

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

{22} Přihlášeno 03 03 81
{21} {PV 9333-81}
{32} {31} {33} Právo přednosti od 07 03 80
{128260}, od 18 06 80 {160904}
Spojené státy americké, od 01 10 80
{80/6068} Jihoafrická republika,
od 09 12 80 {214785} Spojené státy
americké
{40} Zveřejněno **15 09 83**
{45} Vydáno 15 07 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/48
C 07 D 501/56
//A 61 K 31/545

{72}
Autor vynálezu

TERAJI TSUTOMU, OSAKA, SAKANE KAZUO, AMAGASAKI,
GOTO JIRO, KASHIKIRIYAMA [Japonsko]

[73]
Majitel patentu

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD, OSAKA (Japonsko)

(54) Způsob přípravy derivátů 7-[2-hydroxyimino nebo substituovaného oxyimino-2-(amino-substituovaného-1,2,4-thiadiazolyl)acetamido]-3-substituovaného methyl-3-celem-4-karboxylátu nebo 7-[2-hydroxyimino- nebo substituované oxyimino-2-(amino-substituovaného-1,2,4-thiadiazolyl)acetamido]-3-substituované methyl-3-celem-4-karboxylové kyseliny

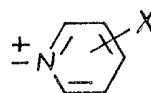
1

2

Vynález se týká způsobu přípravy nových cefemových sloučenin a jejich farmaceuticky vhodných solí, přičemž tyto nové cefemové sloučeniny a jejich farmaceuticky vhodné soli mají antimikrobiální účinnost a může se jich proto používat pro ošetřování infekčního onemocnění lidí a zvířat. Nové cefemové sloučeniny a jejich farmaceuticky vhodné soli jsou účinné proti četným patogenním mikroorganismům. Používá se jich jakožto účinných složek farmaceutických přípravků pro ošetřování nemocných lidí i zvířat.

Způsobem podle vynálezu se připravují nové cefemové sloučeniny, kterými jsou deriváty 7-[2-hydroxyimino- nebo substituovaného oxyimino-2-(amino-substituovaného-1,2,4-thiadiazolyl)acetamido]-3-substituovaného methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I

R¹ aminoskupinu,
R² atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxypondílu, fenylalkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxypondílu, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinou nebo atomem halogenu, dále znamená alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu s 3 až 6 atomy uhlíku nebo oxoskupinou substituovanou tetrahydrofurylovou skupinou,
R³ skupinu obecného vzorce

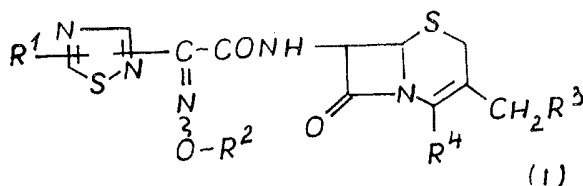


kde znamená

X atom vodíku nebo karbamoylovou skupinu a

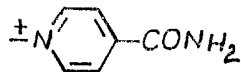
R⁴ skupinu vzorce COO⁻ nebo znamená
R³ 2-alkyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-
-1,2,4-triazinylthioskupinu s 1 až 4 atomy
uhlíku v alkylovém podílu a

R⁴ karboxyskupinu,

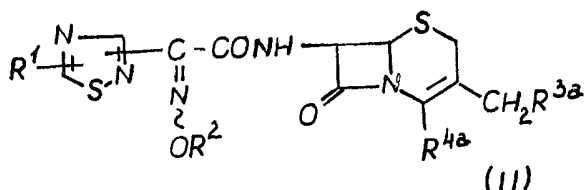


kde znamená

vlnitá čára znamená, že jsou zahrnuty syn i anti isomery, za podmínky, že R^2 znamená cyklopentyllovou skupinu, cyklopentenyllovou skupinu nebo 1-methyl-1-karboxyethyllovou skupinu v případě, kdy R^3 znamená skupinu vzorce



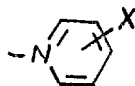
a jejich farmaceuticky vhodných solí, tak, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,
 R^{3a} znamená reaktivní skupinu popřípadě substituovanou skupinou vzorce R^3 , přičemž R^3 má shora uvedený význam a

R^{4a} znamená karboxyskupinu, jestliže
 R^{3b} znamená sloučeninu obecného vzorce



kde

X má shora uvedený význam, nebo
 R^{4a} znamená karboxyskupinu v případě, že
 R^{3b} znamená sloučeninu obecného vzorce



kde znamená

R^{3c} 2-alkyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazinylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nebo její sůl, se sloučeninou obecného vzorce III

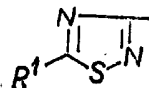


přičemž R^{3b} má shora uvedený význam, nebo s jejím reaktivním derivátem a popřípadě se ze získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy podílu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo fenylalkoxykarbonylalkylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy podílu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, eliminuje skupina chránící karboxyskupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená karboxyal-

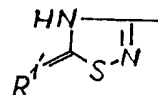
kylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nebo se ze získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená trifenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, eliminuje skupina chránící hydroxyskupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená atom vodíku.

Obecný vzorec II zahrnuje vždy též tautomerní isomery.

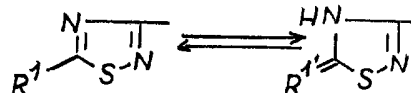
To znamená, že v případě skupiny obecného vzorce



(R^1 má shora uvedený význam), obsažené v molekule připravované a výchozí látky, může být skupina tohoto vzorce také alternativně přítomna ve své tautomerní formě



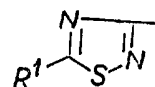
(R^1 znamená iminoskupinu nebo chráněnou iminoskupinu). Obě tyto skupiny jsou ve stavu rovnováhy vzájemné a takový tautomerismus může být vyjádřen rovnicí:



kde R^1 a $R^{1'}$ mají shora uvedený význam.

Tyto typy tautomerismu mezi aminosloučeninou a odpovídající iminosloučeninou, jak shora uvedeno, jsou dobře známy z literatury a jsou zřejmě známé pracovníkům v oboru, že se obě tautomerní formy isomerů mohou navzájem snadno převádět a oba tautomerní isomery patří do téže kategorie sloučeniny jako takové.

Vynález se proto týká obou tautomerních forem připravovaných sloučenin a výchozích látek. Připravované i výchozí sloučeniny obsahující skupinu takových tautomerních isomerů jsou označovány však vždy jen pro skupinu vzorce



Kromě toho sloučenina obecného vzorce I a výchozí sloučenina obecného vzorce II zahrnuje připravované sloučeniny a výchozí látky ve formě syn isomeru a anti isomeru a jejich směsi. Například v případě slou-

$$R^1 - \begin{array}{c} \diagup N \diagdown \\ \diagdown N \diagup \\ \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown S \diagup \end{array} - \begin{array}{c} C - CO = \\ || \\ N - O - R^2 \end{array}$$
$$\begin{array}{c}
 R^1 - \text{N} - \text{C} - \text{CO} - \\
 \diagup \quad \diagdown \quad \parallel \\
 \text{S} \quad \text{N} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 R^2 - \text{O} - \text{N}
 \end{array}$$

Vhodným reaktivním derivátem sloučeniny obecného vzorce III může být kovová sůl, jako je sůl s alkalickým kovem, například sodná nebo draselná sůl nebo jako jsou podobné soli.

Jakkoliv se dávka sloučeniny obecného vzorce I může měnit v závislosti na věku a stavu pacienta, osvědčila se jako střední jednotlivá dávka přibližně 50 mg. 100 mg, 250 mg a 500 mg sloučeniny obecného vzor-

ce I jako účinná pro ošetřování infekčních onemocnění způsobených četnými patogenními bakteriemi. Obecně množství denní dávky 1 mg/jedinec až 1000 mg/jedinec nebo i větší množství se může podávat.

Pro doložení účinnosti sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I jsou dále uvedeny výsledky zkoušek antimikrobiální účinnosti reprezentativních sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu.

Zkušební metoda

Plná smyčka přes noc pěstované kultury každého zkoušeného kmene v sójové živné půdě s tryptikázou (10^8 živých buněk na ml) se v pružích nanese na infúzní agar (HI-agar) obsahující odstupňované koncentrace antibiotik a vyjádří se minimální inhibiční koncentrace (MIC) jako $\mu\text{g/ml}$ po inkubaci 20 hodin při teplotě 37 °C.

Zkoušené sloučeniny

- 1) 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)
- 2) 7-[2-allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)

- 3) 7-[2-(2-propinyloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)
- 4) 7-[2-cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)
- 5) 7-[2-(2-cyklopenten-1-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)
- 6) 7-[2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)
- 7) 7-[2-isopropoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer)
- 8) 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)

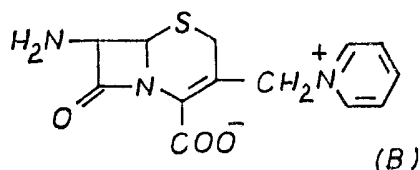
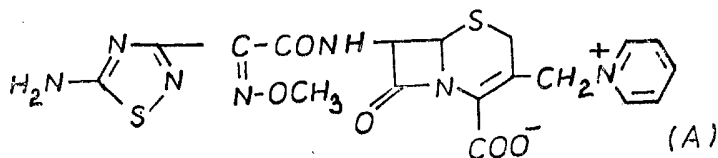
Výsledky zkoušek

Zkoušená bakterie

Zkoušená bakterie	{1}	{2}	{3}	Zkoušená sloučenina M. I. C. ($\mu\text{g/ml}$)			{7}	{8}
				{4}	{5}	{6}		
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0,10	0,10	0,20	0,78	1,56	0,39	0,39	0,05
<i>Kl. pneumoniae</i> 12	0,10	0,78	0,39	1,56	1,56	0,20	0,39	0,20
<i>Pr. vulgaris</i> 2	0,10	0,39	0,20	3,13	3,13	0,20	<0,025	0,20
<i>Ps. aeruginosa</i>	1,56	1,56	1,56	6,25	6,25	1,56	1,56	3,13
NCTC-10 490	0,78	0,78	0,78	0,20	0,39	0,78	3,13	0,78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633								

Se zřetelem na nomenklaturu sloučenin (3-pyridiniummethyl sloučenin) připravených způsobem podle vynálezu, existuje určitá zavedená nomenklatura. Například sloučenina A se označuje jako 7-[2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer) nebo N-[7-[2-me-

thoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer). Dále sůl chlorovodíkové kyseliny sloučeniny (B) se označuje jako 1-[(7-amino-4-karboxy-3-cefem-3-yl)methyl]pyridiniumchlorid nebo N-[7-amino-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxyláthydrochlorid.



Ostatní sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu a spadající do rozsahu vynálezu, se označují obdobně.

Následující příklady způsob podle vynálezu toliko objasňují, nijak jej však neomezuji.

Příprava 1

Příprava methyl-5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-karboxylátu

Do roztoku hydrobromidu 1-ethoxykarbonylformamidinu (16,6 g) v absolutním methanolu (84 ml) se přidá roztok sodíku (1,93 gramů) v absolutním methanolu (42 ml) při teplotě 0 °C. Do směsi se přidává střídavě brom (12,8 g) a roztok sodíku (1,93 g) v absolutním methanolu (42 ml) při teplotě 0 °C a pak se do suspenze přidá thiokyanát draselný (8,1 g) v absolutním methanolu (100 ml). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a po dobu dalších šesti hodin při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje přes celulóзовý prášek a filtrát se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a vody a pak se ethylacetátová vrstva oddělí a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se trituruje diethyletherem, čímž se získá methyl-5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-karboxylát (9,0 g) o teplotě tání 202 až 205 °C.

IČ (nujol):

3400, 3250, 3100, 1710, 1610, 1540 cm⁻¹.

NMR (d₆-DMSO, δ):

3,85 (3H, s),

8,25 (2H, s).

Příprava 2

Příprava methyl-5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-karboxylátu

Do směsi kyseliny mravenčí (33 g) a acethanhydridu (22 g) se přidá methyl-5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-karboxylát (6,2 g) a pak se směs míchá po dobu dvou dnů při teplotě místnosti. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se trituruje se směsí diethyletheru a n-hexanu, čímž se získá methyl-5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-karboxylát (7,2 g) o teplotě tání 210 až 215 °C.

IČ (nujol):

3100, 1720, 1680 cm⁻¹.

NMR (d₆-DMSO, δ):

3,90 (3H, s),

8,85 (1H, s).

Příprava 3

Příprava 5-formamido-3-(2-methylthio-2-methylsulfinylacetyl)-1,2,4-thiadiazolu

Do směsi methyl-5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-karboxylátu (9,2 g) a methylmethylthiomethylsulfoxidu (6,1 g) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) se přidá 50% hydrid sodíku (7,1 g) za chlazení v ledové lázni. Směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí a po dobu další hodiny při teplotě 40 °C. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá methylenchlorid (300 ml) do reakční směsi a vzniklá sraženina se shromáždí filtrací a promyje se methylenchloridem. Sraženina se přidá do míchané smě-

si chlorovodíkové kyseliny (14, 7 ml), ledové vody (200 ml) a methylenchloridu (200 ml). Nerozpustná látka se odfiltruje a methylenchloridová vrstva se oddělí od filtrátu. Roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se trituruje s diethyletherem, čímž se získá 5-formamido-3-(2-methylthio-2-methylsulfinylacetyl)-1,2,4-thiadiazol (4,5 g) o teplotě tání 130 až 132 °C.

IČ (nujol):

3100, 1680, 1670 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

2,22 } (3H, 2s)
2,28 }
2,68 } (2H, 2s)
2,85 }
5,70 } (1H, 2s)
5,80 }
8,86 (1H, s)

Příprava 4

Příprava S-methyl-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylátu

Směs 5-formamido-3-(2-methylthio-2-methylsulfinylacetyl)-1,2,4-thiadiazolu (0,85 g) a jodistanu sodného (0,2 g) v ledové kyselině octové (10 ml) se míchá po dobu 45 minut při teplotě 70 °C. Reakční směs se odpaří a zbytek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a vody. Hodnota pH směsi se upraví na 7 vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a směs se zpracovává vodným roztokem thiosulfátu sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje s diethyletherem a petroletherem, čímž se získá S-methyl-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylát (280 miligramů) o teplotě tání 186 až 187 °C.

IČ (nujol):

3100, 1680, 1660 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

2,55 (3H, s),
8,95 (1H, s).

Příprava 5

Příprava 2-methoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer)

Směs S-methyl-(5-formamido-1,2,4-thia-

diazol-3-yl)thioglyoxylátu (231 mg) v methanolu (2 ml) a 1N vodného roztoku hydroxidu draselného (3,5 ml) se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Hodnota pH směsi se nastaví na 7,6 1N chlorovodíkovou kyselinou, načež se přidá O-methylhydroxylaminhydrochlorid (90 mg) a míchá se po dobu 30 minut při teplotě okolí. Reakční směs se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu a zkoncentruje se k odstranění methanolu. Hodnota pH koncentrovaného vodného roztoku se nastaví na 4 chlorovodíkovou kyselinou a promyje se ethylacetátem. Hodnota pH vodné vrstvy se nastaví na 1 chlorovodíkovou kyselinou, nasycenou chloridem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se odpaří k suchu a zbytek se trituruje diethyletherem, produkt se shromáždí filtrací a vysuší se, čímž se získá 2-methoxyimino-2-(5-formylamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (80 mg) o teplotě tání 185 až 186 stupňů Celsia.

IČ (nujol):

3150, 1720, 1690 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

3,98 (3H, s),
8,84 (1H, s).

Příprava 6

Příprava 2-methoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer)

Směs 5-formamido-3-(2-methylthio-2-methylsulfinylacetyl)-1,2,4-thiadiazolu (3,2 g) a jodistanu sodného (0,8 g) v ledové kyselině octové (32 ml) se míchá po dobu 45 minut při teplotě 70 °C. Reakční směs se odpaří a zbytek se promyje n-hexanem a pak se do něho přidá methanol (20 ml) a 1N vodný roztok hydroxidu draselného (40 mililitrů). Roztok se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Hodnota pH reakční směsi se nastaví na 8 1N chlorovodíkovou kyselinou, načež se přidá O-methylhydroxylaminhydrochlorid (0,96 g) a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Reakční směs se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a zkoncentruje se k odstranění methanolu. Vzniklý vodný roztok se promyje ethylacetátem, hodnota pH se upraví na 1 10% chlorovodíkovou kyselinou nasycenou chloridem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se trituruje diisopropyletherem, čímž se získá 2-methoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (1,02 g) o teplotě tání 185 až 186 °C.

Příprava 7

Příprava 2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer)

Roztok 2-methoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer) (1,4 g) v 1N vodném roztoku hydroxidu sodného (19,1 ml) se udržuje na teplotě 50 až 55 °C po dobu jedné hodiny. Do roztoku se přidá koncentrovaná chlorovodíková kyselina (1,9 ml) za chlazení v ledové lázni. Směs se nasatí chloridem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se usuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje s diethyletherem, čímž se získá 2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (0,9 g) o teplotě tání 180 až 182 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450, 3250, 3100, 1715, 1610, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

3,90 (3H, s),
8,10 (3H, široký s).

Příprava 8

Směs 5-formamido-3-(2-methylthio-2-methylsulfinylacetyl)-1,2,4-thiadiazolu (10 g) a jodistanu sodného (2,0 g) v ledové kyselině octové (50 ml) se míchá po dobu 50 minut při teplotě 70 °C. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se promyje n-hexanem. Do zbytku se přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (160 ml) a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Do reakční směsi se přidá O-ethylhydroxylaminhydrochlorid (3,5 g) a roztok se upraví na hodnotu pH 3 až 4 10% chlorovodíkovou kyselinou a pak se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Nerozpustný materiál se odfiltruje, filtrát se promyje ethylacetátem, hodnota pH se upraví na 1 10% chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje směsí diethyletheru a diisopropyletheru, čímž se získá 2-ethoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (4,5 g) o teplotě tání 165 až 168 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450, 3170, 3050, 1730, 1690, 1595, 1565 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,30 (3H, t, $J = 7$ Hz),
4,30 (2H, q, $J = 7$ Hz),
8,87 (1H, s).

Příprava 9

Následující sloučeniny se získají způsobem podobným jako podle přípravy 8.

1. 2-Propoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) o teplotě tání 168 až 170 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3250, 3140, 1720, 1690, 1590, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

0,90 (3H, t, $J = 6$ Hz),
1,4–1,9 (2H, m),
4,17 (2H, t, $J = 6$ Hz),
8,85 (1H, s).

2. 2-Isopropoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) o teplotě tání 180 až 182 °C.

IČ (nujol):

3230, 1720, 1690, 1590, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,25 (6H, d, $J = 6$ Hz),
4,2–4,7 (1H, m),
8,85 (1H, s).

Příprava 10

Směs 2-ethoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer) (4,4 g) a 1N vodný roztok hydroxidu sodného (54 ml) se míchá po dobu dvou hodin při teplotě 50 až 55 °C. Směs se ochladí na ledové lázni, okyselí se chlorovodíkovou kyselinou (5,4 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje diethylacetátem, čímž se získá 2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (2,92 g) o teplotě tání 168 až 170 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450, 3370, 3250, 3150, 1665, 1610, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,22 (3H, t, $J = 7$ Hz),
4,17 (1H, q, $J = 7$ Hz),
8,17 (2H, široké s).

Příprava 11

Podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 10, se připraví tyto sloučeniny:

1) 2-Propoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) o teplotě tání 100 až 103 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3620, 3520, 3350, 3120, 2600, 2500, 1720, 1620, 1550 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,00 (3H, t, $J = 6$ Hz),
1,3—2,0 (2H, m),
4,13 (2H, t, $J = 6$ Hz),
8,17 (2H, široké s).

- 2) 2-Isopropoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) o teplotě tání 152 až 155 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450, 3300, 3200, 1730, 1620, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,22 (6H, d, $J = 6$ Hz),
4,1—4,6 (1H, m),
8,20 (2H, široké s).

Příprava 12

1) Směs N-hydroxyftalimidu (8,15 g), triethylamínu (5,05 g), N,N-dimethylformamidu (60 ml) a 1-brom-2-cyklohexenu (8,05 gramů) se míchá po dobu 3,5 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do vody (300 ml). Vysrážené krystaly se oddělí filtrací, promyjí se postupně vodou a n-hexanem a pak se usuší, čímž se získá N-(2-cyklohexen-1-yloxy)ftalimid (9,8 g) o teplotě tání 87 °C.

IČ (nujol):

1770, 1720, 1610 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,50—2,17 (6H, m),
4,60—4,77 (1H, m),
5,73—6,27 (2H, m),
7,90 (4H, s).

2) Směs N-hydroxyftalimidu (58,2 g), 1-chlor-2-cyklohexenu (36,9 g), triethylamínu (53,9 g) v acetonitrilu (370 ml) se zpracovává stejným způsobem jako je popsáno v odstavci 1, čímž se získá N-(2-cyklohexen-1-yloxy)ftalimid (56,5 g).

IČ (nujol):

1780, 1730, 1610 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

7,92 (3H, s),
6,28 (1H, m),
6,00 (1H, m),
5,42 (1H, m),
2,9—1,98 (4H, m).

Příprava 13

1) Směs N-(2-cyklopenten-1-yloxy)ftalimidu (22,9 g) a hydrazinhydrátu (4,75 g) v ethanolu (115 ml) se udržuje na teplotě

zpětného toku po dobu 5 minut. Reakční směs se zfiltruje. Filtrát, obsahující (2-cyklopenten-1-yl)oxyamin se přidá do roztoku 2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)glyoxylátu sodného (22,4 g) ve vodě. Hodnota pH směsi se nastaví na 2 10% chlorovodíkovou kyselinou, míchá se po dobu dvou hodin a pak se zkoncentruje. Hodnota pH koncentráту se upraví na 1 10% chlorovodíkovou kyselinou. Sraženina se oddělí filtrací a vysuší se, čímž se získá 2-(2-cyklopenten-1-yl)oxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (20,0 g) o teplotě tání 150 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3100, 1720, 1690, 1540 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,80—2,50 (4H, m),
5,30—5,50 (1H, m),
5,83—6,30 (2H, m),
8,90 (1H, s).

2) Směs N-(2-cyklohexen-1-yloxy)ftalimidu (7,29 g), hydrazinhydrátu (1,5 g) v ethanolu (40 ml) se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 5 minut. Reakční směs se zchladí a zfiltruje se, čímž se získá filtrát obsahující (2-cyklohexen-1-yl)oxyamin (filtrát A). Odděleně se směs S-methyl-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylátu (6,93 g) ve vodném 1N roztoku hydroxidu sodného (90 ml) míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směs, obsahující 2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)glyoxylát sodný se nastaví na hodnotu pH 7 10% chlorovodíkovou kyselinou a přidá se do ní filtrát A a pak se hodnota pH nastaví na 3 10% chlorovodíkovou kyselinou. Směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje a do koncentráту se přidá ethylacetát. Hodnota pH směsi se nastaví na 1 10% chlorovodíkovou kyselinou. Sraženina se oddělí filtrací, čímž se získá 2-(2-cyklohexen-1-yl)oxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (2,5 g). Odděleně se z filtrátu oddělí ethylacetátová vrstva a odpaří se. Zbytek se triture s diethyletherem, čímž se získá tatož sloučenina (1,5 g). Celkový výtěžek je 4,0 g. Produkt má teplotu tání 190 až 192 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3550, 3400, 3200, 2500, 1690, 1590, 1540 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,5—2,3 (6H, m),
4,73—5,0 (1H, m),
5,76—6,23 (2H, m),
8,97 (1H, s),
13,60 (1H, široké s).

3) Do roztoku hydroxidu sodného (11,2 gramů) ve vodě (140 ml) se přidá S-methyl-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-thioglyoxylát (27 g) při teplotě 10 °C a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 20 stupňů Celsia. Reakční směs, obsahující 2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)glyoxylát sodný se ochladí, její hodnota pH se nastaví na 7 10% chlorovodíkovou kyselinou a přidá se do ní roztok cyklopentyloxyaminu (15,3 g) v ethanolu (150 ml). Hodnota pH směsi se nastaví na 3 10% chlorovodíkovou kyselinou a míchá se po dobu 1,5 hodiny. Hodnota pH reakční směsi se nastaví na 7 vodným roztokem hydrogenuhlíkatu sodného a pak se odpaří k odstranění ethanolu. Zbytek se promyje ethylacetátem. Do vodné vrstvy se přidá ethylacetát a hodnota pH směsi se 10% chlorovodíkovou kyselinou nastaví na 1. Sraženina se oddělí filtrací, čímž se získá 2-cyklopentyloxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-octová kyselina (syn isomer) (3,99 g). Filtrát se extrahuje ethylacetátem a extrakt se vysuší síranem hořečnatým a pak se zkoncentruje. Sraženina se oddělí filtrací a promyje se diethyletherem, čímž se získá tatáž sloučenina v množství 8,1 g. Celkový výtěžek je 12,09 g, teplota tání je 180 až 185 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3130, 3040, 2680, 2610, 2520, 1720, 1690, 1660, 1550, 1600 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,33—2,10 (8H, m),
4,67—5,0 (1H, m),
8,88 (1H, s),
13,50 (1H, s).

Příprava 14

Směs 2-(2-cyklopenten-1-yl)oxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer) (20,0 g) a 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (200 ml) se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 50 až 55 °C. Reakční směs se ochladí, její hodnota pH se 10% kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 7 a přidá se do ní ethylacetát. Hodnota pH směsi se 10% chlorovodíkovou kyselinou nastaví na 1 a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se práškují s diisopropyletherem, čímž se získá 2-(2-cyklopenten-1-yl)oxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) o teplotě tání 150 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3150, 1710, 1620, 1520 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,80—2,50 (4H, m),

5,30—5,50 (1H, m),
5,83—6,30 (2H, m),
8,20 (2H, s).

Příprava 15

Následující sloučeniny se získají podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 14:

1) 2-(2-cyklohexen-1-yl)oxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 173 °C.

IČ (nujol):

3400, 3300, 3200, 1720, 1620, 1600, 1520 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,50—2,17 (6H, m),
4,53—4,83 (1H, m),
5,57—6,13 (2H, m),
8,18 (2H, s).

2) 2-cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3470, 3290, 3200, 2400, 1715, 1615, 1600, 1520 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,17—2,10 (8H, m),
4,60—4,97 (1H, m),
8,22 (2H, s).

Příprava 16

Směs 5-formamido-3-(2-methylthio-2-methylsulfinylacetyl)-1,2,4-thiadiazolu (10 g) a jodistanu sodného (2,0 g) v ledové kyselině octové (50 ml) se míchá po dobu 50 minut při teplotě 70 °C. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se promyje n-hexanem. Do zbytku se přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (160 ml) a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Do reakční směsi se přidá O-allylhydroxylaminhydrochlorid (4,31 g) a hodnota pH roztoku se nastaví 10% chlorovodíkovou kyselinou na 3 až 4 a pak se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Pak se nerozpustný materiál odfiltruje, filtrát se promyje ethylacetátem a jeho hodnota pH se 10% kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 1 a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje se směsí diethyletheru a diisopropyletheru, čímž se získá 2-allyloxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (5,6 g), teplota tání 169 až 172 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3130, 2500, 1720, 1690, 1590, 1550 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

4,79 (2H, d, $J = 6$ Hz),
5,1–5,6 (2H, m),
5,8–6,4 (1H, m),
8,88 (1H, s).

Příprava 17

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 16:

1) 2-(2-propinyloxyimino)-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 150 až 155 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3570, 3360, 3260, 1720, 1670, 3120, 1550, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

3,55 (1H, t, $J = 2$ Hz),
4,88 (2H, d, $J = 2$ Hz),
8,85 (1H, s).

2) 2-hydroxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 240 až 241 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3550, 3460, 1665, 1635, 1560 cm^{-1} .

Příprava 18

Roztok S-methyl-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylátu (6,64 g) v 1N vodném roztoku hydroxidu sodného (80 ml) se upraví 10% chlorovodíkovou kyselinou na hodnotu pH 8,5 a míchá se po dobu 30 minut při teplotě okolí. Odděleně se směs N-(2,2,2-trifluorethoxy)ftalimidu (8,78 g) a hydrazinhydrátu (1,7 g) v ethanolu (40 ml) udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 5 minut a pak se ochladí v ledové lázni. Vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje se ethanolem. Filtrát a promývací roztok se spojí a tento spojený roztok, obsahující O-(2,2,2-trifluorethyl)hydroxylamin se přidá do shora připraveného vodného roztoku. Hodnota pH směsi se 10% chlorovodíkovou kyselinou upraví na 3 až 4 a směs se míchá po dobu jedné a půl hodiny při teplotě okolí. Roztok se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, zkoncentruje se na poloviční objem ve vakuu a promyje se ethylacetátem. Vodný roztok se okyslí 10% chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se k suchu a zbytek se trituruje s diisopropyletherem, čímž se získá 2-(2,2,2-trifluorethoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-octová kyselina (syn isomer) (2,46 g), teplota tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

NMR (d_6 -DMSO, δ):

4,80 a 5,07 (2H, ABq, $J = 9$ Hz),
8,85 (1H, s).

Příprava 19

Podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 18, se připraví následující sloučenina:

2-methylthiomethoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 146 až 148 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 2600, 2550, 1730, 1705, 1680, 1600, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

2,23 (3H, s),
5,40 (2H, s),
8,87 (1H, s).

Příprava 20

Směs S-methyl-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylátu (6 g) a vodného roztoku (50 ml) hydroxidu sodného (4,2 g) se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 50 až 55 °C. Směs se ochladí na teplotu okolí a hodnota pH se 10% chlorovodíkovou kyselinou upraví na 7. Odděleně se směs N-(ethoxykarbonylmethoxy)ftalimidu (12,9 g) a hydrazinhydrátu (2,08 g) v ethanolu (60 mililitrů) udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 5 minut a pak se ochladí v ledové lázni. Vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje se ethanolem. Filtrát a promývací roztok se spojí a spojený roztok, obsahující O-(ethoxykarbonylmethyl)hydroxylamin se přidá do shora uvedeného vodného roztoku. Hodnota pH směsi se 10% kyselinou chlorovodíkovou upraví na 3 až 4 a míchá se po dobu jedné a půl hodiny při teplotě okolí. Roztok se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, zkoncentruje se na poloviční objem ve vakuu a promyje se ethylacetátem. Vodný roztok se okyslí 10% kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se k suchu a zbytek se trituruje diisopropyletherem, čímž se získá 2-ethoxykarbonylmethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer) (1,8 gramů), teplota tání 135 až 140 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3500, 3330, 3210, 2670, 2550, 1740, 1610, 1540 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz),
4,14 (2H, q, $J = 7$ Hz),

4,80 (2H, s),
8,15 (2H, široké s).

Příprava 21

Následující sloučenina se připraví obdobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 20:

2-(1-ethoxykarbonyl-1-methylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 165 až 168 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3450, 3350, 3240, 1750, 1730, 1630, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):
1,18 (3H, t, $J = 7$ Hz),
1,50 (6H, s),
4,15 (2H, q, $J = 7$ Hz),
8,23 (2H, široké s).

Příprava 22

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 14.

1) 2-allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 93 až 95 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3430, 3100, 1710, 1615, 1525 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):
4,72 (2H, d, $J = 6$ Hz),
5,1–5,5 (2H, m),
5,7–6,3 (1H, m),
8,17 (1H, široké s).

2) 2-(2-Propinyloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 155 až 157 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3500, 3310, 3160, 2600, 2480, 1745, 1610, 1535 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):
3,53 (1H, t, $J = 2$ Hz),
4,87 (2H, d, $J = 2$ Hz),
8,23 (2H, široké s).

3) 2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) o teplotě tání 140 až 143 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3450, 3350, 3260, 1745, 1670, 1645, 1615, 1515 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):
4,72 a 4,95 (2H, ABq, $J = 9$ Hz),
8,25 (2H, široké s).

4) 2-methylthiomethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 140 až 143 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3500, 3300, 3150, 2670, 2580, 1740, 1615, 1605, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):
2,22 (3H-s),
5,33 (2H, s),
8,20 (2H, široké s).

5) 2-trityloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 173 až 174 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3450, 1735, 1620, 1540 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):
7,35 (15H, s),
8,22 (2H, s).

Příprava 23

Do směsi 2-hydroxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer) (9,5 g) a dimethylformamidu (80 mililitrů) se přidá za míchání při teplotě okolí tritylchlorid (22,8 g) a triethylamin (4,1 g) se pak postupně přidává po 3minutovém míchání. Vzniklá směs se míchá po dobu 10 minut a pak se přidá ethylacetát (250 ml). Směs se promyje třikrát vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se. Do zbytku se přidá vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a diisopropylether (100 ml). Sraženiny se oddělí filtrací a vodná vrstva se oddělí z filtrátu. Oddělené sraženiny se suspendují v oddělené vodné vrstvě a do suspenze se přidá ethylacetát. Hodnota směsi se upraví 10% kyselinou chlorovodíkovou na 2 a pak se směs extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se promyje hexanem, čímž se získá 2-trityloxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (17,1 g), teplota tání 175 až 176 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3180, 3070, 1700, 1600, 1540 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):
7,35 (15H, s),
8,83 (1H, s),
13,52 (1H, široké s).

Příprava 24

Následující sloučeniny se získají podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 12—(1).

1) N-(1-*t*-Butoxykarbonylethoxy)ftalimid, teplota tání 80 až 82 °C.

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,42 (9H, s),
1,48 (3H, d, $J = 7$ Hz),
4,72 (1H, q, $J = 7$ Hz),
7,86 (4H, s).

2) N-(1-*tert*.-butoxykarbonyl-1-methylethoxy)ftalimid, teplota tání 96 až 100 °C.

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,42 (9H, s),
1,48 (6H, s),
7,87 (4H, s).

3) N-(1-benzyloxykarbonylethoxy)ftalimid, teplota tání 65 až 68 °C.

IČ (nujol):

1790, 1740, 1450, 1210, 1190, 1110, 1080,
980, 880, 735, 700 cm^{-1} .

4) N-(2-oxo-3-tetrahydrofuryloxy)ftalimid, teplota tání 140 až 142 °C.

IČ (nujol):

1785, 1760, 1720, 1605, 1215, 1185, 870,
695 cm^{-1} .

Příprava 25

Následující sloučeniny se získají podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 20.

1) 2-(*tert*.-butoxykarbonylmethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 150 až 155 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3420, 3230, 3100, 1725, 1610, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,45 (9H, s),
4,70 (2H, s),
8,12 (2H, široké s).

2) 2-(1-*tert*.-butoxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 155 až 156 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3300, 3200, 1720, 1710, 1620, 1520 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,2—1,7 (12H, m),

4,72 (1H, q, $J = 7$ Hz),
8,2 (2H, široké s).

3) 2-(1-*tert*.-butoxykarbonyl-1-methylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 180 až 181 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3300, 3200, 1745, 1715, 1630, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,38 (9H, s),
1,43 (6H, s),
8,15 (2H, široké s).

4) 2-(1-benzyloxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 129 až 133 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1720, 1620, 1530 cm^{-1} .

NMR (DMSO- d_6 , δ):

1,45 (3H, d, $J = 6$ Hz),
4,97 (1H, q, $J = 6$ Hz),
5,18 (2H, s),
7,31 (5H, s),
8,17 (2H, široké s).

Příprava 26

S-methyl-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylát (64,8 g) a 1-karboxy-3-hydroxypropoxyamin, který se připraví udržováním na teplotě zpětného toku směsi N-(2-oxo-3-tetrahydrofuryloxy)ftalimidu (65 g), koncentrované chlorovodíkové kyseliny (50 mililitrů) a vody (200 ml) po dobu jedné hodiny, se zpracovává podobným způsobem, jako je uvedeno v přípravě 20, čímž se získá 2-(1-karboxy-3-hydroxypropoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (33,2 g), teplota tání 186 až 188 °C, (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3250, 3100, 1710, 1620, 1540 cm^{-1} .

NMR (DMSO- d_6 , δ):

1,73—2,10 (2H, m),
3,50 (2H, t, $J = 6$ Hz),
4,73 (1H, t, $J = 6$ Hz),
8,13 (2H, s).

Příprava 27

Do roztoku 2-(1-karboxy-3-hydroxypropoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer) (33,0 g) v methanolu (2,8 litrů) se přidá bezvodý síran hořečnatý (120 g) a acethydrid (60 g). Směs se míchá při teplotě okolí po dobu 30 minut, zfiltruje se a filtrát se odpaří k

suchu. Zbytek se trituruje v acetonu (200 mililitrů) a ethylacetát (1 litr) se přidá do této směsi. Směs se míchá při teplotě okolo po dobu jedné hodiny a sraženina se oddělí filtrací a promyje se ethylacetátem.

Sraženina se rozpustí ve vodě (200 ml) a pak se přidá ethylacetát (500 ml), aceton (200 ml) a 6N chlorovodíková kyselina (40 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se spojí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje v diethyletheru, zfiltruje se a promyje se diisopropyletherem, čímž se získá 2-{2-oxo-3-tetrahydrofuryloxyimino}-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina [syn isomer] (265 g), teplota tání 185 až 187 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3300, 3200, 1775, 1730, 1640, 1605, 1535 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

2,27—2,70 (2H, m),
4,17—4,50 (2H, m),
5,27 (1H, t, $J = 8$ Hz),
8,22 (2H, s).

Příprava 28

Následující sloučenina se připraví podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 20:

2-Methoxykarbonylmethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina [syn isomer], teplota tání 190 až 193 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3380, 3280, 3180, 1750, 1710, 1610, 1510, 1260, 1230 cm^{-1} .

NMR (DMSO- d_6 , δ):

3,73 (s),
4,87 (2H, s),
8,2 (2H, bs).

Příprava 29

Následující sloučenina se získá podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 30.

7-[2-Cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]cefalosporenová kyselina [syn isomer], teplota tání 140 až 145 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3480, 3370, 3250, 1785, 1730, 1680, 1630, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,33—2,17 (8H, m),
2,03 (3H, s),
3,57 (2H, široké s),

4,60—4,90 (1H, m),
4,73 a 4,97 (2H, ABq, $J = 13$ Hz),
5,15 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,80 (1H, dd, $J = 5$ a 8 Hz),
8,10 (2H, široké s),
9,47 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příprava 30

Do studeného roztoku chloridu fosforečného (10,4 g) v methylenchloridu (250 ml) se přidá 2-cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina [syn isomer] (12,8 g) při teplotě -18 °C a směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě -13 až -10 °C. Odděleně se zahřívá směs 7-amino-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (15,7 g) a trimethylsilylacetamidu (50 g) v methylenchloridu (250 mililitrů) za vzniku čirého roztoku a ochladí se na -10 °C.

Studený roztok se přidá do shora uvedené směsi a směs se míchá po dobu 25 minut při teplotě -10 °C. Reakční směs se nalije do vodného roztoku (500 ml) hydrogenuhlíčitanu sodného (29,5 g) a míchá se po dobu 15 minut při teplotě místnosti. Vodná vrstva se oddělí, hodnota pH se 6N kyselinou chlorovodíkovou upraví na 2 a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje s diethyletherem, čímž se získá prášek 7-[2-cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny [syn isomer] (13,5 g), teplota tání 130 až 135 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 1780, 1720, 1680, 1620, 1525 cm^{-1} .

NMR (DMSO- d_6 , δ):

1,3—2,0 (8H, m),
2,15 (3H, s),
3,52 (2H, bs),
3,60 (2H, s),
4,5—4,7 (1H, m),
4,77, 5,00 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,13 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,80 (1H, 2d, $J = 4$ a 8 Hz),
8,10 (2H, s),
9,50 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příprava 31

Do roztoku 7-[2-(1-terc.butoxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny [syn isomer] (5,16 g) v kyselině mravenčí (50 ml) se přidá koncentrovaná chlorovodíková kyselina (1,7 ml) a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Rozpouští se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se

práškuje diethyletherem a oddělí se filtrací, čímž se získá hnědavý prášek. Prášek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a vody a hodnota pH se nastaví na 7 nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného za míchání. Vodná vrstva se oddělí a přidá se do ní ethylacetát. Hodnota pH směsi se nastaví 6N chlorovodíkovou kyselinou na 1 a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se převede na prášek diethyletherem, oddělí se filtrací, promyje se tímž rozpouštědlem a vysuší se bezvodým oxidem fosforečným, čímž se získá ve formě hnědavého prášku 7-[2-(1-karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer) (3,7 g), teplota tání 95 až 100 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450, 3350, 3230, 1780, 1720, 1630, 1525 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,45 (3H, d, $J = 7$ Hz),
2,20 (3H, s),
3,58 (2H, široké s),
3,67 (2H, s),
4,65–5,30 (3H, m),
5,22 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,77–6,10 (1H, m),
8,23 (2H, široké s),
9,40–9,68 (1H, m).

Příprava 32

Následující sloučeniny se získají podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 30 a 31.

1) 7-[2-(2-Cyklopentan-1-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer), teplota tání 135 až 140 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3300, 3200, 1775, 1735, 1710, 1675, 1620, 1525 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,93–2,47 (4H, m),
2,18 (3H, s),
3,55 (2H, bs),
3,65 (2H, s),
4,80, 5,07 (2H, ABq, $J = 13$ Hz),
5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,23–5,53 (1H, m),
5,70–6,23 (3H, m),
8,12 (2H, bs),
9,50 (1H, d, $J = 8$ Hz).

2) 7-[2-karboxymethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyse-

lina (syn isomer), teplota tání 95 až 100 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3290, 3190, 1770, 1720, 1615, 1520 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

2,17 (3H, s),
3,53 (2H, bs),
3,63 (2H, s),
4,67 (2H, s),
4,80, 5,07 (2H, ABq, $J = 13$ Hz),
5,15 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,87 (1H, 2d, $J = 5$ a 8 Hz),
8,15 (2H, bs),
9,53 (1H, d, $J = 8$ Hz).

3) 7-[2-terc.-Butoxykarbonylmethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer), teplota tání 105 až 110 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3250, 1780, 1720, 1620, 1525 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,43 (9H, s),
2,17 (3H, s),
3,53 (2H, bs),
3,63 (2H, s),
4,63 (2H, s),
4,82, 5,05 (2H, ABq, $J = 13$ Hz),
5,15 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,85 (1H, 2d, $J = 5$ a 8 Hz),
8,15 (2H, bs),
9,53 (1H, d, $J = 8$ Hz).

4) 7-[2-(1-terc.-Butoxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer), hnědavý prášek, teplota tání 110 až 115 °C za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3300, 3200, 1780, 1720, 1620, 1525 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,40 (3H, d, $J = 7$ Hz),
1,42 (9H, s),
2,17 (3H, s),
3,57 (2H, bs),
3,63 (2H, s),
4,58–5,22 (3H, m),
5,17 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,73–5,97 (1H, m),
8,10 (2H, bs),
9,33–9,57 (1H, m).

5) 7-[2-(1-Methyl-1-karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer), teplota tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3250, 1780, 1720, 1625, 1525 cm^{-1} .NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,47 (6H, s),
 2,17 (3H, s),
 3,55 (2H, bs),
 3,62 (2H, s),
 4,80, 5,03 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
 5,17 (1H, d, $J = 4$ Hz),
 5,87 (1H, 2d, $J = 4$ a 8 Hz),
 8,13 (2H, s),
 9,47 (1H, d, $J = 8$ Hz).

6) 7-[2-(1-Methyl-1-terc.-butoxykarbo-
 nylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadia-
 zol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-
 -3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn iso-
 mer), teplota tání 140 až 145 °C (za roz-
 kladu).

IČ (nujol):

3350, 3250, 1785, 1720, 1620, 1530 cm^{-1} .NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,47 (6H, s),
 1,50 (9H, s),
 2,17 (3H, s),
 3,57 (2H, bs),
 3,63 (2H, s),
 4,80, 5,07 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
 5,17 (1H, d, $J = 4$ Hz),
 5,86 (1H, 2d, $J = 4$ a 8 Hz),
 8,13 (2H, s),
 9,43 (1H, d, $J = 8$ Hz).

7) 7-[2-Ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thia-
 diazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxyme-
 thyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn iso-
 mer), teplota tání 175 až 180 °C (za rozkla-
 du).

IČ (nujol):

3450, 3300, 3100, 1790, 1720, 1670, 1640,
1610, 1550 cm^{-1} .NMR (D_2O) δ :

1,38 (3H, t, $J = 6$ Hz),
 2,34 (3H, s),
 3,44, 3,66 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
 4,40 (2H, q, $J = 6$ Hz),
 5,05, 5,86 (2H, ABq, $J = 12$ Hz),
 5,26 (1H, d, $J = 4$ Hz),
 5,90 (1H, d, $J = 4$ Hz).

8) 7-[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-
 thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxy-
 methyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn
 isomer), teplota tání 120 až 125 °C (za roz-
 kladu).

IČ (nujol):

3350, 3250, 1780, 1710, 1680, 1630, 1530
 cm^{-1} .NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$, δ):

2,32 (3H, s),

3,40, 3,62 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
 4,10 (3H, s),
 4,84, 5,04 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
 5,22 (1H, d, $J = 4$ Hz),
 5,86 (1H, d, $J = 4$ Hz).

9) 7-[2-Propoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-
 thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoaceto-
 xymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina
 (syn isomer), teplota tání 125 až 130 °C (za
 rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3250, 1780, 1710, 1680, 1620, 1530
 cm^{-1} .NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$, δ):

0,94 (3H, t, $J = \text{Hz}$),
 1,5—1,9 (2H, m),
 2,30 (3H, s),
 3,40, 3,62 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
 4,26 (2H, t, $J = 6$ Hz),
 4,84, 5,04 (2H, ABq, $J = 12$ Hz),
 5,22 (1H, d, $J = 4$ Hz),
 5,86 (1H, d, $J = 4$ Hz).

10) 7-[2-Isopropoxyimino-2-(5-amino-
 -1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-aceto-
 acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová ky-
 selina (syn isomer), teplota tání 95 až 100
 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3300, 3200, 1775, 1740, 1710, 1670,
1620, 1525 cm^{-1} .NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,28 (6H, d, $J = 6$ Hz),
 2,18 (3H, s),
 3,48, 3,60 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
 3,62 (2H, s),
 4,24—4,54 (1H, m),
 4,78, 5,02 (2H, ABq, $J = 13$ Hz),
 5,14 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5,80 (1H, dd, $J = 5$ a 8 Hz),
 8,06 (2H, široké s),
 9,44 (1H, d, $J = 8$ Hz).

11) 7-[2-Allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-
 thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacet-
 oxymethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn
 isomer), teplota tání 160 až 170 °C (za roz-
 kladu).

IČ (nujol):

3450, 3300, 3100, 1790, 1720, 1670, 1550
 cm^{-1} .NMR (D_2O) δ :

2,31 (3H, s),
 3,33, 3,64 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
 4,6—5,1 (4H, m),
 5,1—5,5 (2H, m),
 5,20 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5,8—6,3 (1H, m),
 5,84 (1H, d, $J = 5$ Hz).

12) 7-[2-(2,2,2-Trifluoroethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn isomer), teplota tání 128 až 132 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 1780, 1710, 1670, 1600, 1530 cm^{-1} .

NMR (D_2O) δ :

2,32 (3H, s),
3,50, 3,63 (2H, ABq, $J = 17$ Hz),
4,60–5,07 (4H, m),
5,23 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,87 (1H, d, $J = 4$ Hz).

13) 7-[2-Methylthiomethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn isomer), teplota tání 180 až 190 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3500, 3200, 1770, 1670, 1620, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

2,18 (3H, s),
2,20 (3H, s),
3,16, 3,48 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
3,58 (2H, s),
4,84, 5,08 (2H, ABq, $J = 12$ Hz),
4,86 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,22 (2H, s),
5,62 (1H, dd, $J = 5$ a 8 Hz),
8,14 (2H, široké s),
9,48 (1H, d, $J = 8$ Hz).

14) 7-[2-(2-Propinyloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer), teplota tání 90 až 95 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3280, 3200, 2100, 1770, 1740, 1710, 1670, 1620 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

2,18 (3H, s),
3,46 (1H, t, $J = 2$ Hz),
3,46, 3,58 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
3,62 (2H, s),
4,76 (2H, d, $J = 2$ Hz),
4,78, 5,02 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,12 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,80 (1H, dd, $J = 5$ a 8 Hz),
8,10 (2H, široké s),
9,60 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příprava 33

Následující sloučenina se získá podobným způsobem jako je popsáno v přípravě 30.

7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]cefalosporanát sodný

(syn isomer), teplota tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3480, 3430, 3250, 1780, 1730, 1665, 1635, 1610, 1540, 1515, 1400, 1280, 1240 1040 cm^{-1} .

Příklad 1

Směs 7-[2-cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]cefalosporanové kyseliny (syn isomer) (5,1 g), hydrogenuhličitanu sodného (840 g), vody (50 ml), thiokyanátu draselného (24,3 g) a isonikotinamidu (1,83 g) se míchá po dobu 22 hodin při teplotě 50 až 55 °C. Reakční směs se ochladí a přidá se do ethylacetátu. Hodnota pH směsi se nastaví na 2 použitím 10% kyseliny chlorovodíkové a směs se zfiltruje. Vodná vrstva se z filtrátu oddělí, promyje se ethylacetátem a odpaří se. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii (neiontová adsorpční pryskyřice, Diaion HP20 společnosti Mitsubishi Chemical Industries) a sloupec se promyje vodou (0,7 litrů) a pak se eluuje 30% vodným methanolem (0,7 litry). Eluáty, obsahující připravovanou sloučeninu se shromáždí, promyje se ethylacetátem a pak se odpaří. Zbytek se lyofilizuje, čímž se získá N-[7-[2-cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer) (1,0 gramu), teplota tání 230 až 235 °C (za rozkladu).

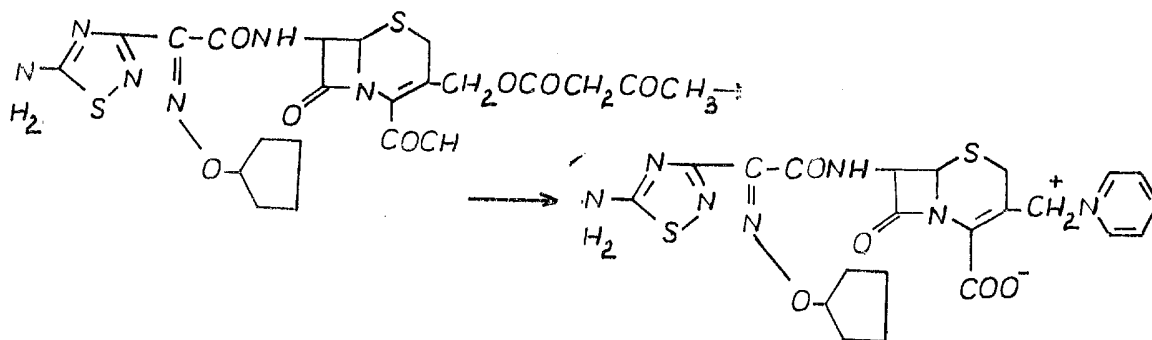
IČ (nujol):

3300, 3200, 1770, 1680, 1610, 1560, 1520, 1510 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,30–1,95 (8H, m),
3,15 a 3,50 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
5,60–5,75 (1H, m),
5,06 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,30 a 5,65 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,70 (1H, dd, $J = 4$ a 8 Hz),
8,12 (2H, s),
8,45 (2H, d, $J = 6$ Hz),
9,42 (2H, d, $J = 6$ Hz),
9,50 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 2



Směs 7-[2-cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (syn isomer) (2,8 g) hydrogenuhličitanu sodného (420 mg), jodidu draselného (28 gramů) a pyridinu (590 mg) ve vodě (28 mililitrů) se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 55 °C.

Po ochlazení se do směsi za míchání přidá ethylacetát (20 ml) 1N chlorovodíková kyselina (5,5 ml) a aceton (10 ml). Vodná vrstva se oddělí, promyje se ethylacetátem a zkoncentruje se na 30 ml za sníženého tlaku. Odfiltruje se nerozpustná látka a filtrát se podrobí sloupcové chromatografii na neiontové adsorpční pryskyřici Diaion HP20 (100 ml).

Po promytí sloupce vodou (500 ml) se eluce provádí 30% vodným methanolem. Vodné eluáty, obsahující připravovanou látku se shromáždí, odpaří se k odstranění methanolu za sníženého tlaku a lyofilizují se za získání N-[7-[2-cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer) (620 mg) ve formě bílého prášku o teplotě tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1780, 1670, 1620, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ):

1,4—2,0 (8H, m),
3,17—3,53 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
4,60—4,83 (1H, m),
5,10 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,30, 5,83 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,87 (1H, 2d, $J = 4$ a 8 Hz),
8,17 (2H, s),
9,50 (1H, d, $J = 8$ Hz),
8,0—9,7 (5H, m).

Příklad 3

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1 a 2.

1) N-[7-[2-(2-Cyklopenten-1-yloxyimino)-

-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 190 až 195 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1780, 1660, 1620, 1530 cm^{-1} .

2) N-[7-[2-(terc.-Butoxykarbonylmethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 150 až 155 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1770, 1680, 1620, 1530 cm^{-1} .

3) N-[7-[2-Karboxymethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 150 až 155 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1780, 1680, 1530 cm^{-1} .

4) N-[7-[2-Cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer) teplota tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1780, 1670, 1620, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,4—2,0 (8H, m),
3,17, 3,53 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
4,60—4,83 (1H, m),
5,10 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,30 a 5,83 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,87 (1H, dd, $J = 4$ a 8 Hz),
8,17 (2H, s),
9,50 (1H, d, $J = 8$ Hz),
8,0—9,7 (5H, m).

5) N-[7-[2-(1-Karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridi-

nium-4-karboxylát (syn isomer, teplota tání 170 až 175 °C [za rozkladu]).

IČ (nujol):

3300, 3160, 1770, 1680, 1610, 1560, 1520 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

1,38 (3H, d, $J = 7$ Hz),
3,10—3,60 (2H, m),
4,40—4,83 (1H, m),
5,10 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,28—6,00 (3H, m),
8,22 (2H, široké s),
8,48 (2H, d, $J = 6$ Hz),
9,48 (2H, d, $J = 6$ Hz),
9,32—9,65 (1H, m).

6) N-[7-[2-(1-terc.-butoxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C [za rozkladu].

IČ (nujol):

3290, 3160, 1770, 1725, 1670, 1620, 1525 cm^{-1} .

7) N-[7-[2-(1-Karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 175 až 180 °C [za rozkladu].

IČ (nujol):

3300, 3200, 1775, 1670, 1620, 1520 cm^{-1} .

8) N-[7-[2-(1-Benzoyloxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 178 až 182 °C [za rozkladu].

IČ (nujol):

3250, 3150, 1770, 1670, 1620, 1520 cm^{-1} .

9) N-[7-[2-Ethoxykarbonylmethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 184 až 188 °C [za rozkladu].

IČ (nujol):

3400—3100, 1770, 1670, 1610, 1520 cm^{-1} .

10) N-[7-[2-(2-Cyklohexen-1-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 150 až 155 stupňů Celsia [za rozkladu].

IČ (nujol):

3300, 3200, 1775, 1660, 1610, 1520 cm^{-1} .

11) N-[7-[2-Karboxymethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-

-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 175 až 180 °C [za rozkladu].

IČ (nujol):

3350, 3200, 1775, 1680, 1615, 1565, 1525 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO — D_2O , δ):

3,23, 3,55 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
4,67 (2H, s),
5,10 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,35, 5,72 (2H, ABq, $J = 15$ Hz),
5,80 (1H, d, $J = 5$ Hz),
8,43 (2H, d, $J = 6$ Hz),
9,38 (2H, d, $J = 6$ Hz).

12) N-[7-[2-Methoxykarbonylmethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 165 až 170 °C [za rozkladu].

IČ (nujol):

3300—3150, 1760, 1670, 1620, 1520 cm^{-1} .

13) N-[7-[2-(1-Methyl-1-karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), bílý prášek, teplota tání 176 až 189 °C [za rozkladu].

IČ (nujol):

3400—3150, 1770, 1670, 1620, 1520 cm^{-1} .

14) N-[7-[2-(1-Methyl-1-ethoxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), bílý prášek, teplota tání 164 až 168 °C [za rozkladu].

IČ (nujol):

3350—3150, 1770, 1720, 1670, 1620, 1520 cm^{-1} .

15) N-[7-[2-(1-Methyl-1-terc.-butoxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 176 až 180 °C [za rozkladu].

IČ (nujol):

3300, 3200, 1780, 1730, 1680, 1620, 1520 cm^{-1} .

16) N-[7-[2-(2-Cyklopenten-2-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 155 až 160 °C [za rozkladu].

IČ (nujol):

3300, 3150, 1770, 1675, 1610, 1560, 1520 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO, δ):

2,0—2,4 (4H, m),

3,17—3,67 (2H, m),
5,08 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,23—6,30 (6H, m),
8,27 (2H, široké s),
8,57 (2H, d, $J = 7$ Hz),
9,53 (1H, d, $J = 8$ Hz),
9,70 (2H, d, $J = 7$ Hz).

17) N-[7-[2-(1-Methyl-1-karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3300, 1770, 1680, 1620, 1560, 1520 cm^{-1} .

18) 7-[2-Ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 155 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3400—3150, 1770, 1660, 1610, 1530 cm^{-1} .

19) 7-[2-Propoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 230 až 240 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3400—3200, 1770, 1670—1600, 1530 cm^{-1} .

20) 7-[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 250 až 260 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3400—3100, 1770, 1650, 1610, 1520 cm^{-1} .

21) 7-[2-(Isopropoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3270, 3180, 1770, 1660, 1610, 1525 cm^{-1} .

22) 7-[2-Allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3290, 3180, 1770, 1660, 1610, 1525 cm^{-1} .

23) 7-[2-(2-Propinyloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 145 až 150 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3250, 2100, 1770, 1660, 1630, 1610, 1525 cm^{-1} .

24) 7-[2-Hydroxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 170 až 175 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3350, 3200, 1780, 1620, 1530, 1490 cm^{-1} .

25) 7-[2-Methylthiomethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 195 až 205 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3350—3150, 1770, 1670, 1620, 1520, 1150 cm^{-1} .

26) 7-[2-Trityloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 165 až 170 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3450, 1780, 1670, 1620, 1530, 1490 cm^{-1} .

27) 7-[2-(2,2,2-Trifluorethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 150 až 155 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3300, 1780, 1675, 1630, 1530 cm^{-1} .

28) 7-[2-Ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):
3300, 3200, 1780, 1680, 1620, 1570, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO + D_2O , δ):
1,33 (3H, t, $J = 7$ Hz),
3,33, 3,67 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
4,35 (2H, q, $J = 7$ Hz),
5,30 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,47, 5,67 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,90 (1H, d, $J = 4$ Hz),
8,40 (2H, d, $J = 7$ Hz),
9,17 (2H, d, $J = 7$ Hz).

29) 7-[2-(2-Oxotetrahydrofuran-3-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 140 až 145 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 1780, 1670, 1620, 1530, 1490 cm^{-1} .

30) 7-[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 165 až 170 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1780, 1690, 1610, 1570, 1530 cm^{-1} .

NMR (D_2O , δ):

3,33, 3,67 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
4,07 (3H, s),
5,30 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,47 (5,67 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,90 (1H, d, $J = 4$ Hz),
8,40 (2H, d, $J = 7$ Hz),
9,17 (2H, d, $J = 7$ Hz).

31) 7-[2-Propoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 170 až 175 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1780, 1690, 1610, 1570, 1530 cm^{-1} .

NMR (D_2O , δ):

0,95 (3H, t, $J = 7$ Hz),
1,5—2,0 (2H, m),
3,33, 3,68 (2H, ABq, $J = 17$ Hz),
4,28 (2H, t, $J = 7$ Hz),
5,33 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,47, 5,70 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,92 (1H, d, $J = 4$ Hz),
8,42 (2H, d, $J = 7$ Hz),
9,17 (2H, d, $J = 7$ Hz).

32) 7-[2-Isopropoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 155 až 160 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3220, 1780, 1680, 1615, 1570, 1530 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO + D_2O , δ):

1,22 (6H, d, $J = 6$ Hz),
3,17, 3,48 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
4,1—4,6 (1H, m),
5,03 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,25—5,63 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,70 (1H, d, $J = 5$ Hz),
8,40 (2H, d, $J = 6$ Hz),
9,45 (2H, d, $J = 6$ Hz).

33) 7-[2-Allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát

(syn isomer), teplota tání 161 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400—3150, 1770, 1670, 1610, 1560, 1520 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO + D_2O , δ):

3,09, 3,50 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
4,5—4,7 (2H, m),
4,9—5,4 (4H, m),
5,06 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,6—6,1 (1H, m),
5,71 (1H, d, $J = 5$ Hz),
8,43 (2H, d, $J = 6$ Hz),
9,50 (2H, d, $J = 6$ Hz).

34) 7-[2-(2,2,2-Trifluorethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3150, 1780, 1680, 1610, 1580, 1520 cm^{-1} .

NMR (D_2O , δ):

3,30, 3,67 (2H, ABq, $J = 17$ Hz),
4,73, 4,97 (2H, ABq, $J = 8$ Hz),
5,30 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,47, 5,67 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,92 (1H, d, $J = 4$ Hz),
8,40 (2H, d, $J = 7$ Hz),
9,20 (2H, d, $J = 7$ Hz).

35) 7-[2-Methylthiomethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3150, 1770, 1680, 1610, 1560, 1520 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO + D_2O , δ):

2,23 (3H, s),
3,15, 3,67 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
5,17 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,32 (2H, s),
5,00—5,57 (2H, m),
5,80 (1H, d, $J = 5$ Hz),
8,68 (2H, d, $J = 6$ Hz),
9,50 (2H, d, $J = 6$ Hz).

36) 7-[2-(2-Propinyloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 155 až 160 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3250, 3150, 2120, 1770, 1685, 1610, 1560, 1525 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO + D_2O , δ):

3,23, 3,58 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
3,45 (1H, t, $J = 2$ Hz),
4,80 (2H, d, $J = 2$ Hz),
5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,35, 5,72 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,78 (1H, d, $J = 5$ Hz),
8,47 (2H, d, $J = 7$ Hz),
9,50 (2H, d, $J = 7$ Hz).

Příklad 4

7-[2-Cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-acetoacetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer) se nechá reagovat s 2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-thiolem podobným způsobem jako je popsáno v příkladu 1 a 2, čímž se získá 7-[2-cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn isomer), teplota tání 169 až 174 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3600—3100, 1760, 1690, 1665, 1640, 1610, 1520, 1005 cm^{-1} .

NMR (D_2O + $NaHCO_3$, δ):

1,3—2,1 (8H, m),
3,63 (3H, s),
3,4—3,9 (2H, m),
4,08, 4,40 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
4,7—5,1 (1H, m),
5,22 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,80 (1H, d, $J = 5$ Hz).

Příklad 5

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1, 2 a 4.

1) 7-[methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-oxido-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát dvojsodný (syn isomer), teplota tání 220 až 225 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400—3150, 1760, 1660, 1640—1560, 1520, 1040 cm^{-1} .

NMR (D_2O , δ):

3,64 (3H, s),
3,48, 3,78 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
4,08 (3H, s),
4,00—4,56 (2H, m),
5,20 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,82 (1H, d, $J = 5$ Hz).

2) 7-[2-Ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-

-oxo-6-oxido-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát dvojsodný (syn isomer), teplota tání 255 až 265 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400—3150, 1760, 1660, 1600, 1500, 1400, 1030 cm^{-1} .

NMR (D_2O , δ):

1,35 (3H, t, $J = 7$ Hz),
3,42, 3,80 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
3,65 (3H, s),
4,07, 4,43 (2H, ABq, $J = 13$ Hz),
4,38 (2H, q, $J = 7$ Hz),
5,22 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,83 (1H, d, $J = 5$ Hz).

3) 7-[2-(2-Cyklopenten-1-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer), teplota tání 158 až 164 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450—3150, 1770, 1680, 1630, 1510, 126, 1180, 1100, 1030, 1010 cm^{-1} .

4) 7-[2-Isopropoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer), teplota tání 160 až 167 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3280, 3180, 1780, 1770, 1630, 1515, 1410, 1240, 1009 cm^{-1} .

5) 7-[2-(2-Propinyloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer), teplota tání 161 až 166 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3260, 3180, 1770, 1670, 1620, 1520, 1335 cm^{-1} .

6) 7-[2-Allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer), teplota tání 169 až 173 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3360, 3210, 1775, 1670, 1625, 1560, 1520, 1250, 1175, 1100, 1020 cm^{-1} .

Příklad 6

Do roztoku N-[7-[2-terc.-butoxykarbonyl-

methoxyimino-2-[5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl]acetamido]-3-cefem-3-ylmethylpyridinium-4-karboxylátu (syn isomer) (1,8 g) v kyselině mravenčí (18 ml) se přidá koncentrovaná chlorovodíková kyselina (0,5 mililitrů) a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se převede na prášek pomocí acetonu, oddělí se filtrací, promyje se acetonem a diisopropyletherem, čímž se získá prášek.

Prášek se rozpustí ve vodě (5 ml) a podrobí se sloupcové chromatografii na neiontové pryskyřici adsorpční Diaion HP 20 (obchodní značka produktu společnosti Mitsubishi Chemical Industries) (50 ml).

Kolona se promyje vodou (500 ml) a eluce se provádí 40% vodným methanolem. Eluáty, obsahující připravovanou sloučeninu, se shromáždí, odpaří se k odstranění

methanolu za sníženého tlaku a lyofilizují se, čímž se získá bílý prášek N-[7-[2-karboxymethoxyimino-2-[5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl]acetamido]-3-cefem-3-ylmethylpyridinium-4-karboxylátu (syn isomer) (809 miligramů) o teplotě tání 150 až 155 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1780, 1680, 1530 cm^{-1} .

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$, δ):

3,27 a 3,63 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),

4,70 (2H, s),

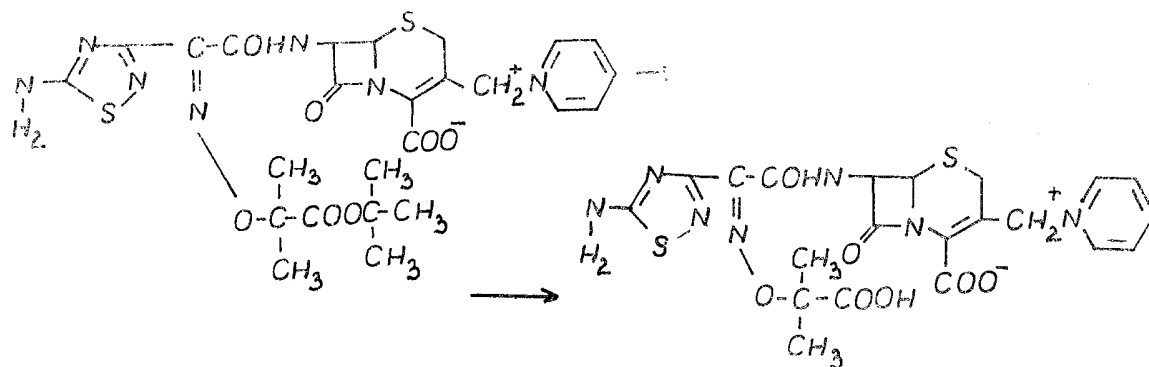
5,30 (1H, d, $J = 4$ Hz),

5,40 a 5,60 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),

5,93 (1H, d, $J = 4$ Hz),

8,0–9,1 (5H, m).

Příklad 7



Do studené směsi trifluoroctové kyseliny (22 ml) a anisolu (4,4 ml) se přidá N-[7-[2-[1-methyl-1-t-butoxykarbonyl)ethoxyimino]-2-[5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl]acetamido]-3-cefem-3-ylmethylpyridinium-4-karboxylát (3,18 g) a směs se míchá po dobu 40 minut při teplotě místnosti.

Směs se odpaří k odstranění trifluoroctové kyseliny a zbytek se trituruje s isopropyletherem, čímž se získá žlutý prášek. Prášek se rozpustí ve vodném hydrogenuhličitanu sodném, hodnota pH se 6N chlorovodíkovou kyselinou upraví na 1 a promyje se ethylacetátem. Vodný roztok se podrobí sloupcové chromatografii za použití neiontové adsorpční pryskyřice Diaion HP-20 (140 ml).

Sloupec se promyje vodou a eluuje se 5% a 10% vodným isopropylalkoholem. Eluáty, obsahující připravovanou sloučeninu se shromáždí, odpaří se k odstranění isopropylalkoholu za sníženého tlaku a lyofilizují se, čímž se získá N-[7-[2-[1-methyl-1-karboxyethoxyimino]-2-[5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl]acetamido]-3-cefem-3-ylmethylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer) (2,20 g) ve formě bílého prášku o teplotě tání 176 až 180 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400 až 3150, 1770, 1670, 1620, 1520 cm^{-1} .

NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ):

1,48 (6H, s),

3,10, 3,62 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),

5,12 (1H, d, $J = 5$ Hz),

5,45 (2H, m),

5,78 (1H, d, $J = 5$ Hz),

8,13 (2H, m),

8,58 (1H, m),

9,38 (2H, m).

Příklad 8

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem jako je popsáno v příkladu 6 a 7.

1) N-[7-[2-[1-Karboxyethoxyimino]-2-[5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl]acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 170 až 175 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3160, 1770, 1680, 1610, 1560, 1520 cm^{-1} .

2) N-[7-[2-[1-Karboxyethoxyimino]-2-[5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl]acetamido]-3-cefem-3-ylmethylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 175 až 180 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1775, 1670, 1620, 1520 cm^{-1} .NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$, δ):

1,50 (3H, d, $J = 7$ Hz),
 5,25 a 3,67 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
 4,40–4,90 (1H, m),
 5,32 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5,42 a 5,60 (2H, ABq, $J = 15$ Hz),
 5,83–6,00 (1H, m),
 7,9–9,1 (5H, m).

3) N-[7-[2-Karboxymethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 175 až 180 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1775, 1680, 1615, 1565, 1525 cm^{-1} .

4) N-[7-[2-(1-Methyl-1-karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 1770, 1680, 1620, 1560, 1520 cm^{-1} .

Příklad 9

Směs 7-[2-trityloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomer) (5,55 g) a koncentrované chlorovodíkové kyseliny (2,3 ml) v kyselině mravenčí (60 mililitrů) se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin.

Vodný, nerozpustný materiál se odfiltruje, filtrát se odpaří k suchu a zbytek se převede na prášek za pomoci acetonu, oddělí se filtrací. Prášek se rozpustí ve vodě (13 mililitrů) a podrobí se sloupcové chromatografii na neiontové adsorpční pryskyřici Diaion HP 20 (100 ml) za použití vody jako elučního prostředku. Eluáty, obsahující připravovanou sloučeninu se shromáždí a lyofilizují se za vzniku žlutavě bílého prášku 7-[2-hydroxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomer) (675 miligramů), teplota tání 170 až 175 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1780, 1620, 1530, 1490 cm^{-1} .NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ):

3,14, 3,54 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
 5,08 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5,28, 5,62 (2H, ABq, $J = 12$ Hz),
 5,86 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 7,96–8,24 (2H, m),
 8,40–8,68 (1H, m),
 9,16–9,42 (2H, m).

Příklad 10

Do roztoku 1-[[7-(2-/2-cyklopenten-1-yl-oxyimino)-2-/5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl]-acetamido]-4-karboxy-3-cefem-3-yl]methylpyridiniumthiokyanátu (syn isomer) (11,7 gramů) v dimethylformamidu (30 ml) se přidá roztok chloridu lithného (1,7 g) v methanolu (20 ml) za míchání, ve kterém se pokračuje 10 minut při teplotě okolí. Nerozpustný materiál se odfiltruje, promyje se dimethylformamidem (6 ml) a pak se filtrát a promývací roztok spojí. Spojený roztok se přidá do acetonu (300 ml) za míchání, ve kterém se pokračuje po dobu 5 minut při teplotě místnosti. Vzniklé sraženiny se odfiltrují, promyjí se acetonem (třikrát vždy 40 ml) a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 1-[[7-(2-/2-cyklopenten-1-yloxyimino)-2-/5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl]acetamido]-4-karboxy-3-cefem-3-yl]methylpyridiniumchlorid (syn isomer) (11,0 g).

IČ (nujol):

3400–3100, 1780, 1660, 1630, 1530 cm^{-1} .NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ):

1,6–2,6 (4H, m),
 3,39, 3,61 (2H, ABq, $J = 18$ Hz),
 5,19 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 4,9–5,6 (2H, m),
 5,64 (1H, široké s),
 5,81 (1H, dd, $J = 5$ a 8 Hz),
 5,7–6,2 (2H, m),
 8,20 (2H, m),
 8,64 (1H, m),
 9,22 (2H, m),
 9,48 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 11

Do roztoku jodidu sodného (10 g) a pyridinu (1,28 g) ve formamidu (8 ml se přidá 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-cefalosporanát sodný (syn isomer) (4,0 g) při teplotě 75 °C za míchání, ve kterém se pokračuje po dobu 1,5 hodin při teplotě 80 až 85 °C. Směs se ochladí na teplotu okolí a vlije se do ethanolu (100 ml). Vzniklá sraženina se oddělí filtrací a další sraženina se získá z filtrátu přidáním diisopropyletheru (100 ml). Tyto sraženiny se rozpustí ve vodě (50 ml) a hodnota pH roztoku se 6N chlorovodíkovou kyselinou upraví na 3 a pak se promyje ethylacetátem. Vodný roztok se podrobí sloupcové chromatografii na neiontové adsorpční pryskyřici Diaion HP-20 (160 mililitrů). Sloupec se promyje vodou a eluce se provádí 30% vodným methanolem.

Eluáty, obsahující připravovanou sloučeninu se shromáždí, odpaří se k odstranění methanolu za sníženého tlaku a lyofilizují se, čímž se získá ve formě bílého prášku 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)

(1,52 g), teplota tání 155 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400—3150, 1770, 1660, 1610, 1530 cm^{-1} .

Příklad 12

Čištění připravované sloučeniny

Prášek (0,2 g) 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomer) se rozpustí ve vodě (0,8 ml), přikape se aceton (1,6 ml) a míchá se při teplotě okolí. Po několika minutách se míchání ukončí a roztok se nechá stát po dobu 1,5 hodin při teplotě okolí k vykrystalování. Vzniklé bezbarvé jehlice se odfiltrují, promyjí se 90% vodným acetonem (2krát vždy 1 ml) a acetonem (3krát vždy 1 ml) a suší se po dobu 9 hodin za sníženého tlaku, čímž se získají bezbarvé jehlice 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátacetonového adukčního produktu ve formě monohydrátu (syn isomer) (120 mg) o teplotě tání vyšší než 155 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3430—3120, 1760, 1700, 1680, 1615, 1530 cm^{-1} .

NMR (D_2O , δ):

1,32 (3H, t, $J = 7$ Hz),
2,26 (6H, s),
3,20 a 3,72 (2H, ABq, $J = 17$ Hz),
4,37 (2H, q, $J = 7$ Hz),
5,30 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,35 a 5,66 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,91 (1H, d, $J = 5$ Hz),
8,12 (2H, m),
8,61 (1H, m),
8,98 (2H, m).

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_6\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$

vypočteno:

46,72 % C, 4,81 % H, 17,34 % N, 3,18 % H_2O ;

nalezeno:

46,79 % C, 4,79 % H, 16,72 % N, 3,24 % H_2O .

Příklad 13

Čištění připravované sloučeniny

Roztok aduktu 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu s acetonem (syn isomer) (1,0 g) ve vodě (1 ml) se nechá stát po dobu 5 dnů v mrazáku při teplotě -20 °C. Směs ledu a sraženiny se nechá stát při teplotě okolí až do roztání ledu. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou (0,3 ml) a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-

-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer) (0,52 g) ve formě bezbarvých jehlic, o teplotě tání 165 až 170 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450—3200, 3070, 1765, 1665, 1630, 1600, 1530, 1485 cm^{-1} .

NMR (D_2O , δ):

1,32 (3H, t, $J = 7$ Hz),
3,20 a 3,72 (2H, ABq, $J = 17$ Hz),
4,33 (2H, q, $J = 7$ Hz),
5,27 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,34 a 5,65 (2H, ABq, $J = 14$ Hz),
5,89 (1H, d, $J = 5$ Hz),
8,10 (2H, m),
8,60 (1H, m),
8,97 (2H, m).

Příklad 14

Čištění připravované sloučeniny

Do roztoku aduktu 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu s acetonem (syn isomer) (40 g) ve vodě (50 ml) se přidá malé množství bezbarvých jehlic 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomer) a směs se míchá po dobu jedné hodiny na ledové lázni. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se studenou vodou (33 ml) a suší se ve vakuu po dobu 10 hodin, čímž se získá 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátdihydrát (syn isomer) (24,7 g) ve formě bezbarvých jehlic o teplotě tání 170 až 175 °C (za rozkladu).

Obsah vody (způsob K. F.)

vypočteno:

6,72 %,

nalezeno:

6,20 %.

Příklad 15

Čištění připravované sloučeniny

Prášek 7-[2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomer) (7,7 g) se rozpustí ve vodě (15,4 ml) a roztok se nechá stát přes noc v ledničce. Sraženina se odfiltruje a promyje se 80% isopropylalkoholem (5 ml) a isopropylalkoholem (5 ml), suší se na vzduchu po dobu jedné hodiny a pak se suší ve vakuu po dobu dvou hodin, čímž se získají bezbarvé jehlice 7-[2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyri-

diniomethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomer) (4,2 g) o teplotě tání 165 až 170 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

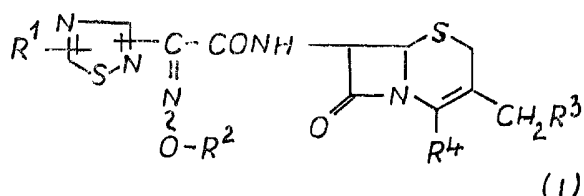
3300, 3200, 1765, 1670, 1630, 1605, 1550—
—1520 cm⁻¹.

NMR:

3,24, 3,70 (2H, ABq, J = 18 Hz),
4,06 (3H, s),
5,28 (1H, d, J = 5 Hz),
5,36, 5,60 (2H, ABq, J = 14 Hz),
5,87 (1H, d, J = 5 Hz),
8,06 (2H, m),
8,54 (1H, m),
8,95, (2H, m).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy derivátů 7-[2-hydroxyimino- nebo substituovaného oxyimino-2-(amino-substituovaného-1,2,4-thiadiazolyl)-acetamido]-3-substituovaného methyl-3-cefem-4-karboxylátu nebo 7-[2-hydroxyimino- nebo substituovaného oxyimino-2-(amino-substituovaného-1,2,4-thiadiazolyl)acetamido]-3-substituovaného methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I

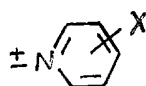


kde znamená

R¹ aminoskupinu,

R² atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy podílu, fenylalkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy podílu, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinou nebo atomem halogenu, dále znamená alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu s 3 až 6 atomy uhlíku nebo oxoskupinou substituovanou tetrahydrofurylovou skupinu,

R³ skupinu obecného vzorce



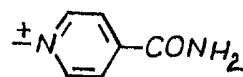
kde znamená

X atom vodíku nebo karbamoylovou skupinu a

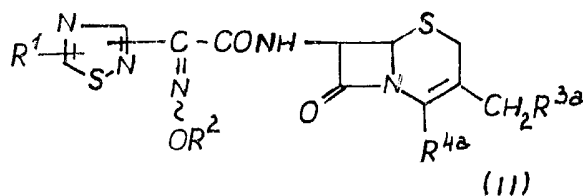
R⁴ skupinu vzorce COO⁻ nebo znamená R³ 2-alkyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazinylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu a

R⁴ karboxyskupinu, za podmínky, že R² neznámá cyklopentylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo 1-methyl-1-kar-

boxyethylovou skupinu v případě, kdy R³ znamená skupinu vzorce



vlnitá čára znamená, že jsou zahrnuty syn i anti isomery a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



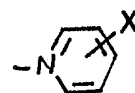
kde

R¹ a R² mají shora uvedený význam

R^{3a} znamená reaktivní skupinu popřípadě substituovanou skupinou vzorce R³, přičemž R³ má shora uvedený význam a

R^{4a} znamená karboxyskupinu, jestliže

R^{3b} znamená sloučeninu obecného vzorce



kde

X má shora uvedený význam, nebo

R^{4a} znamená karboxyskupinu v případě, že

R^{3b} znamená sloučeninu obecného vzorce

R^{3c}—H

kde znamená

R^{3c} 2-alkyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazinylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nebo její sůl se sloučeninou obecného vzorce III

R^{3b}

(III)

příčemž R^{3b} má shora uvedený význam, nebo s jejím reaktivním derivátem a popřípadě se ze získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxypodílu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo fenylalkoxykarbonylalkylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxypodílu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, eliminuje skupina chránící karboxyskupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nebo se ze získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená trifenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, eliminuje skupina chránící hydroxyskupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená atom vodíku.

2. Způsob podle bodu 1, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 má v bodu 1 uvedený význam, R^3 znamená skupinu obecného vzorce



kde X znamená atom vodíku nebo karbamoylovou skupinu, R^4 znamená skupinu vzorce $-\text{COO}^-$ a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam, vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde R^{4a} znamená karboxyskupinu a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III, kde R^{3b} znamená



kde X má shora uvedený význam.

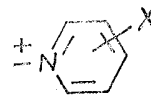
3. Způsob podle bodu 1 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 má v bodu 1 uvedený význam, R^3 znamená 2-alkyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazinylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, R^4 karboxyskupinu a R^1 má v bodu 1 uvedený význam, vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde R^{4a} znamená karboxyskupinu a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III, kde R^{3b} znamená sloučeninu obecného vzorce



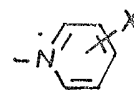
a R^{3c} znamená 2-alkyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazinylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu.

4. Způsob podle bodu 1, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 má v

bodu 1 uvedený význam, R^2 znamená ethylovou, propylovou nebo isopropylovou skupinu, R^3 znamená skupinu obecného vzorce

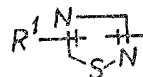


kde X znamená atom vodíku, R^4 skupinu vzorce COO^- , vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde R^{4a} znamená karboxyskupinu a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III, kde R^{3b} znamená sloučeninu obecného vzorce

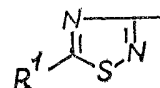


kde X má shora uvedený význam.

5. Způsob podle bodu 4, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 má v bodu 1 uvedený význam, R^2 znamená ethylovou skupinu a podíl

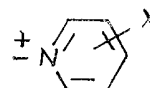


má vzorec



ve formě syn-isomerů, vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde R^{3a} znamená acetoxyskupinu nebo acetacetoxyskupinu se sloučeninou obecného vzorce III, přičemž ostatní všechny symboly mají v bodu 4 uvedený význam.

6. Způsob podle bodu 1, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam uvedený v bodu 1, avšak R^2 neznámá alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jestliže R^3 znamená skupinu obecného vzorce



kde X má v bodu 1 uvedený význam, vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II kde R^{3a} a R^{4a} má v bodu 1 uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III, kde R^{3b} má v bodu 1 uvedený význam.

7. Způsob podle bodu 2, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 zname-

ná 1-methyl-1-ethoxykarbonylethylovou skupinu, karboxymethylovou skupinu, methoxykarbonylmethylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, 1-methyl-1-karboxyethylovou skupinu nebo 1-methyl-1-terc.butoxykarbonylethylovou skupinu a ostatní symboly mají v bodu 2 uvedený význam, vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde R^2 má shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III, kde R^{3b} má v bodu 2 uvedený význam, přičemž ostatní symboly mají v bodu 2 uvedený význam.

8. Způsob podle bodu 1, pro přípravu

bezbarvých jehlic 7-(2-ethoxyimino-2)-5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl(acetamido)-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomeru), jeho acetonového aduktu, monohdrátu nebo dihydrátu jeho acetonového aduktu, nebo bezbarvých jehlic 7-(2-methoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl(-acetamido)-3-(1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomeru), vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II, se sloučeninou obecného vzorce III, kde jednotlivé symboly mají odpovídající význam.