se k němu přidá nejprve 12 ml éteru a pak 6 ml hexanu. Po pětiminutové reakci při teplotě -10 °C a patnáctiminutovém míchání při teplotě místnosti se pevný podíl izoluje odstředěním a promyje se čtyřikrát éterem. Získá se 141 mg materiálu, který se vysuší ve vakuu, rozpráškují se, rozpustí se v 5 ml vody a roztok se ihned upraví 0,4N hydroxidem sodným na pH 5,6. Výsledný roztok se nanese na sloupec adsorbentu HP-20 AG a sloupec se eluuje vodou, přičemž se odebírají frakce o objemu 10 ml. Frakce 8 až 12 se spojí a odpeří se ve vakuu, k odparku se přidá acetonitril a směs se odpeří. Tento postup se třikrát opakuje. Zbytek poskytne po tritraci s éterem 101,7 mg žádného produktu ve formě hydroskopické pevné látky.

Analýza: pro $C_{13}H_{15}N_5O_8S_2 \cdot 2K$

vypočteno	30,51 % C	2,95 % H	13,69 % N	12,53 % S	15,28 % K;
nalezeno	30,11 % C	3,26 % H	13,35 % N	12,12 % S	15,02 % K.

P ř í k l a d y 112 až 114

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 105 s tím, že se namísto (Z)-2-amino-alfa-(metoxyimino)-4-tiazolactové kyseliny použije vždy příslušná sloučenina uvedená ve sloupci I následující tabulky. Získají se sloučeniny uvedené ve sloupci II této tabulky.

T a b u l k a

Příklad číslo	I výchozí látka	II produkt
112	(R)-alfa-[[[2,3-dioxo-4-[[[fenyl-metoxycarbonyl]amino]-1-piperazinyl]karbonyl]amino]benzenoatová kyselina	draselná sůl fenylmetylésteru [3S-[3alfa(R [*]),4alfa]]-[4-[[[2-[[4-metyl-2-oxo-1-sulfo-3-azetidiny]amino]-2-oxo-1-fenyletyl]amino]-karbonyl]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-karbamové kyseliny, tající za rozkladu při 191 °C
113	(R)-alfa-[[[[(2-furanylmetylen)amino]-2-oxoimidazolidinyl]karbonyl]amino]-benzenoatová kyselina	draselná sůl [3S-[3alfa(R [*]),4alfa]]-[3-[[[3-[(2-furanylmetylen)amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]-amino]fenylacetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny
114	(R)-alfa-[[[4-etyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl]karbonyl]amino]benzenoatová kyselina	draselná sůl [3S-[3alfa(R [*]),4alfa]]-[3-[[[4-etyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl]karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

P ř í k l a d 115

Draselná sůl [3S-[3alfa(Z),4alfa]]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-karboxy-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (1:2)

A) Draselná sůl [3S-[3alfa(Z),4alfa]]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku 440 mg (Z)-2-amino-alfa-[(1-karboxy-1-metyloxy)imino]-4-tiazolactové kyseliny a 153 mg monohydrátu N-hydroxybenzotriazolu ve 3 ml dimethylformamidu se přidá 206 mg dicyklohexylkarbodiimidu, směs se v dusíkové atmosféře 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá roztok 180 mg (3S-cis)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 0,14 ml triethylaminu ve 2 ml dimethylformamidu (další 1 ml dimethylformamidu se používá k spláchnutí shora uvedeného roztoku) a výsledná směs se cca 16 hodin míchá. Reakční směs se odpaří ve vakuu, zbytek se trituruje s 12 ml acetonu, suspenze se zfiltruje a pevný materiál se promyje dvakrát vždy 3 ml acetonu. Filtrát se spojí s promývacími kapalinami a přidá se k němu 338 mg perfluorbutansulfonátu draselného. Po zředění 30 ml éteru se získá pryskyřičnatý pevný produkt, který pozvolna ztuhne. Tento pevný materiál se odfiltruje a promyje se éterem. Získá se 656 g sloučeniny uvedené v názvu.

B) Draselná sůl [3S-3alfa(Z),4alfa]]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-karboxy-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Suspenze 656 mg draselná soli [3S-[3alfa(Z),4alfa]]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny ve 2,3 ml destilovaného anisolu se ochladí na -12 °C a přidá se k ní 11,5 ml trifluoroctové kyseliny; předem ochlazené na -10 °C. Výsledný roztok se 15 minut míchá, načež se k němu přidá nejprve 46 ml éteru a pak 23 ml hexanu. Po pětiminutové reakci při teplotě -10 °C a patnáctiminutovém míchání při teplotě místnosti se pevný materiál odfiltruje a promyje se éterem. Získá se 457 mg velmi hygroskopické pryskyřice, která se rozpustí v 6 ml studené vody. Roztok se okamžitě upraví 0,4N roztokem hydroxidu draselného na pH 5,6, nanese se na sloupec 200 ml pryskyřice HP-20 a sloupec se vymývá vodou, přičemž se odebírají frakce o objemu 50 ml. Frakce 7 až 11 se spojí a lyofilizují se. Získá se 239 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky.

Analýza: pro $C_{13}H_{15}O_8N_5S_2K_2 \cdot 1/2H_2O$

vypočteno	29,99 % C	3,10 % H	13,45 % N	12,32 % S;
nalezeno	29,94 % C	3,30 % H	13,30 % N	11,93 % S.

NMR (deuteriumoxid): 1,44 (d, 3H, J = 75 Hz), 1,46 (s, 6H), 4,48 (dublet tripletů, 1H, J = 75, 5,5 Hz), 5,34 (d, 1H, J = 5,5), 6,96 ppm (s, 1H).

P ř í k l a d 116

Draselná sůl (3S-trans)-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)oxoacetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku 1,85 g difenylfosforylchloridu v 15 ml suchého dimethylformamidu, ochlazenému v chladicí lázni tvořené ledem v metanolu na -15 °C až -20 °C, se přidá 2,14 g soli (2-amino-4-tiazolyl)glyoxylové kyseliny a triethylaminem. Po půlhodinovém míchání se k studenému roztoku smíšeného anhydridu přidá roztok 1,08 g (3S-trans)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 1,92 ml triethylaminu v 5 ml suchého dimethylformamidu a reakční směs se 24 hodiny míchá při teplotě 5 °C. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, tmavě zbarvený olejovitý zbytek se rozpustí ve vodě a chromatografuje se na sloupci 200 ml pryskyřice Dowex 50 X 2-400 (K^+ - cyklus). Sloupec se vymývá vodou, přičemž se odebírají frakce o objemu 15 ml. Z frakcí 13 až 27 se získá 3,37 g surového produktu, který se chromatografuje na sloupci 200 ml pryskyřice HP-20, za použití vody jako elučního činidla. Odebírají se frakce o objemu 15 ml. Žádaný produkt je obsažen ve frakcích 18 až 26. Odpařením vody ve vakuu se získá sloučenina uvedená v názvu, ve formě amorfního prášku.

Analýza pro $C_9H_9N_4O_6S_2K$ (372,42)

vypočteno	29,02 % C	2,44 % H	15,04 % N	17,22 % S	10,50 % K;
nalezeno	28,87 % C	2,62 % H	14,85 % N	15,09 % S	10,81 % K.

P ř í k l a d 117

Trifluoroacetát draselné soli [3S(R²)]-3-[[[(aminoacetyl)amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (1:1)

Odstraněním chránicích skupin z draselné soli [3S(R²)]-3-[[[[[(4-metoxyfenyl)metoxy]-karbonyl]amino]acetyl]amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (viz příklad 97) za použití trifluoroctové kyseliny a anisolu se získá sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 165 °C.

P ř í k l a d 118

Draselná sůl [3S-[3alfa(Z),4beta]]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[2-difenylmetoxy]-2-oxoetoxyl]imino]acetyl]amino]-2-metyl-4-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 105 a tím, že se namísto (Z)-2-amino-alfa-(metoxyimino)-4-tiazolctové kyseliny použije (Z)-2-amino-alfa-[2-(difenylmetoxy)-2-oxoetoxyl]imino]-4-tiazolctová kyselina na (3S-cis)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonovou kyselinu se nejprve působí triethylaminem. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 155 až 160 °C.

P ř í k l a d 119

Dvojdraselná sůl [3S[3alfa(Z),4beta]]-3-[[[(karboxymetoxyl)imino](2-amino-4-tiazolyl)acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Odstraněním chránicích skupin z draselné soli [3S-[3alfa(Z),4beta]]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[2-(difenylmetoxy)-2-oxoetoxyl]imino]acetyl]amino]-2-metyl-4-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (viz příklad 118) za použití kyseliny trifluoroctové a anisolu se získá sloučenina uvedená v názvu, rozkládající se při teplotě nad 250 °C.

P ř í k l a d 120

Draselná sůl (S)-3-[[[(2,6-dichlor-4-pyridinyl)tio]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Acylací tetrabutylamoniové soli (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny 4-nitrofenylesterem [(2,6-dichlor-4-pyridinyl)tio]octové kyseliny a následujícím působením perfluorbutansulfonátu draselného se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 212 až 214 °C.

P ř í k l a d 121

Sodná sůl [3S(Z)]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-karboxy-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (1:2)

Z tetrabutylamoniové soli [3S(Z)]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[2-(difenylmetoxy)-1,1-dimetyl-2-oxoetoxyl]imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se za použití trifluoroctové kyseliny a anisolu oddělí chránicí skupiny. Po konverzi působením vodného hydroxidu sodného na dvojsodnou sůl a po vyčištění chromatografií na adsorbentu HP-20 se získá sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 185 °C.

Příklady 122 až 125

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 15 s tím, že se namísto (Z)-2-amino- α -[[hydroxy(fenylmetoxy)fosforyl]metoxy]imino]-4-tiazolpctové kyseliny použije vždy příslušná kyselina uvedená ve sloupci I následující tabulky. Získají se produkty uvedené ve sloupci II této tabulky.

Tabulka

Příklad číslo	I výchozí látka	II produkt
122	2,6-dimetoxybenzoová kyselina	draselná sůl (S)-3-[(2,6-dimetoxybenzoyl)amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, tající při rozkladu při 180 °C
123	(Z)-2-amino- α -[[4-(difenylmetoxy)-4-oxobutoxy]imino]-4-tiazolpctová kyselina	draselná sůl [3S(Z)]-2-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[4-(difenylmetoxy)-4-oxobutoxy]imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, tající za rozkladu při 125 až 130 °C
124	2-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]-metyl]benzoová kyselina	draselná sůl (S)-2-oxo-3-[[2-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]metyl]benzoyl]amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny, tající za rozkladu při 234,5 °C
125	α -[[[5-hydroxy-2-(4-formyl-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl]karbonyl]amino]benzoová kyselina	draselná sůl (3S)-3-[[[[[5-hydroxy-2-(4-formyl-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl]karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, tající za rozkladu při 265 až 270 °C

Příklad 126

Dvojdraselná sůl (trans,Z)-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-karboxy-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-etyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

A) Dvojdraselná sůl (trans,Z)-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-etyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

0,55 g (trans)-3-amino-4-etyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a 335 mg triethylaminu se rozpustí v 50 ml suchého dimethylformamidu a k roztoku se za míchání při teplotě 0 °C přidá nejprve 450 mg hydroxybenzotriazolu a pak 0,69 g dicyklohexylkarbodiimidu. Zhruba po šestnáctihodinovém míchání při teplotě 0 °C se banka evakuuje a k pevnému zbytku se přidá 25 ml suchého acetonu. Směs se zfiltruje a k filtrátu se přidá nejprve 0,94 g perfluorbutansulfonátu draselného a pak 100 ml éteru. Po jednohodinovém stání při teplotě 0 °C se pevný produkt odfiltruje, promyje se éterem a vysuší se ve vakuu. Získá se 1,58 g sloučeniny uvedená v názvu.

B) Dvojdraselná sůl (trans,Z)-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-karboxy-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-etyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K suspenzi 1,31 g dvojdraselné soli (trans,Z)-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)](1-difenyloxy)karbonyl-1-metyloxy]imino]acetyl]amino]-4-etyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny v 10 ml anisolu se při teplotě -15 °C přidá během 10 minut 5 ml kyseliny trifluoroctové. Po dvouhodinovém míchání při teplotě -10 °C se získá čirý roztok, k němuž se při teplotě -30 °C přidá 80 ml suchého éteru. Vyloučená sraženina se odfiltruje, rozmíchá se s 5 ml vody, hodnota pH se při teplotě 0 °C nastaví 1N hydroxidem draselným na 5,5 a směs se zfiltruje k odstranění nezreagovaného výchozího materiálu. Filtrát se chromatografuje na adsorbentu HP-20 za použití vody jako elučního činidla. Lyofilizací se získá 185 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 160 °C.

P ř í k l a d 127

Draselná sůl [3S(Z)]-[[[(2-amino-4-tiazolyl)](4-hydroxy-4-oxobutoxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Odstaněním chránicí skupiny z draselné soli [3S(Z)]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)](4-(difenyloxy)-4-oxobutoxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (viz příklad 123) za použití trifluoroctové kyseliny a anisolu se získá sloučenina uvedená v názvu, tající nad 200 °C.

P ř í k l a d 128

(S)-3-[[2-(aminometyl)benzoyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina ve formě vnitřní soli

Odstaněním chránicí skupiny z draselné soli (S)-2-oxo-3-[[2-[[[(fenylmetoxy)karbonyl]amino]metyl]benzoyl]amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny za použití plynného vodíku, paládie na uhlí a kyseliny chlorovodíkové, se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 162 až 165 °C.

P ř í k l a d 129

Draselná sůl (S)-3-[[[2-(4-formyl-1-piperaziny)-5-hydroxypyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl]=karbonyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Tetrabutylamoniová sůl (S)-3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se nechá reagovat s 2-(4-formyl-1-piperaziny)-5-hydroxy-6-[[4-nitrofenoxylkarbonyl]pyrido[2,3-d]pyrimidinem a pak se na produkt působí perfluorbutansulfonátem draselným v acetonu. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 290 °C.

P ř í k l a d 130

Dvojdraselná sůl (3S-trans)-alfa-[[[4-metyl-2-oxo-1-sulfo-3-azetidiny]amino]karbonyl]-benzenoctová kyseliny

(3S-trans)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonová kyselina se nechá reagovat s alfa-(karboxyl)benzenoacetylchloridem a ne výsledný produkt se působí trietyleminem a perfluorbutansulfonátem draselným. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 147 °C.

P ř í k l a d 131

Draselná sůl [3S-[3alfa(Z),4beta]]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)(metoxyimino)acetyl]amino]-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

0,25 g (3S-trans)-3-amino-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se roz-

pustí ve 30 ml suchého dimethylformamidu a 0,12 g triethylaminu. Jekmile směs přejde za míchání na čirý roztok, přidá se 0,2 g (Z)-2-amino-alfa-(metoxyimino)-4-tiazolooctové kyseliny, 0,16 g hydroxybenzotriazolu a 0,42 g dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční směs se 48 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se vyloučená močovina odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 10 ml acetonu a k roztoku se přidá 0,41 g perfluorbutansulfonátu draselného. Po přidání 50 ml éteru se vysráží sloučenina uvedená v názvu, která se odfiltruje a podrobí se chromatografii na sloupci adsorbentu HP-20 za použití směsi vody a acetonu (9:1) jako elučního činidla. Získá se (po lyofilizaci) 0,36 g produktu o teplotě tání 200 až 205 °C.

P ř í k l a d 132

Dvojdraselná sůl [3S-[3alfa(Z),4beta]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-karboxy-1-metyloxy)-imino]acetyl]amino]-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

A) Draselná sůl [3S-[3alfa(Z),4beta]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

0,2 g (3S-trans)-3-amino-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se za míchání rozpustí ve 30 ml dimethylamidu a 0,09 g triethylaminu. Přidá se 0,30 g (Z)-2-amino-alfa-[[[(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]-4-tiazolooctové kyseliny a 0,33 g dicyklohexylkarbodiimidu, a v míchání při teplotě místnosti se pokračuje ještě 12 hodin. Vysrážená močovina se odfiltruje a matečný louh se odpaří k suchu. Olejovitý zbytek se rozpustí v 5 ml acetonu, k roztoku se přidá 0,3 g perfluorbutansulfonátu draselného a směs se za míchání vylije do 100 ml éteru. Vysráží se draselná sůl [3S-[3alfa(Z),4beta]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)-[(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny, která se odfiltruje. Výtěžek činí 0,61 g.

B) Dvojdraselná sůl [3S-[3alfa(Z),4beta]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-karboxy-1-metyloxy)-imino]acetyl]amino]-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

0,61 g draselné soli [3S-[3alfa(Z),4beta]-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[(1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyloxy)imino]acetyl]amino]-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se suspenduje v 6 ml anisolu, suspenze se ochladí na -15 °C a za míchání se k ní přikape 5 ml trifluorooctové kyseliny. Shora uvedená teplota se udržuje ještě 1 hodinu, načež se sníží na -30 °C a k směsi se přidá hrubě 100 ml suchého éteru takovou rychlostí, aby teplota nepřestoupila -10 °C. Vysrážená sloučenina se odfiltruje a chromatografuje se na pryskyřici HP-20 za použití směsi vody a acetonu (9:1) jako elučního činidla. Získá se 0,3 g sloučeniny uvedené v názvu (po lyofilizaci), tající za rozkladu při 110 až 120 °C.

P ř í k l a d 133

Draselná sůl [3S-[3alfa,4beta]-4-cyklohexyl-3-[[[[[3-[(2-furanylmetylen)amino]-3-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

0,1 g (3S-trans)-3-amino-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se za míchání rozpustí ve směsi 30 ml suchého dimethylformamidu a 0,05 g triethylaminu. Přidá se 0,14 g [[[(2-furanylmetylen)amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]fenyloctové kyseliny, 0,06 g hydroxybenzotriazolu a 0,17 g dicyklohexylkarbodiimidu, výsledný roztok se 5 dnů míchá při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Odperek se rozpustí v 10 ml acetonu a vysrážená močovina se odfiltruje. Matečný louh se rozmíchá a 0,15 g perfluorbutansulfonátu draselného a zředí se 50 ml éteru. Sraženina se odfiltruje a chromatografuje se na pryskyřici HP-20 za použití směsi vody a acetonu (9:1) jako elučního činidla. Po lyofilizaci se získá 0,14 g produktu tajícího za rozkladu při 195 až 200 °C.

Příklad 134

Draselná sůl [3S-[3 α (R^{*}),4 β)]-4-cyklohexyl-3-[[3-(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny)-1,3-dioxo-2-fenylpropyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

0,1 g (3S-trans)-3-amino-4-cyklohexyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se rozpustí za míchání ve 30 ml dimethylformamidu a 0,5 g triethylaminu, přidá se (R)- α -[[4-etyl-2,3-dioxo-1-piperaziny]karbonyl]amino]benzenoctová kyselina, 0,06 g hydroxybenzotriazolu a 0,17 g dicyklohexylkarbodiimidu, a reakční směs se cca 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu a olejovitý zbytek se rozpustí v 10 ml acetonu. Vysrážená močovina se odfiltruje, matečný louh se rozmíchá s 0,15 g perfluorbutan-sulfonátu draselného a zředí se 50 ml éteru. Sraženina se odfiltruje a chromatografuje se na pryskyřici HP-20 za použití směsi vody a acetonu (9:1) jako elučního činidla. Po lyofilizaci se získá 0,15 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 175 až 180 °C.

Příklad 135

Draselná sůl (trans,Z)-3-[[2-amino-4-tiazolyl](metoxyimino)acetyl]amino]-4-etyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým způsobem jako v části A) v příkladu 126 s tím rozdílem, že se (Z)-2-amino- α -(metoxyimino)-4-tiazolacetová kyselina použije jako výchozí materiál namísto (Z)-2-amino- α -[[1-difenylmetoxykarbonyl-1-metyletoxy]imino]-4-tiazolacetové kyseliny. Získá se sloučenina uvedená v názvu, tající za rozkladu při 190 °C.

Příklad 136

Draselná sůl (+)-(trans)-2-oxo-4-fenyl-3-[(fenylacetyl)amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny

A) Tetrabutylamoniová sůl (+)-(trans)-2-oxo-4-fenyl-3-[(fenylacetyl)amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku 52 mg N-hydroxybenzotriazol-monohydrátu a 46 mg fenylacetové kyseliny v 0,3 ml dimethylformamidu se pod ergonem při teplotě 0 °C přidá 70 mg pevného dicyklohexylkarbodiimidu. Chladicí lázeň se odstraní a výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Po zředění dalších 0,3 ml dimethylformamidu se přidá nejprve 75 mg pevné (+)-(trans)-3-amino-2-oxo-4-fenyl-1-azetidinsulfonové kyseliny a pak se přikape 0,05 ml triethylaminu. Reakční směs se 23 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a filtrační kádě se promyje dimethylformamidem. Filtrát se unese do 20 ml 0,5M roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného (pH 4,5), směs se promyje třikrát vždy 8 ml etylacetátu (extrakt se odloží) a přidá se k ní 105 mg (0,31 mmol) tetrabutylamonium-hydrogensulfátu. Výsledná směs se extrahuje třikrát vždy 15 ml dichlormetanu, extrakty se promyjí dvakrát vždy 15 ml 10% roztoku chloridu sodného a 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, a vysuší se síranem sodným. Po filtraci, zahuštění ve vakuu a záněvu ve vysokém vakuu na 32 °C se získá 165 mg olejovitého materiálu, obsahující zhruba 40 % žádané sloučeniny a 60 % dimethylformamidu.

B) Draselná sůl (+)-(trans)-2-oxo-4-fenyl-3-[(fenylacetyl)amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku tetrabutylamoniové soli (+)-(trans)-2-oxo-4-fenyl-3-[(fenylacetyl)amino]-1-azetidinsulfonové kyseliny v 1,5 ml acetonu se přidá 41 mg (0,121 mmol) perfluorbutan-sulfonátu draselného. Po zředění 12 ml éteru se získá sklovitý materiál, který po trituraci s éterem poskytne 43 mg pevné látky s obsahem cca 20 % nečistoty obsahující tetrabutylamoniový zbytek. Tato pevná látka se rozpustí v 50% vodném acetonu a prolije se sloupcem 1 ml iontoměniče Dowex 50W-X2 (K⁺ - cyklus).

Po odpaření rozpouštědla se získá pevný produkt, který se promyje acetonem a hexanem, a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 60 °C. Výtěžek sloučeniny uvedené v názvu činí 15 mg.

Analýza: pro $C_{17}H_{15}N_2O_5S.K$

vypočteno	51,23 % C	3,80 % H	7,03 % N	8,05 % S	9,81 % K;
nalezeno	50,44 % C	4,20 % H	7,01 % N	7,59 % S	9,40 % K.

P ř í k l a d 137

Draselná sůl (+)-(trans,Z)-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)(metoxyimino)acetyl]amino]-2-oxo-4-fenyl-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku 52 mg N-hydroxybenzotriazol-hydrátu a 69 mg (Z)-2-amino-alfa-(metoxyimino)-4-tiazolactové kyseliny v 0,3 ml dimethylformamidu se při teplotě místnosti pod argonem přidá 70 mg pevného dicyklohexylkarbodiimidu. Výsledná směs se 1 hodinu míchá, načež se k ní přidá nejprve 75 mg pevné (+)-(trans)-3-amino-2-oxo-4-fenyl-1-azetidinsulfonové kyseliny, a pak se k ní přikape 0,05 ml triethylaminu. Reakční směs se 23 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se z ní ve vysokém vakuu při teplotě 30 °C odpaří dimethylformamid, zbytek se trituruje s 2 ml acetonu a směs se zfiltruje. Filtrační koláč se promyje dvakrát vždy 3 ml acetonu a k filtrátu se přidá 86 mg perfluorbutansulfonátu draselného. Zředěním 10 ml éteru se vyloučí pryskyřičnatý materiál, který po trituraci, promytí acetonem a hexanem a vysušení poskytne 82 mg pevné sloučeniny uvedené v názvu.

Analýza: pro $C_{15}H_{14}N_5O_6S_2.K$

vypočteno	40,26 % C	3,16 % H	15,65 % N	14,33 % S	8,74 % K;
nalezeno	38,60 % C	3,19 % H	15,07 % N	13,87 % S	7,5 % K.

P ř í k l a d 138

Draselná sůl (+)-(cis,Z)-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)(metoxyimino)acetyl]amino]-2-oxo-4-(2-fenyletenyl)-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku 68 mg (Z)-2-amino-alfa-(metoxyimino)-4-tiazolactové kyseliny a 51 mg N-hydroxybenzotriazol-monohydrátu ve 2 ml dimethylformamidu se přidá 69 mg dicyklohexylkarbodiimidu. Výsledná směs se 30 minut míchá pod dusíkem při teplotě místnosti. Přidá se 90 mg (cis)-3-amino-2-oxo-4-(2-fenyletenyl)-1-azetidinsulfonové kyseliny a 34 mg triethylaminu, a směs se 20 hodin míchá pod dusíkem. Výsledná suspenze se odpaří ve vakuu, zbytek se trituruje s 10 ml acetonu, suspenze se zfiltruje a k filtrátu se přidá 113 mg perfluorbutansulfonátu draselného. Po zředění 30 ml éteru a filtrace se získá 169 mg pevného produktu, který se rozpustí v malém množství cca 10% acetonu ve vodě a nanese se na sloupec 34 ml pryskyřice HP-20. Sloupec se vymývá nejprve 150 ml vody a pak 10% acetonem ve vodě, přičemž se odebírají frakce o objemu 15 ml. Frakce 16 až 19 se spojí a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 110 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky.

Analýza: pro $C_{17}H_{16}O_6N_5S_2K.H_2O$

vypočteno	40,23 % C	3,50 % H	13,80 % N	12,63 % S	7,70 % K;
nalezeno	40,03 % C	3,05 % H	13,61 % N	12,31 % S	7,56 % K.

P ř í k l a d 139

Draselná sůl (cis)-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[[1-(difenylmetoxykarbonyl)-1-metyloxy]imino]acetyl]amino]-4-(metoxykarbonyl)-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K roztoku 34 mg N-hydroxybenzotriazol-hydrátu a 101 mg 2-amino-alfa-[1-(difenyl-metoxycarbonyl)-1-metyletoxy]imino]-4-tiazolooctové kyseliny v 0,5 ml dimethylformemidu se přidá 45 mg pevného dicyklohexylkarbodiimidu, směs se pod argonem 45 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá nejprve 45 mg pevné (cis)-3-amino-4-(metoxykarbonyl)-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny a pak se k ní přikape 0,03 ml triethylaminu. Reakční směs se zhruba 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se dimethylformamid odpaří ve vysokém vakuu při teplotě 30 °C a roztok se trituruje s acetonem. Ke kapalině nad usazeninou se přidá 67 mg perfluorbutansulfonátu draselného. Zředěním éterem se vyloučí pevný materiál, který po promytí éterem a vysušení ve vakuu poskytne 93 mg sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í k l a d 140

Dvojdraselná sůl (cis)-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[1-(karboxy-1-metyletoxy)imino]acetyl]amino]-4-[metoxykarbonyl]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

K suspenzi draselné soli (cis)-3-[[[(2-amino-4-tiazolyl)[1-(difenylmetoxykarbonyl)-1-metyletoxy]imino]acetyl]amino]-4-(metoxykarbonyl)-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny v 0,4 ml anisolu se za míchání pod dusíkem při teplotě -12 °C přidá 0,9 ml trifluorooctové kyseliny ochlazené na -10 °C. Po 1,5 hodiny se přidají 4 ml éteru a 2 ml hexenu, výsledná suspenze se míchá 15 minut při teplotě -10 °C a pak 15 minut při teplotě místnosti, načež se pevný produkt odstředí a promyje se éterem. Tento materiál se suspenduje v 0,5 ml studené vody, pH suspenze se 1N hydroxidem draselným upraví na hodnotu 6 a směs se nanese na sloupec 30 ml pryskyřice HP-20AG. Sloupec se vymývá vodou. Eluát se odpaří, k zbytku se přidá acetonitril a směs se znovu odpaří. Tento postup se opakuje dvakrát. Získá se 30 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Analýza: pro $C_{14}H_{15}K_2N_5O_9S_2$

vypočteno	31,15 % C	2,81 % H	12,98 % N;
nalezeno	29,08 % C	3,03 % H	12,19 % N.

P ř í k l a d 141

Draselná sůl (3S-[3alfa(Z),#beta](-3-))[(2-amino-4-tiazolyl)(metoxyimino)acetyl]amino)-4-etinyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Do baňky o objemu 10 ml se naváží 100 mg (Z)-2-amino-alfa-(metoxyimino)-4-tiazolooctové kyseliny, 85 mg monohydrátu N-hydroxybenzotriazolu a 113 mg dicyklohexylkarbodiimidu. Baňka se propláchne dusíkem, ochladí se ve vodě s ledem, přidá se do ní 0,6 ml dimethylformemidu, směs se 10 minut míchá, načež se k ní přidá dalších 0,6 ml dimethylformemidu. Po přidání 95 mg pevné (S)-trans-3-amino-4-etinyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny spolu s 1,0 ml dimethylformemidu a 56 µl triethylaminu se chladicí lázeň odstraní a směs se 22 hodiny míchá. Po přidání 3 ml acetonu se pevné podíly odfiltrují a promyjí se dalšími 4 ml acetonu. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v 5 ml metanolu a v tomto roztoku se rozpustí 162 mg perfluorbutansulfonátu draselného. Stáním se z výsledného roztoku vyloučí pevný produkt, který se izoluje odstředěním. Získá se 68 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající nad 230 °C.

P ř í k l a d 142

Draselná sůl (S)-3-[[[(2,5-dichlorfenyl)tio]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

100 mg 3-amino-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se rozpustí ve 2 ml suchého dimethylformemidu a 0,083 ml triethylaminu. K roztoku se přidá 123 mg 2,5-dichlorfenyltiooctové kyseliny (0,602 mmol), 81 mg N-hydroxybenzotriazol-hydrátu a 124 mg dicyklohexylkarbodiimidu, a směs se míchá nejprve 2 hodiny při teplotě místnosti a pak 2 dny při teplotě 5 °C.

Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme vodou, roztok se zfiltruje přes křemelinu a filtrát se promyje etylacetátem. Vodná vrstva se smísí s dichlormetanem, k směsi se přidá 612 mg tetrabutylemonium-hydrogensulfátu, hodnota pH se 1N roztokem hydroxidu draselného zvýší na 3 a směs se třikrát extrahuje dichlormetanem. Spojené extrakty se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek se rozpustí v acetonu a přidá se k roztoku 612 mg perfluorbutansulfonátu draselného v acetonu, přičemž se vysráží pevný materiál. Po přidání malého množství éteru se pevný materiál odfiltruje, několikrát se promyje acetonem a vysuší se. Získá se 206 mg práškového produktu.

Analýza: pro $C_{11}H_9N_2O_5S_2Cl_2K$

vypočteno	31,32 % C	2,14 % H	6,62 % N	16,75 % Cl;
nalezeno	27,90 % C	2,11 % H	5,84 % N	18,04 % Cl.

Příklad 143

Draselná sůl (3S-trans)-3-[[[(2,5-dichlorfenyl)tio]acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

250 mg (3S-trans)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny se rozpustí ve 2 ml dimethylformamidu obsahujících 193 μ l triethylaminu a k roztoku se přidá 285 mg 2,5-dichlorfenyltiooctové kyseliny, 213 mg hydrátu N-hydroxybenzotriazol a 287 mg dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se zhruba 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme vodou, roztok se zfiltruje, filtrát se promyje etylacetátem, převrství se dichlormetanem a k směsi se přidá 4,2 mmol tetrabutylemonium-hydrogensulfátu. Směs se celkem třikrát extrahuje dichlormetanem, spojené extrakty se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek o hmotnosti 920 mg se rozpustí v acetonu a k roztoku se přidá 946 mg perfluorbutansulfonátu draselného rozpouštěného v acetonu. Pomalu se vyloučí sraženina, která se shromáždí, promyje se dvakrát éterem a vysuší se. Získá se 306 mg práškového materiálu, který chromatografií na sloupci 100 ml pryskyřice HP-20, za použití směsi 20 % acetonitrilu a 80 % vody jako elučního činidla, poskytne žádaný produkt, jenž se krystaluje z vodného metanolu za odpařování. Triturací zbytku s acetonem se získá 233 mg práškového produktu tejičino ze rozkladu při 212 až 213 °C.

Analýza: pro $C_{12}H_{11}N_2O_5Cl_2S_2K$

vypočteno	32,95 % C	2,54 % H	6,41 % N	16,21 % Cl	14,66 % S;
nalezeno	32,91 % C	2,60 % H	6,42 % N	16,50 % Cl	13,77 % S.

Příklady 144 až 145

Ze použití postupu popsaného v příkladu 105 se náhradou (3S-cis)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny (3S-trans)-3-amino-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonovou kyselinou a (Z)-2-amino-alfa-(metoxyimino)-4-tiazoloctové kyseliny kyselinou uvedenou ve sloupci I následujícího přehledu se získají sloučeniny uvedené ve sloupci II tohoto přehledu.

Příklad 8.

I

II

144

(R)-[(aminooxoacetyl)-amino]-(4-hydroxyfenyl)octová kyselina

draselná sůl [3S-[3alfa(R*), 4beta]]-3-[[[(aminooxoacetyl)amino] (4-hydroxyfenyl)acetyl]amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

- 145 (R)-[(aminooxoscetyl)amino]fenyl- draselná sůl [3S-[3alfa(R^{*}), 4beta]]-
octová kyselina
-3-[[[(aminooxoscetyl)amino]fenylacetyl]-
amino]-4-metyl-2-oxo-1-azetidinsulfono-
vé kyseliny, tající za rozkladu při
187 °C

P ř í k l a d 146

Draselná sůl [3S(R^{*})]-3-[[[(aminooxoscetyl)amino](4-hydroxyfenyl)acetyl]amino]-2-oxo-1-
-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 28 s tím rozdílem, že se namísto
(2)-2-amino-alfa-[[2-(difenylmetoxy)-1,1-dimetyl-2-oxoetoxy]imino]-4-tiazolactové kyseliny
použije (R)-[(aminooxoscetyl)amino]-(4-hydroxyfenyl)octová kyselina. Získá se sloučenina
uvedená v názvu, tající za rozkladu při 128 °C.

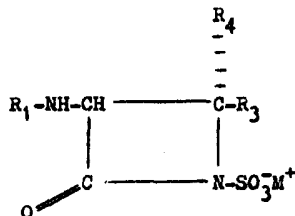
P ř í k l a d 147

Draselná sůl [3S(R^{*})]-3-[[[2-amino-4-tiazolyl][[3-[(2-furanylmetylen)amino]-2-oxo-1-
-imidazolidinyl]karbonyl]amino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonové kyseliny

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 10 s tím rozdílem, že se namísto
aminotiazolactové kyseliny použije (R)-2-amino-alfa-[[[3-[(2-furanylmetylen)amino]-2-oxo-
-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]-4-tiazolactová kyselina. Získá se sloučenina uvedená
v názvu, tající nad 250 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby beta-laktemových antibiotik obecného vzorce



ve kterém

R₁ znamená vodík nebo acylový zbytek vybraný ze skupiny zahrnující

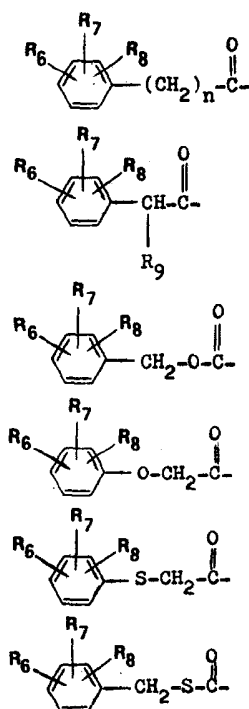
(a) alifatické zbytky vzorce



ve kterém

R₅ představuje alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkoxykupinu, alkenylovou
skupinu, cykloalkenylovou skupinu, cyklohexadienylovou skupinu nebo alkylovou či
alkenylovou skupinu substituovanou jedním až pěti substituenty vybranými ze skupiny
zahrnující atomy halogenů, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, merkaptoskupinu,
alkyltioskupinu a kyanmetyltioskupinu,

(b) karbocyklické aromatické zbytky vzorce



v nichž

n R_6, R_7 a R_8

má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3,

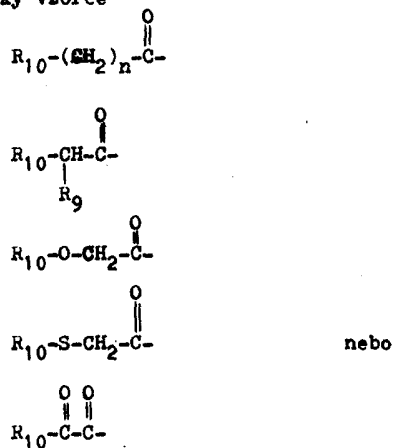
nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormetylovou skupinu, alkyllovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminometylovou skupinu a

 R_9

představuje aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu ve formě soli, karboxylovou skupinu esterifikovanou farmakologicky přijatelnou esterovou chránicí skupinou, formyloxykupinu, sulfoskupinu ve formě soli, sulfoaminoskupinu ve formě soli, azidoskupinu, atom halogenu, hydrazinoskupinu, alkylhydrazinoskupinu, fenyhydrazinoskupinu nebo [(alkyltio)-tioxometyl]tioskupinu,

(c)

heteroatomické zbytky vzorce



v nichž

n R_9

má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3,

představuje aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu ve

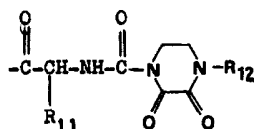
formě soli, karboxylovou skupinu esterifikovanou esterovou farmakologicky přijatelnou chránicí skupinou, formyloxyskupinu, sulfoskupinu ve formě soli, sulfoaminoskupinu ve formě soli, azidoskupinu, atom halogenu, hydrazinoskupinu, alkylhydrazinoskupinu, fenyhydrazinoskupinu nebo [(alkyltio)-tioxometyl]tioskupinu a

R₁₀

znamená pěti-, šesti- nebo sedmičlenný heterocyklický aromatický kruh obsahující jeden, dva, tři nebo čtyři atomy dusíku, kyslíku a síry, popřípadě substituovaný 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormetylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

(d)

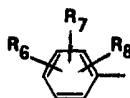
zbytky vzorce



ve kterém

R₁₁

znamená buď skupinu vzorce



kde

R₆, R₇ a R₈

nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormetylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminometylovou skupinu,

nebo znamená pěti-, šesti- nebo sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden, dva, tři nebo čtyři atomy dusíku, kyslíku a síry, popřípadě substituovaný způsobem uvedeným u zbytku R₁₀, a

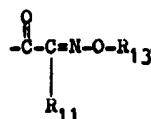
R₁₂

představuje skupinu -N-CH-R₁₁, -NH-C(=O)-R₁₁,

alkylkarbonylaminoskupinu, alkylovou skupinu nebo alkylovou skupinu substituovanou jedním až pěti substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu a merkeptoskupinu,

(e)

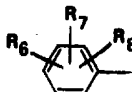
zbytky vzorce



kde

R₁₁

představuje skupinu vzorce



kde

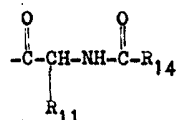
R_6, R_7 a R_8 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormetylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminometylovou skupinu,

nebo představuje pěti-, šesti- nebo sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden, dva, tři nebo čtyři atomy dusíku, kyslíku a síry, popřípadě substituovaný způsobem uvedeným u zbytku R_{10} , a

R_{13} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, alkylamino-karbonylovou skupinu, skupinu vzorce -C(=O)-NH-R_{11} nebo alkylovou skupinu

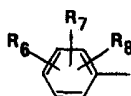
substituovanou jedním až pěti substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkyltioskupiny, zbytky ve významu symbolu R_{11} , karboxylovou skupinu, karboxylovou skupinu ve formě soli, amidoskupinu, alkoxykarbonylové skupiny, fenylmetoxykarbonylovou skupinu, difenylmetoxykarbonylovou skupinu, hydroxyalkylfosfínylové skupiny, dihydroxyfosfínylovou skupinu, hydroxy(fenylmetoxy)-fosfínylovou skupinu a dialkoxyfosfínylové skupiny,

(f) zbytky vzorce



ve kterém

R_{11} představuje skupinu vzorce

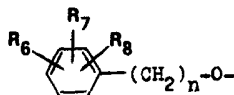


kde

R_6, R_7 a R_8 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormetylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminometylovou skupinu,

nebo představuje pěti-, šesti- nebo sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden, dva, tři nebo čtyři atomy dusíku, kyslíku a síry, popřípadě substituovaný způsobem uvedeným u zbytku R_{10} , a

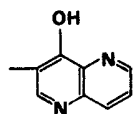
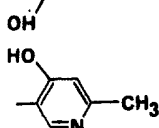
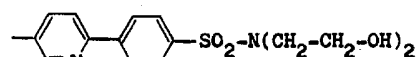
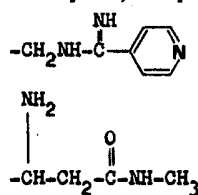
R_{14} znamená skupinu vzorce



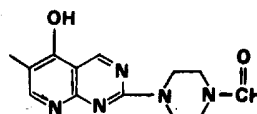
kde

n má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3,

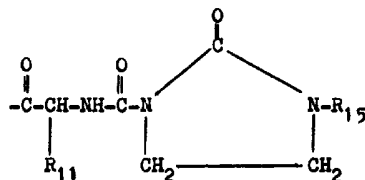
dále znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu, (kysanalkyl)aminoskupinu, amidoskupinu, alkylamidoskupinu, (kysanalkyl)amidoskupinu, skupinu vzorce



nebo

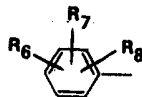


a
(g) zbytky vzorce



ve kterém

R_{11} představuje skupinu vzorce



kde

R_6 , R_7 a R_8 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kysanoskupinu, trifluormetylovou skupinu, alkyllovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminometylovou skupinu,

nebo představuje pěti-, šesti- nebo sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden, dva, tři nebo čtyři atomy dusíku, kyslíku a síry, popřípadě substituovaný způsobem uvedeným u zbytku R_{10} , a

R_{15} znamená atom vodíku, alkylsulfonylovou skupinu, skupinu $-\text{N}=\text{CH}-\text{R}_{11}$, skupinu $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{16}$, kde R_{16} představuje atom vodíku,

alkyllovou skupinu nebo halogenalkyllovou skupinu, nebo znamená zbytek R_{11} , alkyllovou skupinu nebo alkyllovou skupinu substituovanou jedním až pěti substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, kysanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu a merkeptoskupinu,

přičemž, pokud není uvedeno jinak, se všemi shora uvedenými alkylovými a alkoxylovými zbytky míní přímé nebo rozvětvené zbytky s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovými a cykloalkenylovými skupinami příslušné skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku a alkenylovými skupinami přímé nebo rozvětvené skupiny se 2 až 10 atomy uhlíku,

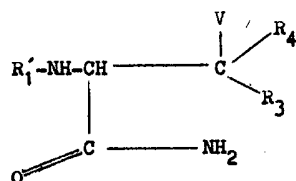
R_3 a R_4

kteřé mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy vodík, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo fenyllovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující aminoskupinu, atomy halogenů, hydroxyskupinu, trifluormetylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jeden ze symbolů R_3 a R_4 znamená vodík a druhý představuje alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-alkenylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku, 1-alkinylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku, 2-fenyletenylovou nebo 2-fenyletinylovou skupinu a

M^+

znamená vodík nebo kationt soli zbytku sulfonové kyseliny,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce



ve kterém

R_1

má stejný význam jako R_1 nebo znamená chránicí skupinu aminové funkce,

R_3 a R_4

mají shora uvedený význam a

V

představuje odštěpitelnou skupinu, jako metansulfonylovou, benzensulfonylovou či toluensulfonylovou skupinu, chlor, brom nebo jod,

podrobí sulfonaci a cyklizaci, přičemž sulfonace se provádí reakcí výchozí látky s komplexem oxidu sírového nebo s ekvivalentním sulfonačním činidlem v přítomnosti organického rozpouštědla, jako pyridinu, nebo směsi organických rozpouštědel, s výhodou směsi polárního rozpouštědla, jako dimethylformamidu, s halogenovaného uhlovodíku, jako dichlormetanu a cyklizace se provádí působením báze, jako uhličitenu dreselného, načež se popřípadě odštěpí přítomná chránicí skupina aminové funkce a výsledný produkt, v němž R_1 znamená atom vodíku, se acylací převede na odpovídající produkt, v němž R_1 představuje shora definovanou acylovou skupinu, a popřípadě se získaná sloučenina převede na svoji sůl ve významu substituentu M .