



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

268 527

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl. ⁴
C 07 D 501/20
C 07 D 265/12
C 07 D 501/59
C 07 D 279/08
A 61 K 31/545

(21) PV 9629-85.K
(22) Přihlášeno 04 10 84
(31) Právo přednosti
od 04 10 83 /186 601/
od 03 02 84 /18563/ a
od 16 05 84 JP /100 890/

(40) Zveřejněno 13 06 89
(45) Vydáno 05 11 90

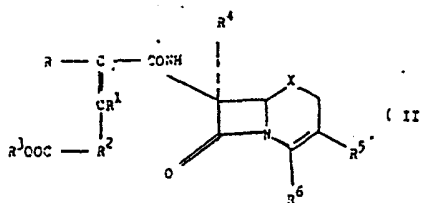
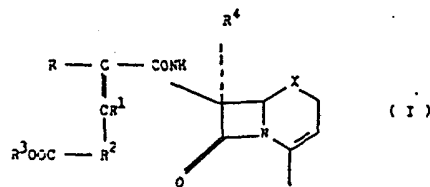
(72) Autor vynálezu HAMASHIMA YOSHIO, KYOTO (JP)

(73) Majitel patentu SHIONOGI AND CO., LTD., OSAKA (JP)

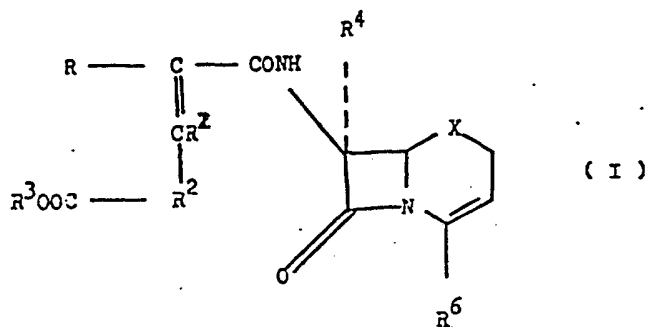
(54) Způsob výroby kyselin 7β-/karboxyalkenoyla-
mino/-3-cefem-4-karboxylových

(57) Způsob výroby kyselin 7β-/karboxy-
alkenoylamino/-3-cefem-4-karboxylových
obecného vzorce I,
kde
R znamená fenyl nebo pětičlennou
nebo šestičlennou monocyklickou
heteroskupinu s 1 až 3 atomy du-
síku, kyslíku nebo síry a je po-
případě substituována aminosku-
pinou, popřípadě chráněnou C/8-
15/ aralkyloxykarbonylem, C/2-
12/ alkoxykarbonylem, C/1-8/ al-
kanoylem, C/1-8/ halogenalkano-
ylem, dimethyl-terc.-butylsily-
lem, methoxyethoxymethylem nebo
p-nitrobenzalem,
R¹ značí vodík nebo halogen
R² znamená jednoduchou vazbu, C/1-3/
alkylen nebo thiomethylen,
R³ a R⁶ značí vodík, lehký kov, C/1-8/
alkyl, C/2-7/ alkenyl, popřípadě
substituovaný fenylem, C/7-15/
aralkyl, popřípadě substituovaný
methylem, methoxyskupinou nebo
nitroskupinou, nebo C/2-12/ alka-
noyloxyalkyl,
R⁴ znamená vodík nebo methoxyskupinu
a
X znamená -S-, -SO- nebo -O-,
spočívá v tom, že se sloučenina obecného
vzorce II,
kde
X, R, R¹, R², R³, R⁴ a R⁶ mají výše uvedený
význam a
R⁵ znamená vodík nebo C/1-3/ alkan-
sulfonyloxyskupinu,

redukuje jodovodíkem nebo redu-
kujícím kovem a C/1-3/ alkanovou
kyselinou, potom se popřípadě dá-
le získaný produkt zbaví chránicí
skupiny a/nebo převede na svou
sól. Sloučeniny jsou vhodné
k ošetřování bakteriálních infek-
cí.



Tento vynález se týká způsobu výroby antibakteriálně účinných kyselin 7 β -/karbo-xyalkenoylamino/-3-cefam-4-karboxylových obecného vzorce I



kde

R znamená fenylovou skupinu nebo pětičlennou nebo šestičlennou monocyklickou heteroskupinu s 1 až 3 heteroatomy zvolenými ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a popřípadě substituovanou aminoskupinu, která je popřípadě chráněna arylalkyloxykarbonylovou skupinou s 8 až 15 atomy uhlíku v aralkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, halogenalkanoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, dimethyl-terc.-butylsilylovou skupinou nebo p-nitrobenzalovou skupinou,

R¹ znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R² představuje jednoduchou vazbu, alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě rozvětvená, nebo thiomethylenovou skupinu,

R³ a R⁶ znamenají atom vodíku, atom lehkého kovu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou, aralkylovou skupinou se 7 až 15 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována methylovou skupinou, methoxyskupinou nebo nitroskupinou, nebo znamená alkanoyloxyalkylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku,

R⁴ znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu a

X znamená skupinu -S-, -SO- nebo -O-,

s podmínkou, že když R znamená thiaalkylenovou skupinu, R¹ znamená atom halogenu.

Nyní se blíže objasňují jednotlivé skupiny obsažené jako substituenty ve sloučenině obecného vzorce I.

R jako heterocyklická skupina je popřípadě substituovaná pětičlenná nebo šestičlenná monocyklická kruhová skupina obsahující 1 až 3 atomy heterocyklického druhu, zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry. Reprezentativními kruhy jsou pyrrol, furyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, triazinyl a podobně. Případnými substituenty jsou aminoskupiny, které jsou popřípadě dále substituovány aralkyloxykarbonylovou skupinou s 8 až 15 atomy uhlíku v aralkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, halogenalkanoylovou skupinou

nou s 1 až 8 atomy uhlíku, dimethyl-terc.-butylsilylovou skupinou, methoxyethoxymethylovou skupinou nebo p-nitrobenzalovou skupinou.

R se s výhodou volí ze souboru zahrnujícího fenylovou, furylovou, thienylovou, oxazolylovou, isoxazolylovou skupinu, popřípadě chráněnou aminoisoxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, popřípadě chráněnou aminothiazolylovou skupinu, thiadiazolylovou a aminothiadiazolylovou skupinu. Z uvedených možností je nejvýhodnější popřípadě chráněná aminothiazolylová skupina.

R^1 jako atom halogenu představuje atom fluoru, nebo atom chloru, zvláště pak atom chloru. R^1 s výhodou představuje atom vodíku.

Alkylenová skupina R^2 obsahuje 1 až 3 atomy vodíku, přičemž má buď přímý nebo rozvětvený řetězec. Jako výhodná skupina alkylenová se uvádí methylenová skupina.

Substituenty R^3 a R^6 jsou v principu tvořeny modifikovanou karboxyskupinou, účelně skupinou vytvářející ester nebo solitvorným atomem, stejně jako skupinou chránící karboxyskupinu nebo skupinou tvořící deriváty, které jsou vhodné k léčebným účelům. Výhodně R^3 a R^6 představují atom vodíku, atom lehkého kovu, především atom sodíku, nebo atom draslíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zvláště methylovou nebo terc.-butylenovou skupinu, alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, která může být dále substituována fenylovou skupinou, aralkylovou skupinou se 7 až 15 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou methylovou skupinou, methoxylovou skupinou nebo nitroskupinou, nebo alkanoyloxyalkylovou skupinou se 2 až 12 atomy uhlíku. Účelně tyto substituenty znamenají benzylovou, methylbenzylovou, nitrobenzylovou skupinu nebo některou jinou skupinu obdobné povahy spadající do rozsahu uvedeného ve výčtu významů substituentů pod obecným vzorcem I.

Ve sloučeninách podle tohoto vynálezu nemusí být přítomny ochranné skupiny, třebaže tomu tak může být. Struktura takové skupiny nemá žádný zvláštní význam, pokud skupina může dobře sloužit k ochraně. Tyto skupiny tedy podle vynálezu mohou být přítomny a může se jednat o široce různorodé ekvivalentní skupiny.

Zvláště vhodné karboxyderiváty jsou látky vhodné z lékařského hlediska, mezi které se zahrnují soli lehkých kovů a farmaceuticky přijatelné estery. Vhodné lehké kovy jsou ty kovy, které tvoří fyziologicky přijatelné ionty a náleží do 1. až 3. skupiny 2. až 4. periody periodické soustavy prvků. Jako výhodné lehké kovy se kromě již výše jmenovaného sodíku a draslíku uvádí lithium, hořčík, vápník, hliník a podobně. Farmaceuticky přijatelné estery mají antibakteriální účinek při orálním nebo parenterálním podávání a zahrnují dobře známé alkylestery, nebo aralkylestery, substituované v poloze 1, 3 až 12 atomy uhlíku, jako je například alkanoyloxyalkylester, například acetyxyethylester, propionoxyester, acetoxymethylester, pivoxyloxyethylester a pivaoyloxyethylester.

Substituent X s výhodou představuje atom síry ve formě -S-.

Oba geometrické isomery na dvojně vazbě v poloze 7 bočního řetězce jsou antibakteriálně účinné. Z nich jsou antibakteriálně účinnější sloučeniny, které mají substituenty R a R^1 v poloze cis. Druhý geometrický isomer (trans) je vhodný jako meziprodukt pro výrobu odpovídajícího cis-isomeru.

Dále je uveden přehled některých reprezentativních sloučenin obecného vzorce I. Tento přehled však nelze pokládat za vyčerpávající.

7 β -[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7 β -[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-methyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-vinyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-trifluorpropenyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-karbamoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-methoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-methylthiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-kyanomethylthiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-pyridinioethyl-3-cefem-4-karboxylát,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-triazolylthiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-thiadiazolylthiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-methyltetrazolylthiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-fluorethylthio-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenoylamino]-3-trifluorethylthio-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-5-karboxy-2-pentenoylamino]-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-6-karboxy-2-hexenoylamino]-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-pentenoylamino]-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-4-methyl-2-pentenoylamino]-3-cefem-4-karboxylová kyselina a

7β-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-3-chlor-2-butenoylamino]-3-cefem-4-karboxylová kyselina.

Některé sloučeniny úzce příbuzné se sloučeninami podle vynálezu jsou uvedeny v japonských patentových publikacích kokoru 10 996/1967 a kokai 57-93982 a belgických patentech č. 816 408 a 888 389. Tyto sloučeniny však nepředčí sloučeniny obecného vzorce I v antibakteriálním účinku, vnitřní nebo parenterální absorbovatelnosti, vyměšování nebo podobných charakteristických vlastnostech.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou antibakteriálně účinné proti aerobním grampozitivním bakteriím /například *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, enterococci/ a gramnegativním bakteriím /například *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella sonnei*, *Yersinia enterocolitica*/, včetně anaerobních bakterií /například *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium lentum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Propionibacterium* spp., *Peptostreptococci*, *Veillonella* spp./.

Zvláště vysoký antibakteriální účinek proti gramnegativním bakteriím, vysoká absorpce, vyměšování, distribuce a podobné vlastnosti jsou zřetelné. Jako léky pro ochranu nebo léčení bakteriálních infekcí se sloučeniny obecného vzorce I podávají orálně, parenterálně nebo lokálně v denní dávce od 10 mg do 6 g a jestliže je žádoucí, podávají se s obvyklými přísadami nebo povlakovými látkami, například jinými antibakteriálně účinnými látkami.

Sloučeniny jsou vhodné jako baktericidní, bakteriostatické, desinfekční nebo zkáže nepodléhající prostředky a jsou vhodné k ošetřování nebo prevenci humánních, veterinárních nebo drůbežích infekcí způsobených senzitivními grampozitivními nebo gramnegativními bakteriemi, včetně anaerobních bakterií. Kromě toho jsou sloučeniny vhodné jako inhibitory růstu bakterií na člověku, zvířeti, rostlině nebo zkáže podléhajících předmětech, přísady v potravinách podporující růst u člověka nebo zvířete nebo jako prostředky pro testování citlivosti bakterií na antibakteriálně účinné sloučeniny obecného vzorce I.

Chráněné sloučeniny obecného vzorce I jsou také vhodné jako výchozí látky pro syntézu jiných antibakteriálně účinných sloučenin obecného vzorce I.

Způsob ošetřování nebo chránění před humánními nebo veterinárními bakteriálními infekcemi, jako je například absces, bronchitida, dermatitida, ušní infekce, hnisavý zánět, enteritida, gastroenteritida, nasofaryngitida, ceteomyelitida, pneumonitida, pneumonie, pustuloza, pyelonefritida, infekce dýchacího traktu, rýma, septicémie, zánět mandlí, ulcerace, infekce močového traktu, infekce zranění měkké tkáně, které jsou způsobeny citlivými bakteriemi, spočívá v podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I v obvyklé denní dávce 10 mg až 1 g externě, 0,2 až 5 g intravenózně nebo 0,1 až 2 g orálně v časovém intervalu 3 až 12 hodin v závislosti na infikující bakterií v podmínkách pacienta a je-li to žádoucí, zpracované s obvyklými přísadami.

Sloučenina obecného vzorce I tvořená karboxylovou kyselinou nebo její soli lehkého kovu se může podávat injekčně nebo infuzemi intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně, například jako injekce nebo pelety, nebo podávat orálně jako orální preparáty, například kapsle, suchý sirup, emulze, granule, prášek, roztok, suspenze, tablety nebo pokroutky, a jestliže je to žádoucí, ve směsi s pomocným prostředkem, například emulgačním prostředkem. Farmakologicky účinný ester se může podávat intravenózně, intramuskulárně, subkutánně, orálně, externě nebo lokálně, například jako ušní, nosní nebo oční lék, mast, inhalant, injekce, prostředek charakteru kaše, postřik nebo čípek.

Pokud R znamená 2-amino-4-thiazolylovou skupinu, R² představuje methylenovou skupinu, X má význam uvedený pod obecným vzorcem I a ostatní substituenty znamenají vždy vodík, sloučenina obecného vzorce I se absorbuje orálně, stejně jako subkutánně. Farmaceuticky přijatelné estery se také absorbují zažívacím traktem.

Tento vynález se také týká antibakteriálně účinného farmaceutického prostředku,

který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I v různých enterálních nebo parenterálních dávkových formách a to samotnou nebo ve směsi s nosiči nebo povlakovými látkami. Tyto prostředky mohou obsahovat 0,01 až 99 % sloučeniny obecného vzorce I rozpuštěné, dispergované nebo suspendované v pevných nebo kapalných farmaceutických nosičích.

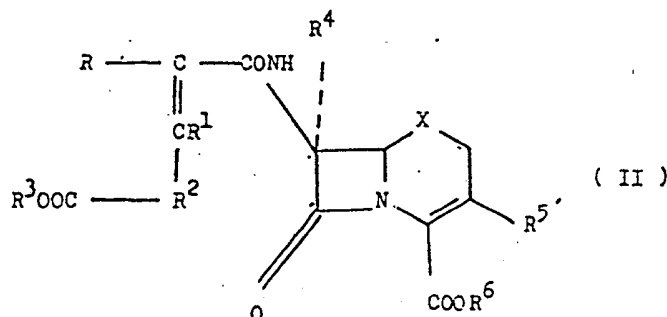
Farmaceutické prostředky se mohou vyskytovat jako pevné prostředky, například kapsle, suchý sirup, granule, pelety, pilulky, prášek, čípky, pokroutky nebo tablety, nebo kapalně prostředky, například disperze, elixír, emulze, inhalant, injekce, mast, suspenze, sirup, roztok z ampule nebo díoly obsahující krystaly, lyofilizovaný materiál nebo prášek. Ty mohou být ochuceny nebo obarveny z kapsle, granule a tablety mohou být potaženy. Tyto prostředky mohou být ve formě jednotkové dávky.

Nosiče musí být neškodné jak ve sloučenině obecného vzorce I, tak při podání pacientovi. Reprezentativními příklady takových nosičů jsou mimo jiné pro pevné prostředky pojiva, jako je například arabská guma, karboxymethylcelulóza, želatina, glukóza, polyvinylpyrrolidon, alginát sodný, sorbit, škrob, sirup nebo tragant, prostředky způsobující zvětšení objemu při navlhčování, například bentonit, uhličitán vápenatý, fosforečnan vápenatý, glycin, kaolin, laktóza, polykarboxymethylen, chlorid sodný, sorbitol, škrob, cukr nebo mastek, ředidla, například uhličitán vápenatý, kaolin, laktóza, škrob nebo sacharóza, desintegrátory, například agar, uhličitany, laurylsulfát sodný nebo škrob, kluzné látky, například kyselina boritá, kakaové máslo, stearát hořečnatý, parafiny, polyethylenglykol, oxid křemičitý, benzoát sodný, kyselina stearová nebo mastek a smáčecí prostředky, jako je například hydroxypropylcelulóza, pro roztoky rozpouštědla, například alkohol, pufr, methyloleát, podzemnicový olej, sazanový olej nebo voda, emulgační prostředky, například arabská guma, lethicin nebo sorbitan monooleát, suspendační prostředky, například gel stearátu hlinitého, karboxymethylcelulóza, želatina, glukóza, hydrogenované tuky, hydroxyethylcelulóza, methylcelulóza, sorbitol nebo cukrový sirup, pufr, dispergační prostředky a solubilizační prostředky a pro oba typy ochranné prostředky, jako je například methyl-p-hydroxybenzoát nebo ethyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselina sorbová, absorpční promotory, například glycin mono- nebo dioktanoát, antioxidanty, aromatické látky, analgetika, poživatelné barvicí prostředky, stabilizační prostředky a podobně.

Všechny ze shora uvedených farmaceuticky účinných prostředků se mohou vyrábět běžnými způsoby.

Některé sloučeniny obecného vzorce I, které jako substituent R^2 obsahují methylenovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený pod obecným vzorcem I, jsou dobře absorbovány zažívacím ústrojím a jsou použitelné jako orální cefalosporiny. Je třeba poznamenat, že sloučeniny obecného vzorce I, které jako substituent R^2 obsahují jednoduchou vazbu, dimethylenovou nebo a trimethylenovou skupinu nebo takové sloučeniny, které neobsahují 7 β -boční řetězec, jsou prakticky enterálně neabsorbovatelné. Sloučeniny obsahující aminoskupinu jako R mohou tvořit sůl při smíchání s kyselinou, například minerální kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková, nebo karboxylovou kyselinou, jako je kyselina trifluoroctová.

Předmětem tohoto vynálezu je tedy způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se derivát cefemové sloučeniny obecného vzorce II



kde

X, R, R¹, R², R³, R⁴ a R⁶ mají shora uvedený význam a

R⁵ znamená atom halogenu nebo alkansulfonyloxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, redukuje jodovodíkem nebo redukujícím kovem a alkanovou kyselinou s 1 až 3 atomy uhlíku

a potom se popřípadě získaný produkt dále zbaví chránicí skupiny na karboxyskupině a/nebo aminoskupině - pokud jsou přítomny - působením halogenovodíku, kyseliny trihalogenoctové, thiomochoviny, zinku a kyseliny nebo Lewisovy kyseliny zvolené ze souboru zahrnujícího halogenid hlinitý, halogenid titaničitý a halogenid ciničitý, je-li zapotřebí v přítomnosti anisolu a/nebo se převede na sůl působením vodného roztoku halogenuhličitanu alkalického kovu.

Při provádění způsobu podle tohoto vynálezu se sloučenina obecného vzorce II obvykle redukuje jodovodíkem v inertním rozpouštědle za teploty mezi 0 a 80 °C po dobu 0,1 až 10 hodin, na odpovídající cefemovou sloučeninu obecného vzorce I.

Redukce kovem a alkanovou kyselinou s 1 až 3 atomy uhlíku se může provádět za teploty místnosti, ale obecně také za teploty v rozmezí od -60 do +120 °C, po dobu 10 minut až 10 hodin, přičemž se běžně pracuje v přítomnosti rozpouštědla. Obecně se při provádění způsobu podle tohoto vynálezu mohou též použít jiné podmínky, například míchání, třepání, uzavření pracovního prostoru inertním plynem nebo sušení.

Příkladem typických rozpouštědel pro reakci jsou uhlovodíky, například pentan, hexan, oktan, benzen, toluen nebo xylén, halogenované uhlovodíky, například dichlormethan, chloroform, chlorid uhlíčitý, dichlorethan, trichlorethan nebo chlorbenzen, ethery, například diethylether, methylisobutylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, ketony, například aceton, methylethylketon nebo cyklohexanon, estery, například ethylacetát, isobutylacetát nebo methylbenzoát, nitrované uhlovodíky, například nitromethan nebo nitrobenzen, nitroly, například acetonitril nebo benzonitril, amidy, například formamid, acetamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, sulfoxidy, například dimethylsulfoxid, karboxylové kyseliny, například kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, organické báze, například diethylamin, triethylamin, pyridin, pikolin, kolidin nebo chinolin, alkoholy, například methanol, ethanol, propanol, hesanol, oktanol nebo benzylalkohol nebo voda a jiná průmyslová rozpouštědla a jejich směsi.

Produkty se mohou získat z reakční směsi odstraněním nečistot, například rozpou-

štědel, nezreagovaných výchozích materiálů nebo vedlejších produktů, obvyklými metodami, například extrakcí, odpařováním, promýváním, zahušťováním, srážením, filtrací nebo sušením a izolací produktu obvyklým zpracováním, například adsorbací, eluováním, destilací, srážením, odělováním nebo chromatografií, nebo kombinací těchto postupů.

Pro výrobu výchozího sulfoxidu se může cefemová sloučenina oxidovat oxidačním činidlem, jako například peroxidem vodíku, peroxykarboxylovou kyselinou nebo jodbenzen-dichloridem, v inertním rozpouštědle za teploty 0 až 60 °C po dobu 0,2 až 5 hodin na odpovídající cefem-1-oxid obecného vzorce I.

V příkladech "díly" znamenají díly hmotnostní a "ekvivalent" znamená molární ekvivalent -laktamového výchozího materiálu. Symboly "cis" a "trans" znamenají relativní polohu amidových a karboxylových substituentů připojených k dvojné vazbě bočního řetězce. Fyzikálně chemické konstanty produktů jsou shrnuty v tabulkách, kde ν udává hodnoty v cm^{-1} , NMR analýzy vyjadřují hodnoty δ a J hodnoty jsou udávány v Hz. V NMR analýzách směsí geometrických isomerů jsou uváděny dva signály nebo i více.

Obvykle se reakční směs, je-li zapotřebí, po přidání rozpouštědla, například vody, kyseliny nebo dichlormethanu, promývá, suší a odpařuje a produkt se oddělí. Veškerá odpařování se provádějí za sníženého tlaku.

Zkratky mají tento význam:

AOM	acetoxymethyl
BH	difenylmethyl
Bu	butyl
BOC	terc.-butyloxykarbonyl
Bzl	benzyl
Chz	benzyloxykarbonyl
kruh v heterokruhu	strukturního vzorce
	aromatický kruh
exo	dvojná vazba v poloze 3,4 polohového isomeru v acylovém bočním řetězci v poloze 7
Me	methyl
MEM	methoxyethoxymethyl
Ph	fenyl
PMB	p-methoxybenzyl
PNB	p-nitrobenzyl
POM	pivoloxyloxymethyl

Příklad 1

1. Roztok terc.-butylesteru, p-methoxybenzylesteru nebo difenylmethylesteru sloučenin z tabulky 1 ve směsi 0,3 až 3 dílů dichlormethanu, 0,3 až 3 dílů kyseliny trifluoroctové a 0,5 až 5 dílů anisolu se míchá 10 minut až 3 hodiny za teploty -10 až +40 °C. Roztok se odpaří, aby se odstranilo rozpouštědlo a reagentie. Odparek se promyje benzenem nebo etherem a dostane se odpovídající kyselina ve výtěžku 70 až 90 %.

2. K roztoku terc.-butylesteru, benzylesteru, p-methylbenzylesteru, p-methoxybenzylesteru nebo difenylmethylesteru uvedenému v tabulce 1 ve směsi s 5 až 9 díly dichlormethanu a 2 až 8 díly anisolu se přidá 3 až 12 ekvivalentů chloridu titaničitěho za teploty mezi -10 a +10 °C a směs se míchá po dobu 1 až 24 hodin. Směs se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, suší a odpaří. Dostane se odpovídající volná kyselina ve výtěžku 80 až 95 %. Jsou-li přítomny terc.-butoxykarbonylamínoskupina, N-terc.-butoxykarbonyl-N-methoxyethoxymethylaminoskupina nebo benzyloxykarbonylamínoskupina, dojde k odstranění chránicí části a získá se aminoskupina.

3. K roztoku terc.-butylesteru, benzylesteru, p-methylbenzylesteru, p-methoxybenzylesteru nebo difenylmethylesteru uvedenému v tabulce 1 se přidá 5 až 6 dílů 90%

kyseliny mravenčí a 2 až 3 dílů anisolu. Směs se míchá za teploty 50 až 60 °C po dobu 1 až 4 hodin a získá se odpovídající karboxylová kyselina ve výtěžku 40 až 50 %.

4. K roztoku p-nitrobenzylesteru z tabulky 1 v 60 dílech dichlormethanu se přidá 10 dílů kyseliny octové a 2 díly zinkového prachu. Po dvouhodinovém míchání za teploty 0 °C se směs filtruje k odstranění pevného podílu, zředí vodou a extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a extrahuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se promývá kyselinou chlorovodíkovou, až se dosáhne pH 2 a poté se extrahuje dichlormethanem. Získaná organická vrstva se promyje vodou, suší a odpaří ve vakuu. Získá se odpovídající volná kyselina ve výtěžku 60 až 80 %.

5. Stejný ester se může deesterifikovat tím, že se protřepává s vodíkem v přítomnosti malého množství 5% palladia na aktivním uhlí v dioxanu za teploty místnosti po dobu 2 hodin.

6. K roztoku difenylmethylesteru kyseliny 7-[2-/2-benzyloxykarbonylamino-4-thiazolyl/-4-benzyloxykarbonyl-2-butenoylamino]-3-/1-methyl-5-tetrazolyl/thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové ve 12 dílech anisolu se přidá 9 ekvivalentů chloridu hlinitého. Po čtyřhodinovém míchání za teploty 0 °C se směs neutralizuje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, pevný podíl se odstraní kyselinou chlorovodíkovou, promyje ethylacetátem a vede sloupcem plněným syntetickým adsorbentem [HP 20 nebo SP 207, produkovaným firmou Mitsubishi Chemical K.K.]. Adsorbovaný materiál se eluuje 80% methanolem a získá se kyselina 7-[2-/2-amino-4-thiazolyl/4-karboxy-2-butenoylamino]-3-/1-methyl-5-tetrazolyl/-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová. Výtěžek činí 65 %.

7. K suspenzi kyseliny 7-[2-/2-benzyloxykarbonylamino-4-thiazolyl/-4-benzyloxykarbonyl-2-butenoylamino]-3-pyridiniummethyl-3-cefem-4-karboxylové ve 2 dílech anisolu se přidá roztok 9 ekvivalentů chloridu hlinitého ve 2 dílech anisolu za teploty 0 °C. Po míchání po dobu 3,5 hodiny se směs okyselí 10% kyselinou chlorovodíkovou a promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se vede sloupcem plněným iontoměničím [Diaion HP-20]. Adsorbovaný materiál se eluuje 5% acetone a eluát se lyofilizuje. Ve výtěžku 55 % se získá kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-3-karboxymethylakrylamido]-3-pyridiniomethyl-3-cefem-4-karboxylová.

8. Stejným způsobem jako je uveden výše pod 1 až 7 se vyrobí z odpovídajících sloučenin s chráněnou karboxyskupinou uvedených v tabulce 1 sloučeniny uvedené v tabulce 3, které mají volnou karboxyskupinu.

Příklad 2

1. K roztoku sloučeniny uvedené v tabulce 1, která jako substituent R^5 obsahuje methansulfonyloxyskupinu nebo chlor, ve 13 dílech dichlormethanu se přidá 10 dílů kyseliny octové a 2,5 dílů zinkového prachu a směs se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs se filtruje, aby se odstranil pevný podíl, zředí se ethylacetátem, promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, suší se a odpaří. Odparěk se čistí chromatografií na silikagelu při eluování směsí benzen a ethylacetátu. Získá se odpovídající sloučenina z tabulky 1 nebo 3, která jako R^5 obsahuje vodík, ve výtěžku 50 až 80 %.

2. Svrhu popsaná reakce 1 se provádí za teploty místnosti po dobu 5 až 10 hodin v přítomnosti 4 dílů isopropanolu jako ředidla. Získá se stejný produkt ve výtěžku 40 až 60 %.

3. K roztoku sulfoxidu difenylmethylesteru kyseliny 7-[2-/2-benzyloxykarbonylaminothiazol-4-yl/-4-benzyloxykarbonylbut-2-enoylamino]-3-hydroxy-cefam-4-karboxylové ve 13 dílech dichlormethanu se přidá 6 ekvivalentů pyridinu a 6 ekvivalentů anhydridu kyseliny octové. Po třináctihodinovém míchání za teploty 0 °C se směs smíchá se 3 ekvivalenty triethylaminu a míchá 24 hodin. Reakční směs se promyje vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, suší se a odpaří. Získá se sulfoxid difenyl-

methylesteru kyseliny 7f-[2-/2-benzyloxykarbonylaminothiazol-4-yl/-4-benzyloxykarbonyl-2-butenoylamino]-3-cefem-4-karboxylové ve výtěžku 40 až 60 %.

/R⁵ = kyanomethylthiomethyl/.

4. Sloučenina obsahující brommethyl jako R⁵ se zpracuje stejným způsobem, jako je uveden v přípravě 4 s kyanomethylmerkaptidem sodným za teploty 65 až 70 °C během 2 hodin. Získá se odpovídající sloučenina uvedená v tabulce 1, která jako substituent R⁵ obsahuje kyanomethylthiomethyl, ve výtěžku 50 až 60 %.

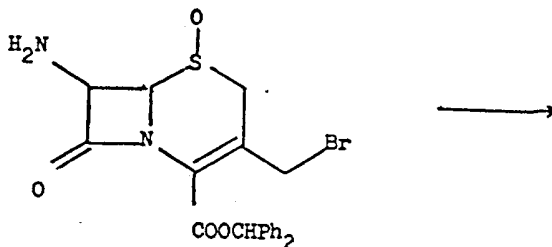
Příklad 3

Způsob provádění sulfoxidační reakce

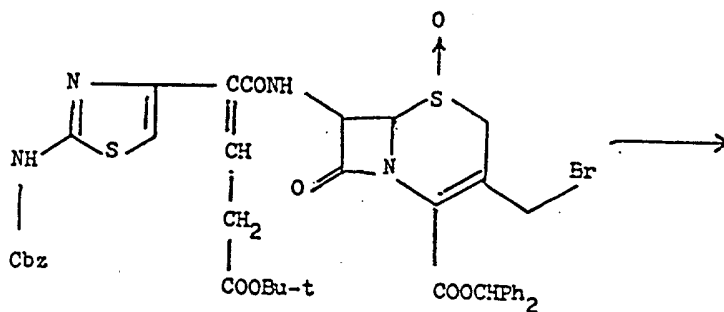
Stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 4 dále, při použití stejných poměrů reakčních sloučenin a rozpouštědel se redukuje odpovídající sulfoxid na cefemovou sloučeninu /sulfid/ z tabulky 1.

Příklad 4

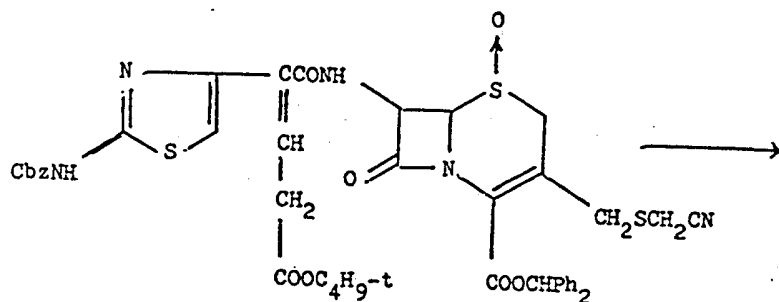
Způsoby výroby kyseliny 7f-[2-/2-aminothiazol-4-yl/-4-karboxy-2-butenamido]-3-kyanomethylthiomethyl-3-cefem-4-karboxylové /5/



/1/



/2/



/3/



3. 1 g sodné soli vyrobené za sterilních podmínek se rozpustí ve 4 ml sterilní vody a podává se dvakrát denně orálně nebo intravenózně pacientovi trpícímu infekcí

Staphylococcus aureus za účelem ošetřování této choroby.

4. Vždy jedna z karboxylových kyselin uvedených v tabulce 3 se rozpustí ve vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a zkouší se ve formě sodné soli na minimální inhibiční koncentraci (MIC) standardní metodou popsanou Japonskou společností pro chemoterapii. Stanoví se hodnoty 3,1 až 0,2 mikrogramů na mililitr proti *Streptococcus pyogenes* C-203 a 0,8 až 0,025 mikrogramů na mililitr proti *Escherichia coli* H.

Příklad 6

Způsob odstranění chránicí skupiny z aminoskupiny

1. Roztok terc.-butoxykarbonylaminosloučeniny uvedený v tabulce 1 se smíchá s 0,3 až 3 díly dichlormethanu, 0,3 až 3 díly kyseliny trifluoroctové a 0,5 až 5 díly anisolu a vše se míchá 10 minut až 3 hodiny za teploty mezi -10 a +40 °C. Roztok se odpaří, aby se odstranilo rozpouštědlo a reagentie. Odparek se promyje benzenem a dostane se odpovídající aminosloučenina z tabulky 1 nebo 3 ve výtěžku 70 až 80 %.

2. K roztoku terc.-butoxykarbonylaminosloučeniny, benzyloxykarbonylaminosloučeniny, methylbenzyloxykarbonylaminosloučeniny, methoxyethoxymethylaminosloučeniny nebo tritylsloučeniny uvedený v tabulce 1, v množství 1 dílu, ve směsi 5 až 9 dílů dichlormethanu a 2 až 8 dílů anisolu se přidá 3 až 12 dílů chloridu hlinitého, chloridu cínitého nebo chloridu titaničitého za teploty mezi -10 a +10 °C a směs se míchá 1 až 24 hodiny. Směs se potom extrahuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou. Vodná vrstva se vede sloupem naplněným adsorbantem [HP 20]. Odpovídající volná aminosloučenina z tabulky 1 nebo 3 se získá ve výtěžku 60 až 80 %. Je-li přítomna terc.-butylesterová, benzylesterová, p-methylbenzylesterová, p-methoxybenzylesterová nebo difenylmethylesterová skupina, dojde k jejímu odstranění za vzniku volné karboxyskupiny.

3. K roztoku chloracetamidosloučeniny z tabulky 1 ve směsi 15 dílů tetrahydrofuranu a 15 dílů methanolu se přidají 4 ekvivalenty thiomočoviny nebo 4-methyldithiokarbamátu a 2 ekvivalenty octanu sodného. Směs se nechá stát za teploty místnosti přes noc, poté se odpaří, zředí ethylacetátem, promyje roztokem chloridu sodného, suší a odpaří. Odparek se chromatografuje a dostane se odpovídající aminosloučenina.

4. K roztoku formamidosloučeniny, Schiffovy báze, silylaminosloučeniny nebo tritylaminosloučeniny, uvedený v tabulce 1, v kyselině mravenčí nebo kyselině octové nebo ethanolu v množství 10 dílů se přidá 0,1 až 3 díly 1 až 3N kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá za teploty místnosti 1 až 3 hodiny. Reakční směs se odpaří, zředí dichlormethanem, promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, suší a odpaří. Odparek se čistí běžným způsobem a dostane se odpovídající volná aminosloučenina uvedená v tabulce 1 nebo 3.

5. K roztoku benzyloxykarbonylaminosloučeniny z tabulky 1 ve 30 dílech směsi ethanolu a ethylacetátu v poměru 1 : 1 se přidá 0,5 dílu 5% palladia na aktivním uhlí a směs se třepe pod vodíkem, dokud se nespotebuje výchozí látka. Reakční směs se filtruje, aby se odstranil pevný podíl a odpaří, čímž se dostane odpovídající aminosloučenina uvedená v tabulce 1 nebo 3.

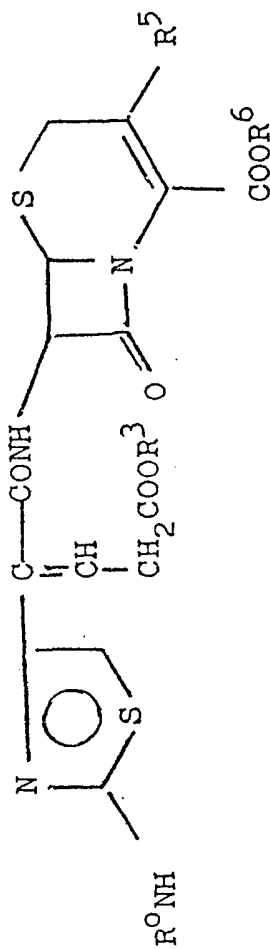
Příklad 7

Způsob výroby aminové soli

K roztoku aminosloučeniny uvedený v tabulce 3 ve zředěné kyselině chlorovodíkové se přidá acetonitril. Vysrážený materiál se shromáždí filtrací a získá se odpovídající hydrochloridová adiční sůl v dobrém výtěžku.

Tabulka 1-1

Estery obecného vzorce



				NMR /CDCl ₃ / δ : ppm		Příklad
Čís.	cis:	R ⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	čís.
	trans					
1		H	Me	H	H	1-1/
						3,70 ~ 4,30 /m, 4H/, 4,13, 4,16 /2xs, 3H/
						5,56, 5,62 /2xd, J=5Hz, 1H/, 6,20
						6,26 /2xd, J=5 Hz, 1H/, 6,66 ~ 6,83 /m,
						1H/, 6,90, 7,26 /2xt, J = 9 Hz, 1H/, 7,06,
						7,13 /2xs, 1H/ [5,0]
2	cis	H	Bzl	H	H	1-1/
						3,44/d, J=7,5 Hz, 2H/, 3,54 ~ 3,67 /m, 2H/,
						5,10/d, J=5 Hz, 1H/, 5,17/s, 2H/, 5,80,
						5,89 /dd, J ₁ = 5 Hz, J ₂ = 8Hz, 1H/,
						6,40 /s, 1H/, 6,42 ~ 6,59 /m, 2H/,
						7,41 /s, 5H/, 9,39 /d, J=8 Hz, 1H/
						[CD ₃ SOCD ₃]

tabulka 1-1 pokračování

Čís. cis: trans	R ⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ/CHCl ₃ /ν: cm ⁻¹	NMR /CDCl ₃ / δ : ppm	příklad čís.
3	trans	H	Bzl	H	3280, 1772, 1735, 1725 [nujol]	3,54~3,69 /m, 4H/, 5,15 /d, J=5 Hz, 1H/, 5,15 /s, 2H/, 5,78, 5,88 /dd, J ₁ =5 Hz, J ₂ =8 Hz, 1H/, 6,45~6,53 /m, 1H/, 6,66 /s, 1H/, 6,78 /t, J=7,5 Hz, 1H/, 7,40 /s, 5H/, 9,25 /d, J=8 Hz, 1H/ [CD ₃ SOCD ₃]	1-1/
4	1:4	Chz	Bzl	H	H nestanoveno	3,00 ~ 3,90 /m, 4H/, 4,96, 5,00, /2xd, J=5 Hz, 1H/, 5,13 /s, 2H/, 5,23 /s, 2H/, 5,73 ~ 5,88 /m, 1H/, 5,76, 5,86 /dd, J ₁ = 5Hz, J ₂ -9 Hz, 1H/, 6,50 ~ 6,60 /m, 1H/, 6,93 /s, 1H/, 7,11 /t, J=8 Hz, 1H/, 7,33 /s, 5H/, 7,36 /s, 5H/ [CDCl ₃ -CD ₃ OD]	1-1/

tabulka 1-1 pokračování

Čís. cis: trans	R ⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ /CHCl ₃ /ν : cm ⁻¹	NMR /CDCl ₃ /δ : ppm	Příklad čís.
5	Chz	Bzl	H	H	3160, 1775, 1720, 1670, 1630	3,34 ~ 3,50 /m, 4H/, 4,95 /d, J= 1-1/ 5 Hz, 1H/, 5,13 /s, 2H/, 5,23 /s, 2H/, 5,80 /d, J=5 Hz, 1H/, 6,48 ~ 6,60 /m, 1H/, 6,94 /s, 2H/, 7,03 ~ 7,40 /m, 1H/	
6	HOO	H	H	H		5,02 /d, J=5 Hz, 1H/, 5,86 /d, J=5 Hz, 1H/, 6,54 ~ 6,64 /m, 1H/, 7,04 /t, J=8 Hz, 1H/, 7,16 /s, 1H/, 8,51 /s, 1H/ [ODCl ₃ -CH ₃ OD]	1-1/, 2/, 3/

tabulka 1-1 pokračování

Čís. cis: trans	R ⁰	R ³	R ⁵	H	R ⁶	IČ /CHCl ₃ / ν : NMR /CDCl ₃ / δ : ppm cm ⁻¹	příklad čís.
7	1:2 Cl CH ₂ CO	H	H	H	H	1761, 1720, 1700 [nujol]	4,61, 4,75 /2xs, 2H/, 5,45, 5,51 1-2/ /2xd, J=5 Hz, 1H/, 6,08, 6,19 /2xdd, J ₁ = 5 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H/, 7,01, 7,30 /2xt, J = 8 Hz, 1H/, 7,60, 7,72 /2xs, 1H/, 8,26, 8,94 /2xd, J=8 Hz, 1H/, [CD ₃ SOCD ₃]
8	Cl CH ₂ CO	Bzl	H	H	H	3150, 1770, 1718, 1680, 1278, 1152 [nujol]	3,38 3,70 /m, 4H/, 4,38 /s, 2H/, 1-1/ 5,06 /d, J=5 Hz, 1H/, 5,13 /s, 2H/, 5,73, 5,82 /dd, J ₁ = 5 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H/, 6,41 6,52 /m, 1H/, 6,62 /t, J=7,5 Hz, 1H/, 7,24 /s, 1H/, 7,38 /s, 5H/, 9,00 /d, J=8 Hz, 1H/, 12,57 /šíroký, 1H/, [OD ₃ SOCD ₃]

tabulka 1-1 pokračování

Čís. cis: trans	R ⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ /CHCl ₃ /D : NMR /CDCl ₃ / δ : ppm cm ⁻¹	Příklad čís.	
9	2:1	Chz Bzl	CH=CHCN/Z/ H		3168, 2193, 1785, 1726, 1672 /nujol/	3,50 /m, 2H/, 4,02 /m, 2H/, 5,13 /d, J = 4,5 Hz, 1H/, 5,17 /s, 2H/, 5,28 /s, 2H/, 5,45 /d, J = 12,5 Hz, 1H/, 5,90 /d, J = 4,5 Hz, 1H/, 6,95, 7,07 /2xm, 1H/, 6,98 /s, 1H/, 7,1~ 7,7 /m, 11H/ [CDCl ₃ -CD ₃ OD] 7.	1-1/
10		Chz Bzl	CH=CHCOO H terc.-Bu /E/		3170, 1780, 1730, 1613, 1302, 1229 /nujol/	1,49 /s, 9H/, 3,3~4,2 /m, 4H/, 5,03, 5,07 /2xd, J = 4,5 Hz, 1H/, 5,14 /s, 2H/, 5,23 /s, 2H/, 5,82 /2xm, 1H/, 5,96 /d, J = 16 Hz, 1H/, 6,65 /m, 0,5 H/, 6,91 /s, 1H/, 7,0 7,5 /m, 10,5 H/, 7,86 /d, J = 16 Hz, 1H/	1-1/

CS 268527

B2

CS 268527 B2

tabulka 1-1 pokračování

čís. cis: trans	R ⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ /CHCl ₃ / cm ⁻¹	: NMR /CHCl ₃ / : ppm	Příklad čís.
11	Chz	Bzl	SCH ₂ CF ₂	H	3170 široký, 1775, 1725, 1670	nestanoveno	1-1/
12	trans	Chz	terc.-Bu H	BH	3330, 1775, 1725, 1670, 1630, t.t. 162 až 164 °C	1,34 /s, 9H/, 2,58 ~ 3,26 /m, 4H/, 4,70 /d, J=5 Hz, 1H/, 5,07, 5,51 /ABq, J=13 Hz, 2H/, 5,68, 5,76 /dd, J ₁ = 5 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H/, 6,30 ~ 6,39 /m, 1H/, 6,61 /s, 1H/, 6,75 /s, 1H/, 7,10 ~ 7,57 /m, 15H/, 7,67 /d, J= 8 Hz, 1H/	2-1/, 3/

tabulka 1-1 pokračování

Čís. cis: trans	R ⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ /CHCl ₃ /ν: cm ⁻¹	NMR /CDCl ₃ / δ : ppm	příklad čís.
--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---	----------------------------------	-----------------

13	1:4	Chz	Bzl	H	BH	3340, 1775, 1725, 1670	3,04 /s, 2H/, 3,6~4,1 /m, 2H/ 4,58 /d, J=5 Hz, 1H/, 4,8~5,6 /m, 4H/, 5,68 /d, J=5 Hz, 1H/, 6,25 /m, 1H/, 6,59, 6,67 /2xs, 1H/, 6,63 /s, 1H/, 7,0~ 7,9 /m, 2H/	2-1/
----	-----	-----	-----	---	----	---------------------------	--	------

14	trans	Chz	Bzl	H	BH	3830, 1780, 1725, 1675, 1630, t.t. 131 až 133 °C	2,68~3,36 /m, 4H/, 4,69 /d, J=5 Hz, 1H/, 4,98 /s, 2H/, 5,05, 5,46 /ABq, J=12 Hz, 2H/, 5,65, 5,74 /dd, J ₁ = 5 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H/, 6,29 ~ 6,40 /m, 1H/, 6,60 /s, 1H/, 6,64 /s, 1H/, 7,10~7,47 /m, 15H/, 7,63 /d, J=8 Hz, 1H/	2-2/
----	-------	-----	-----	---	----	---	---	------

tabulka 1-1 pokračování

čís. cis: trans	R ⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ /CHCl ₃ /ν : cm ⁻¹	NMR /CDCl ₃ / δ : ppm	příklad čís.
15	Chz	Bzl	CH ₂ SCH ₂ CN	BH	3230, 2245, 1785, 1730, 1680, 1620, 1560	2,7 ~ 3,4 /m, 6H/, 3,57, 3,77 /ABq, J=14 Hz, 2H/, 4,93 /d, J=4 Hz, 1H/, 5,06 /s, 2H/, 5,18, 5,27 /2xs, 2H/, 5,48 /dd, J ₁ = 4 Hz, J ₂ = 9 Hz, 1H/, 6,69 /s, 1H/, 6,76 /s, 1H/, 7,1 ~ 7,5 /m, 2OH/, 8,46 /d, J=9 Hz, 1H/	2-4/

tabulka 1-1 - pokračování

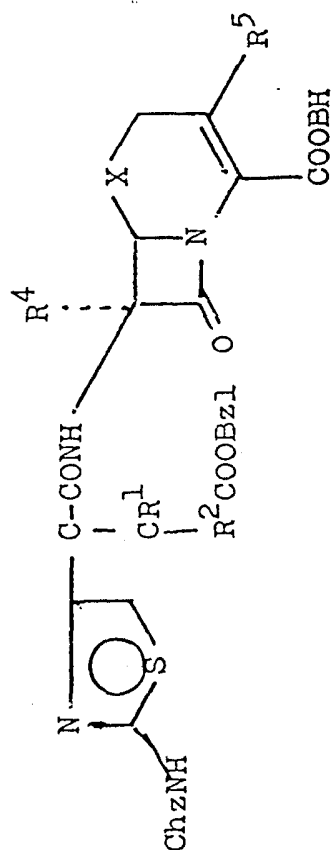
Čís. cis: trans	R ⁰ H	R ³ Me	R ⁵ H	R ⁶ BH	IČ(CHCl ₃) ν : cm ⁻¹	NMR (CDCl ₃) δ : ppm	Příklad čís.
16 cis	H	Me	H	BH	1787, 1731, 1680, 1280	3,35~3,47(m, 2H), 3,58(d, J=8 Hz, 6-4) 2 H), 3,70(s, 3H), 4,98(d, J=5 Hz, 1H), 5,44(široký, 2H), 5,95, 6,04 (dd, J ₁ =5 Hz, J ₂ =9 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,61 (t, J=8 Hz, 1H), 6,56~6,66(m, 1H), 6,95(s, 1H), 7,24~7,48(m), 8,56(d, J=9 Hz, 1H)	
17 trans	H	Me	H	BH	1785, 1730 1678, 1280	3,40(d, J=8 Hz, 2H), 3,35~3,47 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,92 (d, J=5 Hz, 1H), 5,59(široký, 2H), 5,94, 6,03(dd, J ₁ =5 Hz, J ₂ =9 Hz, 1H), 6,48(s, 1H), 6,53 6,63 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,14 (t, J=8 Hz, 1H), 7,23~7,45(m, 10H), 8,65(d, J=9 Hz, 1H)	6-4)
18 cis	H	Bzl	H	BH	1782, 1722, 1670, 1278	3,32~3,46, (m, 2H), 3,62 (d, J=8 Hz, 2H), 4,95 (d, J=5 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,31 (široký, 2H), 5,92, 6,02 (dd, J ₁ =5 Hz, J ₂ =8 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,53~6,61 (m, 1H), 6,63 (t,	6-3)

tabulka 1-1 pokračování

Čís.	cis: R ⁰ trans	R ³	R ⁵	R ⁶ IČ(CHCl ₃) ⁻¹ cm ⁻¹	NMR (CDCl ₃) δ : ppm	Příklad čís.
					J=8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,21~7,47 (m), 8,67 (d, J=8 Hz, 1H)	
19	trans H	Bzl	H	BH 1786, 1721 1670, 1280	3,30~3,45 (m, 4H), 4,88 (d, J=5 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,52 (si- roký, 2H), 5,92, 6,02 (dd, J ₁ =5 Hz, J ₂ =8 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,50~6,65 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,15 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,16~7,48 (m), 8,61 (d, J=8 Hz, 1H)	6-3)

Tabulka 1-2

Estery obecného vzorce

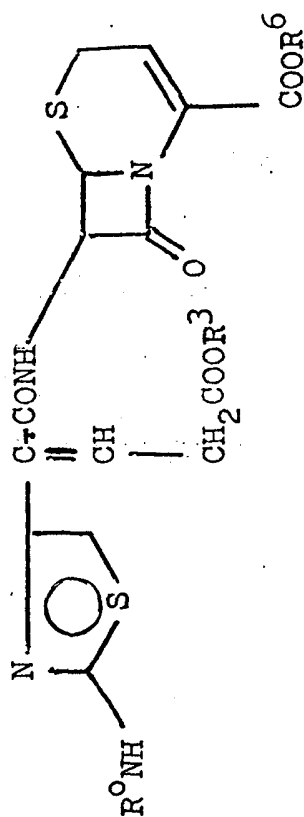


CS 268527 B2

Čís. cis.	X	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	IR/CHCl ₃ /ν: NMR/COCl ₃ /δ: ppm	Příklad čís.
trans							
1	SO	H	CH ₂	H	CH ₂ SCH ₂ CN	3200, 2245, 1800, 1720, 1672, 1615, 1550 2,81 /s, 2H/, 3,34 /d, J=7Hz, 2H/, 3,60 /s, 2H/, 3,24, 3,79 /ABq, J=17 Hz, 2H/, 4,52 /d, J = 5 Hz, 1H/, 5,08 /s, 2H/, 5,14 /s, 2H/, 6,15 /dd, J ₁ = 5 Hz, J ₂ = 10 Hz, 1H/, 6,78 /s, 1H/, 6,94 /s, 1H/, 7,1 až 7,5 /m, 2OH/, 9,54 /d, J=10 Hz, 1H/, 9,67 /široký, 1H/	4

Tabulka 2

Farmaceuticky účinné estery obecného vzorce



Čís. cis:	R ⁰	R ³	R ⁶	IČ /CHCl ₃ / ν : cm ⁻¹	NMR /CDCl ₃ / δ : ppm	Příklad čís.
1	cis	H	H	POM 3420, 2980, 1780, 1750, 1660, 1730, 1530, 1480, 1390 /KBr/	1,20 /s, 9H/, 3,15 až 3,75 /m, 4H/, 5,04 /d, J=5 Hz, 1H/, 5,81, 5,92 /ABq, J=6 Hz, 2H/, 5,90 /d, J=5 Hz, 1H/, 6,40 až 6,70 /m, 2H/, 7,35 /s, 1H/	1-2/

tabulka 2 - pokračování

Čís. cis: trans	R ⁰	R ³	R ⁶	IČ/CHCl ₃ / ν : cm ⁻¹	NMR /CDCl ₃ / δ : ppm	Příklad čís.
2	1:1	H	H	POM 3420, 2980, 1780, 1750, 1660, 1630, 1530, 1480, 1390, /KBr/	1,20 /s, 9H/, 3,15 až 3,75 /m, 4H/, 5,04, 5,06 /2xd, J = 5 Hz, 1H/, 5,81, 5,92 /ABq, J = 6 Hz, 2H/, 5,85 až 5,95 /m, 1H/, 6,40 až 6,70; 6,83 až 7,03 /2xm, 2H/, 7,37 /s, 1H/, [CDCl ₃ -CD ₃ OD]	1-2/

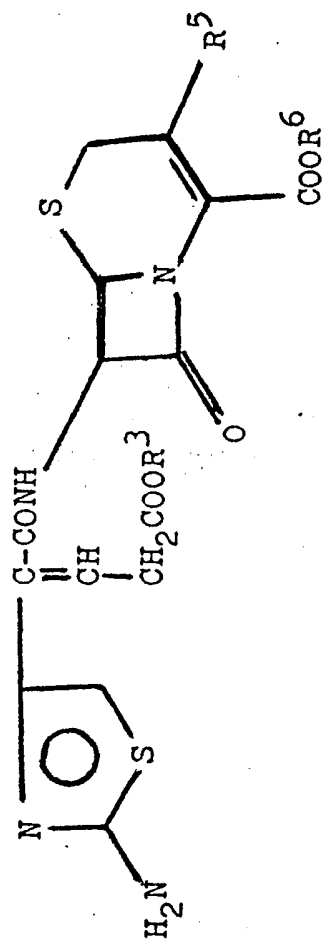
tabulka 2 - pokračování

Čís. cis: trans	R ⁰	R ³	R ⁶	IČ (CHCl ₃) $\downarrow$: cm ⁻¹	NMR (CDCl ₃) δ : ppm	Příklad čís.
3	1:1	H	POM	3395, 3320, 1790 1753, 1685, 1150 988	nestanoveno	6-3),
5	1:1	Chz	Bzl	POM	nestanoveno	6-2)
					1,20 (s, 9H), 3,00 až 3,90 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,10, 5,33; 5,15, 5,37 (2xABq, J=12 Hz, 2H), 5,55 až 6,00 (m, 3H), 5,85, 5,92 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,36 až 6,53 (m, 1H), 6,65, 7,07 (2xt, J=8 Hz, 1H), 6,94, 6,96 (2xs, 1H), 7,20 až 7,50 (m, 10H), 7,66, 8,05 (2xd, J=8 Hz, 1H)	
4	1:1	H	AOM	AOM	nestanoveno	6-2)
				3360, 3310, 1790, 1741, 1687, 1150, 985		5

CS 268527 B2

Tabulka 3-1

Karbonylové kyseliny obecného vzorce



Čís. cis:	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm	Příklad čís.
trans						
1	1:1	H	H	1763, 1705 1630, [KBr]	3,22 (d, J=7 Hz, 1H), 3,42 (d, J=7 Hz, 1-1), 3,60 (s, 2H), 5,07, 5,11 (2xd, J=5 Hz, 6-1) 1H), 5,81 (d, J=5 Hz, 1H), 6,31, 6,57 (2xs, 1H), 6,3 až 6,8 (m, 2H) [CD ₃ COCD ₃ -OD-OD ₂ O]	1-1), 6-1)
2	cis	H	H (HCl-sůl)	3425, 3300, 3260, 1760, 1715, 1657, 1620, 1548 [nujol]	3,31 (d, J=7 Hz, 2H), 3,54 až 3,63 2H), 5,21 (d, J=5 Hz, 1H), 5,79 (d, J=5 Hz, 1H), 6,54 až 6,83 (m, 2H), 6,63 (s, 1H) [CD ₃ SOCD ₃ -CD ₃ OD]	1-1),2), 6-1), 2)
3	cis	H	H	3580, 3260, 1770, 1700 1650, 1572	3,68 (d, J=8 Hz, 2H), 3,93 (A část z ABX, J ₁ =5 Hz, J ₂ =20 Hz, 1H), 4,13 (B část z ABX, J ₁ =3,5 Hz, J ₂ =20 Hz, 5 6-1)	1-1), 5 6-1)

CS 268527 B2

tabulka 3-1 - pokračování

Čís. cis: trans	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ : cm ⁻¹	NMR : ppm	Příklad čís.
				1546, 1362 [nujol]	1H), 5,65 (d, J=5 Hz, 1H), 6,30 (d, J=5 Hz, 1H), 6,30 (d, J=5 Hz, 1H), 6,78 (X část z ABX, J ₁ =3,5 Hz, J ₂ =5,5 Hz, 1H), 6,95 (t, J=8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	
4	1:1	H	Me	1760, 1710, 1630 [KBr]	2,13 (s, 3H), 3,39 (d, J=7 Hz, 2H), 5,03 (d, J=4,5 Hz, 1/2H), 5,08 (d, J=4 Hz, 1/2 H), 5,73 (d, J=4,5 Hz, 5,76 (d, J=4 Hz, 1/2H), 6,43, 6,54 (2xs, 1H), 6,61, 6,94 (2xt, J=7 Hz, 1H) [CD ₃ SOCd ₂ -CD ₃ OD-CDCl ₃]	1-2), 5 6-2),
5	1:1	H	CH=CH ₂	3280, 1760 1630 [nujol]	3,66 (d, J=8 Hz, 2H), 4,10 (široký, 2H), 5,62 až 5,96 (m, 3H), 6,16, 6,22 (2xd, J=4 Hz, 1H), 6,85 až 7,46 (m, 3H) [D ₂ O]	1-2), 5-1), 6-2)
6	1:1	H	CH=CHCN (Z)	31,95, 2205, 1760, 1611 [nujol]	3,3 až 4,2 (m, 4H), 5,08, 5,15 (2xd, J=4,5 Hz, 1H), 5,26 (d, J=12 Hz, 1H), 5,63, 5,71 (2xd, J=4,5 Hz, 1H), 6,35, 6,43 (2xs, 1H), 6,53, 6,78 (m,	1-2), 5 6-2)

tabuľka 3-1 - pokračování

Čís. cis: trans	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ	: cm ⁻¹	NMR	: ppm	Příklad čís.
						1H), 6,98 (d, J=12 Hz, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]		
7	1:1	H	CH=CHCOOH (E)	H	3267, 1770 1612 [nujol]	2,8 až 3,4 (m, 2H), 3,42, 3,72 (ABq, J=14,5 Hz, 2H), 5,10, 5,15 (2xd, J=4,5 Hz, 1H), 5,63, 5,69 (2xd, J=4,5 Hz, 1H), 5,90 (d, J=16 Hz, 1H), 6,36, 6,76 (2xm, 1H), 6,45, 6,53 (2 _{xs} , 1H), 7,23 (d, J=16 Hz, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	1-2), 5 6-2)	
8	1:1	H	CH=CHCF ₃ (1Z:2E)	H	3340, 1770, 1708, 1640, 1530 [KBr]	3,67 (d, J=7,8 Hz, 2H), 3,75 až 4,3 (m, 2H), 5,67, 5,73 (2xd, J=4,5 Hz, 1H), 5,67, 5,73 (2xd, J=4,5 Hz, 1H), 6,15 až 6,70 (m, 2H), 6,96, 7,24 (2xt, J=7,8 Hz, 1H), 7,05, 7,13 (2xs, 1H), 7,20, 7,68 (2xd, J=10 Hz, J ₂ =16,5 Hz, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	1-2), 5 6-2)	
9	1:1	H	CH=CHCF ₃ (Z)	H	3360, 1772, 1708, 1655, 1628, 1532 [KBr]	3,68 (d, J=7,8 Hz, 2H), 3,99, 4,19 (ABq, J=18 Hz, 2H), 5,18, 5,73 (2xd, J=4,5 Hz, 1H), 6,17, 6,27 (2xd, J=4,5 Hz, 1H), 6,1 až 6,7 (m, 1H),	1-2), 5 6-2)	

tabulka 3-1 - pokračování

Čís. cis: trans	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ ν: cm ⁻¹	NMR δ: ppm	Příklad čís.
					7,05, 7,34 (2xt, J=7,8 Hz, 1H), 7,07, 7,15 (2xs, 1H), 7,23 (d, J=12,8 Hz, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	
10 1:2	H	⁺ CH ₂ NC ₅ H ₅	⊖	3380, 1770, 1620, 1525 [KBr]	3,66, 4,08 (ABq, J=18 Hz, 2H), 3,78 (d, J=8 Hz, 2H), 5,71 (2xd, J=5 Hz, 1H), 5,80, 6,00 (ABq, J=15 Hz, 2H), 6,20, 6,26 (2xd, J=5 Hz, 1H), 7,11, 7,24 (2xs, 1H), 6,8 až 7,5 (m, 1H), 8,4 až 9,5 (m, 5H) [D ₂ O]	1-7), 6-2)
11 2:3	H	CH ₂ OMe	H	3170 široký, nestanoven 1760, 1622 [nujol]		1-2), 5-4), 6-2)
12 3:5	H	CH ₂ OCOMe	H	3275, 1770, 1720, 1630 [nujol]	2,75 (s, 3H), 3,70 (d, J=8 Hz, 2H), 3,86 (ABq, J=18 Hz, 2H), 5,60, 5,70 (2xd, J=6 Hz, 1H), 6,22, 6,28 (2xd, J=6 Hz, 1H), 6,98, 7,38 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,07, 7,16 (2xs, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	1-2), 5, 6-2)
13 2:3	H	CH ₂ OC(=O)NH ₂	H	3250, 1760 1720, 1700	3,66 (d, J=8 Hz, 2H), 3,83, 4,08 (ABq, J=18 Hz, 2H), 5,12, 5,31 (ABq, J=12 Hz,	

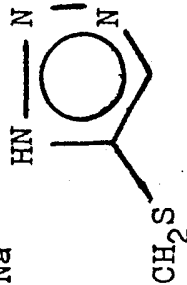
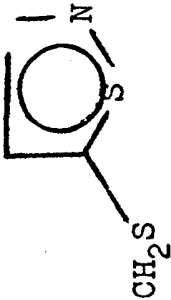
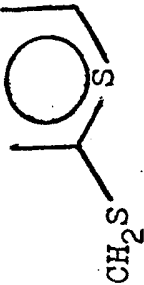
CS 268527 B2

tabulka 3-1 - pokračování

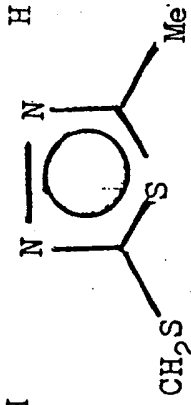
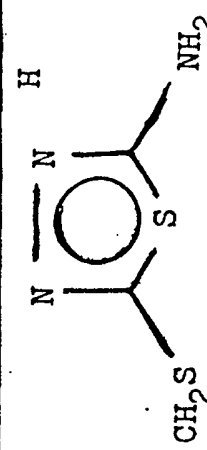
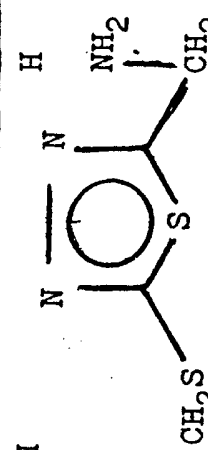
Čís. cis: trans	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm	Příklad čís.
14	1:1	Na	CH ₂ SMc	Na 3370, 1755, 1590, 1525 [KBr]	2H), 5,61, 5,67 (2xd, J=4 Hz, 1H), 6,19, 6,24 (2xd, J=4 Hz, 1H), 7,00, 7,14 (2xs, 1H), 6,95, 7,36 (2xt, J=8 Hz, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	1-2), 5 6-2)
15	H	H	CH ₂ SCH ₂ CN	H 3300, 2240, 1765, 1625, 1530 [nujol]	2,46 (s, 3H), 3,67 (d, J=8 Hz, 2H), 3,7 až 4,3 (m, 4H), 5,62 (d, J=5 Hz, 1/2H), 5,66 (d, J=4 Hz, 1/2H), 6,12 (d, J=5 Hz, 1/2H), 6,17 (d, J=4 Hz, 1/2H), 6,94, 7,35 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,05, 7,14 (2xs, 1H) [D ₂ O]	1-2), 5-2), 6-2)
16	H	H	CH ₂ SCHF ₂	H 3275 široký, nestanoveno 1765, 1660 přehyb, 1625 [nujol]	3,68 (d, J=8 Hz, 2H), 3,91, 4,20 (ABq, J=13 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 5,65, 5,71 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,19, 6,23 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,97, 7,38 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,07, 7,15 (2xs, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	1-2), 5 6-2)

CS 268527 B2

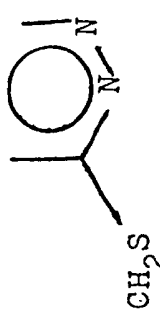
tabulka 3-1 - pokračování

Čís. cis: trans	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm	Příklad čís.
17	2:3	Na	Na	1748 [nujol]	3,67 (d, J=8 Hz, 2H), 3,65 až 4,37 (m, 2H), 4,50, 4,71 (ABq, J=21 Hz, 2H), 5,54, 5,59 (2xd, J=4,5 Hz, 1H), 6,09, 6,15 (2xd, J=4,5 Hz, 1H), 6,95, 7,35 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,04, 7,14 (2xs, 1H), 8,41 (s, 1H) [D ₂ O]	1-2), 5-1), 6-2)
						
18	3:5	Na	Na	1770, 1682, 1630 (KBr)	3,60, 3,69 (2xd, J=7 Hz, 2H), 3,91 až 4,10 (m, 2H), 4,17 až 4,41 (m, 2H), 5,04, 5,61 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,10, 6,17 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,93, 7,33 (2xt, J=7 Hz, 1H), 7,03, 7,12 (2xs, 1H), 9,15 (s, 1H) [Na-sůl D ₂ O]	1-2), 5-1), 6-2)
						
19	1:1	H	H	3300, 1764, 1627, 1529, 1367 (KBr)	3,69 (d, J=8 Hz, 2H), 4,07 (ABq, J=17 Hz, 2H), 4,75 (ABq, J=12 Hz, 2H), 5,58, 5,62 (2xd, J=4 Hz, 1H), 6,18, 6,20 (d, J=4 Hz, 1H), 6,98, 7,40 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,03, 7,13 (2xs, 1H), 9,88 (s, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	1-2), 5 6-2),
						

tabulka 3-1 - pokračování

Čís. cis: trans	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm	Příklad čís.
20	1:1	H	H	3390, 1763, 1622, 1523, 1376 [KBr]	3,13 (s, 3H), 3,68 (d, J=8 Hz, 2H), 4,03 (ABq, J=17 Hz, 2H), 4,67 (ABq, J=14 Hz, 2H), 5,57, 5,61 (2xd, J=4 Hz, 1H), 6,14, 6,17 (2xd, J=4 Hz, 1H), 6,94, 7,37 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,01, 7,11 (2xs, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	1-2), 5 6-2)
						
21	1:1	H	H	3300, 1763, 1621, 1511, 1382, 1355 [KBr]	3,69 (d, J=8 Hz, 2H), 4,16 (ABq, J=18 Hz, 2H), 4,53 (ABq, J=13,5 Hz, 2H), 5,58, 5,62 (2xd, J=4 Hz, 1H), 6,14, 6,19 (2xd, J=4 Hz, 1H), 6,97, 7,38 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,04, 7,13 (2xs, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	1-2), 5 6-2)
						
22	1:1	H	H	3410, 1762, 1615, 1528, 1361 [KBr]	3,68 (d, J=8 Hz, 2H), 4,06 (ABq, J=18 Hz, 2H), 4,65 (ABq, J=14 Hz, 2H), 4,87, 5,01 (2xs, 2H), 5,58, 5,62 (2xd, J=4 Hz, 1H), 6,14, 6,19 (2xd, J=4 Hz, 1H), 6,70 až 7,50 (m, 1H), 7,04, 7,13 (2xs, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	3-2), 5 6-2)
						

tabulka 3-1 - pokračování

Čís. cis: trans	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm	Příklad čís.
23 1:1	H	MeN	H	1765, 1710 1630 [KBr]	3,37 (d, J=8 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 5,03, 5,07 (2xd, J=5 Hz, 1H), 5,82 (d, J=5 Hz, 1H), 6,41, 6,53 (2xs, 1H), 6,61, 6,93 (2xt, J=8 Hz, 1H) [CD ₃ SOCd ₃ -CD ₃ OD-CDCl ₃]	1-6), 5
						
24 3:5	H	OMe	H	3275, 1760 1620 [nujol]	3,68, 3,72 (2xd, J=8 Hz, 2H), 3,73 až 4,25 (m, 2H), 4,21, 4,23 (2xs, 3H), 5,64, 5,70 (2xd, J=6 Hz, 1H), 6,00, 6,05 (2xd, J=6 Hz, 1H), 6,97, 7,37 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,10, 7,16 (2xs, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	1-2), 5, 6-2)
25 3:5	H	Cl	H	3275, 1760 1625 [nujol]	3,64, 3,65 (2xd, J=8 Hz, 1H), 3,97, 4,34; 4,00, 4,37 (2xABq, J=18 Hz, 2H), 5,68, 5,71 (2xd, J=6 Hz, 1H), 6,17, 6,22 (2xd, J=6 Hz, 6,94, 7,33 (2xt, J=8 Hz, 7,03, 7,13 (2xs, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	1-2), 5, 6-2)
26 1:2	H	SCH ₂ CH ₂ F	H	3300, 1763, 1660, 1629, 1531 [KBr]	3,52 (dt, J ₁ =22,5 Hz, J ₂ =6 Hz, 2H), 3,67 (d, J=7,5 Hz, 2H), 3,83, 4,41 (ABq, J=17,1 Hz, 2H), 5,07 (dt, J ₁ =47,7 Hz, J ₂ =6 Hz, 2H), 5,63, 5,69 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,15, 6,21 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,96	1-4), 1-5), 5

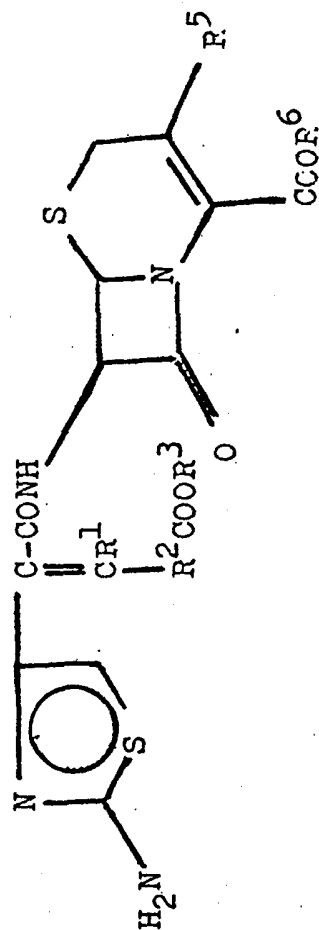
tabulka 3-1 - pokračování

Čís. cis:	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm	Příklad čís.
trans						
26					7,36 (2xt, J=7,5 Hz, 1H), 7,06, 7,15 (2xs, 1H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	
27	3:7	Na	SCH ₂ CF ₃	Na nestanoveno	3,70 (d, J=7 Hz, 2H), 3,6 až 4,4 (m, 2H), 4,30, 4,85 (ABq, J=15 Hz, 2H), 5,67, 5,74 (2xd, J=4 Hz, 1H), 6,20, 6,27 (2xd, J=4 Hz, 1H), 7,00, 7,38 (2xt, J=7 Hz, 1H), 7,07, 7,17 (2xs, 1H) [D ₂ O]	1-2), 4) 5-2)
28	4:5	H	SCH=CH ₂	H 3150, 1760, 1705 [nujol]	3,68 (d, J=7 Hz, 2H), 4,15 (široký, 2H), 5,6 až 6,2 (m, 1H), 6,35 (q, J ₁ =16 Hz, J ₂ =8 Hz, 1H), 6,8 až 7,6 (m, 2H) [NaHCO ₃ -D ₂ O]	1-4), 5

CS 26B527 B2

Tabulka 3-2

Karboxylové kyseliny obecného vzorce



CS 268527 B2

Čís. cis: trans	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	ν: NMR δ: ppm cm ⁻¹	příklad čís.
1	cis	H	-	H	Me	2,17 (s, 3H), 5,08 (d, J=4,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,86 (s, 1H) [CDCl ₃ -CD ₃ OD]	1-2) 5 6-2)
2	cis	H	-	H	CH=CH ₂	1765, 1700 přehyb, 1650, 1615 3,60, 3,74 (ABq, J=17Hz, 2H), 5,17 (d, J=5 Hz, 1H), 5,32 (d, J=11 Hz, 1H), 5,53 (d, J=17 Hz, 1H), 5,83 (d, J=5 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,12 (dd, J ₁ =11 Hz, J ₂ =17 Hz, 1H) [CDCl ₃ -CD ₃ SOCD ₃ -CD ₃ OD]	1-2), 5 6-2)

tabulka 3-2 - pokračování

čís. cis:R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ (KBr) ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm	Příklad čís.
3	cis H	-	H	CH OCOMe	H 1779, 1717, 1615	2,10 (s, 3H), 5,55 (s, 1H), 6,87 (s, 1H) [CDCl ₃ -CD ₃ OD]	1-2), 5, 6-2)
4	trans H	-	H	CH ₂ OCOMe	H 1780, 1730, 1650	2,10 (s, 3H), 5,73 (d, J=5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,97 (s, 1H) [CDCl ₃ -CD ₃ OD]	1-2), 5, 6-2)
5	cis H	CH ₂ CH ₂	Na	H	Na 3300, 3200, 2900, 1755, 1650, 1600, 1550, 1410,	2,88 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 5,65 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,28 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,22 (m, 1H) [D ₂ O]	1-2), 5-1), 6-2)
6	trans H	CH ₂ CH ₂	Na	H	Na 3300, 3200, 2900, 1755, 1650, 1600, 1550, 1410, 1360	2,89 (m, 4H), 4,00 (m, 2H), 5,56 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,20 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,25 (m, 1H) [D ₂ O]	1-2), 5-1), 6-2)
7	1:1 H	CHMe	Na	H	Na 3380, 1758, 1640, 1580	1,70, 1,73 (2xd, J=7 Hz, 3H), 3,5 až 4,5 (m, 3H), 5,57, 5,63 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,16 až 6,32 (m, 1H), 6,67 až 6,83 (m, 1H), 6,83, 7,24 (2xd, J=11 Hz, 1H), 7,01, 7,11 (2xs, 1H) [D ₂ O]	1-2), 5-2), 6-2)

CS 268527 B2

tabulka 3-2 - pokračování

čís.	cis: trans	R ¹ H	R ² >CHMe	R ³ Na	R ⁵ H	R ⁶ Na	IČ (KBr) $\checkmark$: cm ⁻¹	NMR δ : ppm	Příklad čís.
8	exo	H	>CHMe	Na	H	Na	3380, 1758, 1645, 1595	2,31 (široký, 3H), 3,7 až 4,3 (m, 2H), 5,51 (d, J=5 Hz, 1H), 6,12 (d, J=5 Hz, 1H), 6,68 až 6,77 (m, 1H), 6,89 až 7,05 (m, 2H) [D ₂ O]	1-2), 5-2), 6-2)
9	trans	H	(CH ₂) ₃	Na	H	Na	3300, 3200, 2900, 1760, 1655, 1600, 1550, 1410, 1360	2,15 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 4,00 (m, 2H), 5,55n(d, J=6,0 Hz, 1H), 6,20 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,29 (m, 1H) [D ₂ O]	1-2), 5-1), 5-2)
10	cis	H	(CH ₂) ₃	Na	H	Na	3300, 3200, 2900, 1760, 1655, 1600, 1550, 1410, 1360	2,15 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 5,62 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,29 (m, 1H) [D ₂ O]	1-2), 5-1), 6-2)
11	cis	H	>CMe ₂	Na	H	Na	3400, 1760, 1690, 1570	1,83 (s, 6H), 3,7 až 4,3 (m, 2H), 5,63 (d, J=5 Hz, 1H), 6,28 (d, J=5 Hz, 1H), 6,7 až 6,8 (m, 1H), 6,99 (s, 2H) [D ₂ O]	1-2), 5-1), 6-2)

tabulka 3-2 - pokračování

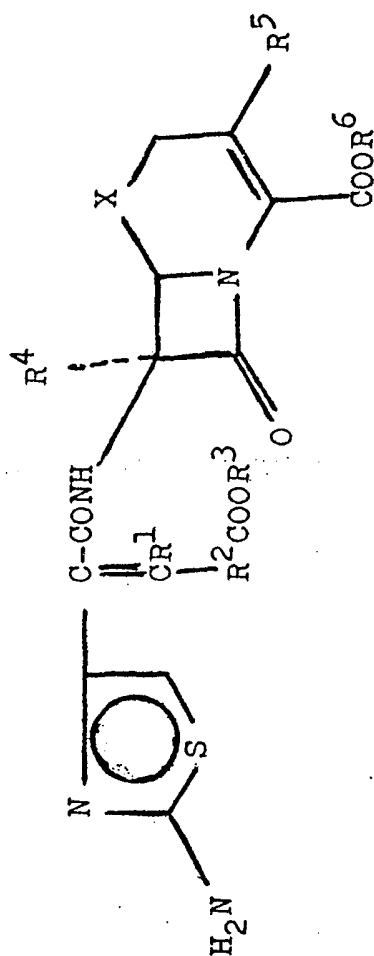
Čís. cis:R ¹ trans	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ (KBr) ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm	Příklad čís.
12 trans H	>CMe ₂	Na	H	Na	3400, 1758, 1660 přehyb 1600	1,63 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,74 až 4,30 (m, 2H), 5,60 (d, J=5 Hz, 1H), 6,23 (d, J=5 Hz, 1H), 6,73 až 6,83 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,47 (s, 1H) [D ₂ O]	1-2), 5-2), 6-2)
13 cis H	CD ₂	Na	H	Na	3580, 3260, 1770, 1700, 1650, 1620, 1570, 1545 [nujol]	3,70 až 4,35 (m, 2H), 5,65 (d, J=5 Hz, 1-2), 1H), 6,29 (d, J=5 Hz, 1H), 6,73 až 6,83 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,06 (s, 1H) [D ₂ O]	1-2), 5-2), 6-2)
14 1:1 Cl	-	H	H	H	nestanoveno	3,40 až 3,70 (m, 2H), 5,13 (d, J=5 Hz, 1-2), 1H), 5,91 (d, J=5 Hz, 1H), 6,5 až 6,7 (m, 1H), 6,50, 6,83 (2xs, 1H) [CD ₃ OD]	5 6-2)
15 1:1 Cl	(CH ₂) ₂	H	H	H	3300, 1765, 1720, 1627, 1530	2,8 až 3,15 (m, 2H), 3,2 až 3,55 (m, 2H), 3,75 až 4,3 (m, 2H), 5,62 (d, J=4,5 Hz, 1H), 6,16, 6,23 (2xd, J=4,5 Hz, 1H), 7,65 až 7,9 (m, 1H), 7,19, 7,49 (2xs, 1H) [D ₂ O-NaHCO ₃]	1-2), 5 6-2)

tabulka 3-2 - pokračování

Čís. cis: R ¹ trans	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ (KBr) ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm	Příklad čís.
16	Cl	(CH ₂) ₃	Na	H	Na	nestanoveno 2,20 až 3,30 (m, 6H), 3,85 až 4,15 (m, 2H), 5,62 (d, J=3 Hz, 1H), 6,23 (d, J=3 Hz, 1H), 6,75 (široký, 1H) 7,15, 7,55 (2xs, 1H) [D ₂ O]	1-2), 5-2), 6-2)
17	Cl	SCH ₂	H	H	H	nestanoveno 3,8 až 4,3 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 5,61 (d, J=4,5 Hz, 1H), 6,24 (d, J=4,5 Hz, 1H), 6,74 (t, J=3 Hz, 1H) 7,44 (s, 1H), [D ₂ O-NaHCO ₃]	1-2), 5-2), 6-2)

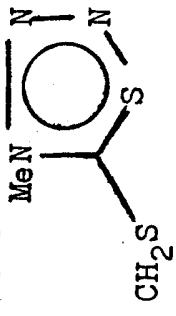
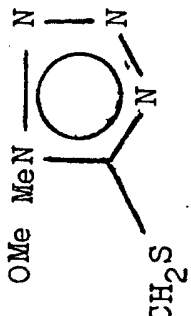
Tabulka 3-3

Karboxylové kyseliny obecného vzorce



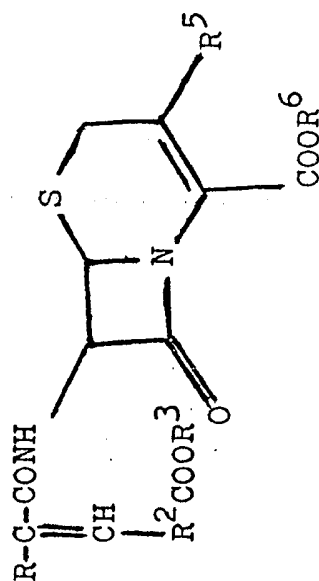
Čís. cis:	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	IČ (KBr) ν : cm ⁻¹	NMR δ (D ₂ O): ppm	Příklad čís.
trans										
18	1:2	SO	H	CH ₂	Na	H	Na	3400, 1775, 1600, 1525, 1410, 1360	3,65 (široký, J=8 Hz, 2H), 3,85 až 4,15 (m, 1H), 4,65 až 5,0 (m, 1H), 5,34, 5,43 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,11, 6,23 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,49 až 6,62 (m, 1H), 6,99, 7,37 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,03, 7,13 (2xs, 1H)	1-2), 5-1), 6-2)
19	1:1	SO	H	CH ₂	Na	H	Na	3400, 1770, 1600, 1525, 1410, 1360	3,65, 3,67 (2xd, J=8 Hz, 2H), 5,42, 5,46 (2xd, J=4 Hz, 1H), 6,47, 6,53 (2xd, J=4 Hz, 1H), 6,55 až 6,62 (m, 1H), 6,97, 7,52	1-2), 5-2), 6-2), až

tabulka 3-3 - pokračování

Čís. cis: trans	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	IČ (KBr) ν : cm ⁻¹	NMR δ (D ₂ O): ppm	Příklad čís.
19									(2xt, J=8 Hz, 1H), 7,06, 7,14 (2xs, 1H)	
20	2:3	O	H	CH ₂	Na	OMe	CH=CH ₂	Na nestanoveno	3,70 (d, J=8 Hz, 2H), 4,00 1-2), 4,08 (2xs, 3H), 5,0 až 5,3 5-2), (m, 2H), 5,55 až 5,90 (m, 6-2) 3H), 6,94, 7,40 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,07, 7,14 (2xs, 1H), 7,0 až 7,50 (m, 1H)	
21	1:1	O	H	CH ₂	H	OMe		H 1773, 1670, nestanoveno 1630		1-2), 5, 6-2)
										
22	1:1	O	H	CH ₂	Na	OMe	MeN	Na nestanoveno	3,70 (d, J=8 Hz, 2H), 3,99 1-2), 4,07 (2xs, 3H), 4,50 (s, 5-2), 3H), 5,63, 5,68 (2xs, 1H), 6-2) 6,95, 7,43 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,05, 7,13 (2xs, 1H)	
										

Tabulka 3-4

Karbonylové kyseliny obecného vzorce

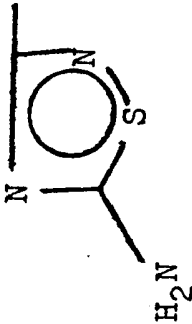
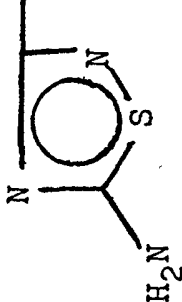


Čís, cis: trans	R	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ (KBr) ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm	Příklad čís.
1	trans	Ph	CH ₂	Na	H	Na 3400, 1760, 1650, 1585, 1510, 1410,	3,47 (d, J=8 Hz, 2H), 3,65 (d, J=8 Hz, 2H), 4,25 (m, 2H), 5,55 (d, J=5 Hz, 1H), 6,15 (d, J=5 Hz, 1H), 6,66 až 6,76 (m, 1H), 7,30 (t, J=8 Hz, 1H), 7,66 až 8,05 (m, 5H) [D ₂ O]	1-2), 5-2)
2	trans		CH ₂	Na	H	Na 3395, 1760, 1650, 1410, 1510, 1585, 1365	3,70 (d, J=8 Hz, 2H), 4,26 (m, 2H), 5,56 (d, J=5 Hz, 1H), 6,16 (d, J=5 Hz, 1H), 6,70 až 6,80 (m, 1H), 7,25 (t, J=8 Hz, 1H), 7,45 až 7,65 (m, 2H), 7,96 až 8,05 (m, 1H) [D ₂ O]	1-2), 5-2)

tabulka 3-4 - pokračování

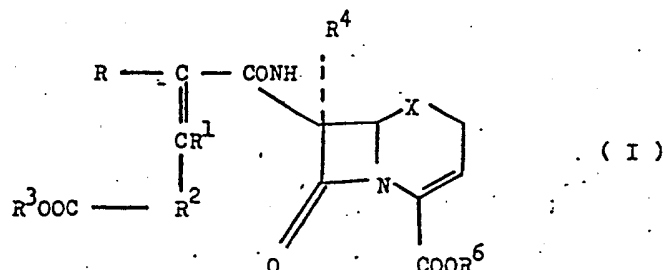
Čís.	cis: R trans	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ(KBr) ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm	Příklad čís.
3	2:8	CH ₂	Na	MeN— 	N	Na	3400, 1760, 1660, 1590, 1385	3,66, 3,72 (2xd, J=8 Hz, 1-2), 2H), 3,90, 4,22 (ABq, 5-2) J=18 Hz, 2H), 4,47 (s, 3H), 4,43, 4,81 (ABq, J=14 Hz, 2H), 5,56, 5,62 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,08, 6,20 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,80, 7,26 (2xt, J=8 Hz, 1H) 7,5 až 8,05 (m, 3H),
4	2:1	CH ₂	Na	H		Na	3420, 1760, 1655, 1585, 1413, 1365	3,63, 3,76 (2xd, J=8 Hz, 2H), 1-2), 3,73 až 4,33 (m, 2H), 5,66 5-2) (d, J=5 Hz, 1H), 6,22, 6,32 (2xdd, J ₁ =5 Hz, J ₂ =9 Hz, 1H), 6,7 až 6,83 (m, 1H), 7,18 7,43 (2xt, J=8 Hz, 1H), 8,02, 8,11 (2xd, J=2 Hz, 1H), 9,43, 9,51 (2xd, J=2 Hz, 1H) [D ₂ O]

tabulka 3-4 - pokračování

Čís.	cis: R trans	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	IČ (KBr) cm ⁻¹	ν: NMR δ: ppm	Příklad čís.
5	5:4	H ₂ N	CH ₂	H	H	3450, 3360, 1772, 1717, 1670, 1630, 1520	3,45, 3,57 (2xd, J=7,5 Hz, 1-2), 2H), 3,3 až 3,8 (m, 2H), 5, 5,10, 5,13 (2xd, J=4,5 Hz, 6-2) 1H), 5,80, 5,86 (2xd, J J=4,5 Hz, 1H), 6,55 až 6,75 (m, 1H), 6,65, 6,80 (2xs, 1H), 6,67, 6,78 (2xt, J=7,5 Hz, 1H) [CD ₃ OD]	
6		CH ₂	Na	H	Na	3400, 1758, 1655, 1590, 1365	3,76, 3,81 (2xd, J=7 Hz, 1-2), 2H), 4,02 (m, 2H), 5,63, 5,58 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,23, 6,32 (2xd, J=5 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,50, 7,56 (2xt, J=7 Hz, 1H) [D ₂ O]	
7		-	H	H	H	3352, 1773, 1716	nestanoveno	1-2), 5 6-2)

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

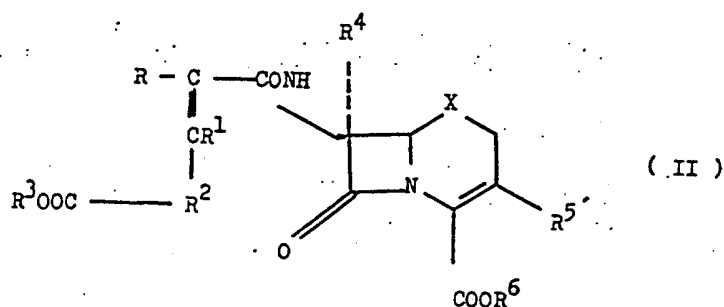
1. Způsob výroby kyselin 7 β -/karboxyalkenoylamino/-3-cefem-4-karboxylových obecného vzorce I



kde

- R znamená fenylovou skupinu nebo pětičlennou nebo šestičlennou monocyklickou heteroskupinu s 1 až 3 heteroatomy zvolenými ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a popřípadě substituovanou aminoskupinou, která je popřípadě chráněna arylalkyloxykarbonylovou skupinou s 8 až 15 atomy uhlíku v aralkylové části, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 12 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, halogenalkanoylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, dimethyl-terc.butylsilylovou skupinou, methoxyethoxymethylovou skupinou nebo p-nitrobenzalovou skupinou,
- R¹ znamená atom vodíku nebo atom halogenu,
- R² představuje jednoduchou vazbu, alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě rozvětvená, nebo thiomethylenovou skupinu,
- R³ a R⁶ znamenají atom vodíku, atom lehkého kovu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou, aralkylovou skupinou se 7 až 15 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována methylovou skupinou, methoxyskupinou nebo nitroskupinou, nebo znamená alkanoyloxyalkylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku,
- R⁴ znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,
- X znamená skupinu -S-, -SO- nebo -O-,

s podmínkou, že když R znamená thiaalkylenovou skupinu, R¹ znamená atom halogenu, vyznačující se tím, že se derivát cefemové sloučeniny obecného vzorce II



kde

X, R, R¹, R², R³, R⁴ a R⁶ mají shora uvedený význam a

R⁵ znamená atom halogenu nebo alkansulfonyloxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, redukuje jodovodíkem nebo redukujícím kovem a alkanovou kyselinou s 1 až 3 atomy uhlíku

a potom se popřípadě dále získaný produkt zbaví chránicí skupiny na karboxyskupině a/nebo aminoskupině působením halogenovodíku, kyseliny trihalogenoctové, thiomocoviny, zinku a kyseliny nebo Lewisovy kyseliny zvolené ze souboru zahrnujícího halogenid hlinitý, halogenid titaničitý a halogenid ciničitý, je-li zapotřebí v přítomnosti anisolu a/nebo se převede na sůl působením vodného roztoku hydrogenuhličitanu alkalického kovu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, ve které 7-acylamidová dvojná vazba má amidosubstituent a karboxysubstituent v poloze cis.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R znamená fenylovou, furylovou, thienylovou, oxazolylovou, isoxazolylovou, thiazolylovou nebo thiadiazolylovou skupinu nebo zvláště R značí popřípadě chráněnou aminoisoxazolylovou nebo aminothiazolylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R znamená popřípadě chráněnou aminothiazolylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R¹ představuje atom vodíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R² představuje popřípadě rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R⁴ znamená atom vodíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R³ a/nebo R⁶ znamenají atom vodíku, atom alkalického kovu nebo skupinu tvořenou farmaceuticky přijatelným esterem vymezeným v bodě 1 a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R³ a/nebo R⁶ znamenají skupinu

tvořící alkylester nebo aralkylester vymezenou v bodě 1 a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde X znamená atom síry a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.