

ČESkoslovenská
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



POPIS VYNÁLEZU

K PATENTU

244405

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 501/04
C 07 D 501/00 //
A 61 K 31/545

(22) Přihlášeno 21 05 80
(21) PV 3543-80
(32) (31)(33) Právo přednosti od 21 05 79
(79 13096) Francie

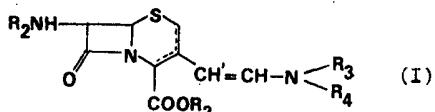
(40) Zveřejněno 17 09 85
(45) Vydáno 15 07 87

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

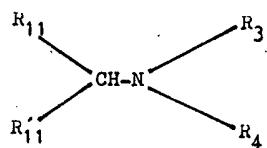
FARGE DANIEL ing., LA GERENNE-COLOMBES; LE ROY PIERRE ing., LANLCUP;
(72) Autor vynálezu
MOUTONNIER CLAUDE ing., NEUILLY-SUR-SEINE;
(73) Majitel patentu
PEYRONEL JEAN-FRANCOIS ing., SAINT-MANDE (Francie)
RHONE-POULENC INDUSTRIES, PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby nových derivátů 3-aminovinycefalosporinů

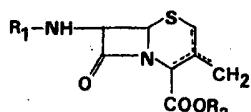
Řešením je způsob výroby nových antibiotických účinných derivátů 3-vinycefalosporinů obecného vzorce I



vyznačující se tím, že se působí sloučeninou obecného vzorce



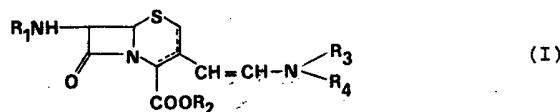
ne cefalosporin obecného vzorce



ve formě 2- nebo 3-bicyklooctenu nebo
ve formě 3-metylenbicyklooctenu s případným následným rozdělením výsledného produktu na jednotlivé izomery.

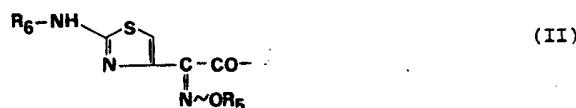
244405

Vynález se týká způsobu výroby 3-vinylcefalosporinu obecného vzorce I



kde

a) R_1 znamená zbytek obecného vzorce II

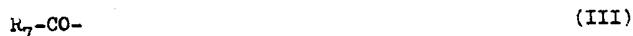


kde

R_5 znamená atom vodíku, alkyl, vinyl, kyanometyl nebo ochrennou skupinu, a to trityl, tetrahydropyrenyl nebo 2-metoxy-2-propyl a

R_6 znamená ochrennou skupinu, a to terc.butoxykarbonyl, 2,2,2-trichloretoxykarbonyl, chloracetyl, trichloreacetyl, trityl, benzyl, dibenzyl, benzyloxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, p-metoxybenzyloxykarbonyl, formyl nebo trifluoracetyl,

nebo benzhydryl, trityl, acyl obecného vzorce III



kde

R_7 znamená atom vodíku nebo alkyl, popřípadě dále substituovaný jedním nebo větším počtem atomů halogenu, fenylovým nebo fenoxylovým zbytkem nebo fenyl,

nebo zbytek obecného vzorce IV



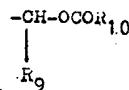
kde

R_8 znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem s jedním nebo více substituenty, a to atomy halogenu, kyanoskupinami, trialkylsilylovými skupinami, fenylovým zbytkem, popřípadě substituovaným jedním nebo větším počtem alkoxykskupin, nitroskupinou nebo fenylovou skupinou, dále vinyl, allyl nebo chinolyl, nebo může R_8 znamenat alkylový nesubstituovaný zbytek s rozvětveným řetězcem,

nitrofenyltioskupinu nebo může být zbytek R_1NH nahrezen metyleniminoskupinou, v níž je metylenový zbytek substituován dialkylaminoskupinou nebo fenylovou skupinou, která může být dále substituována jedním nebo větším počtem metoxyskupin nebo nitroskupin a

R_2

znamená zbytek, snedno odštěpitelný enzymatickou cestou, obecného vzorce V



(V)

kde

 R_9

znamená atom vodíku nebo alkyllový zbytek s

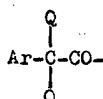
 R_{10}

znamená alkyllový zbytek nebo cyklohexylový zbytek

metoxymetylou skupinu, terc.butyl, benzhydryl, p-nitrobenzyl nebo p-methoxybenzyl nebo

b) R_1

znamená alkenoylový zbytek o 1 až 8 atomech uhlíku, alkenoyl o 2 až 8 atomech uhlíku, substituovaný atomem chloru nebo bromu, acylový zbytek obecného vzorce VI



(VI)

kde

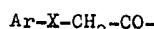
Q

znamená atom vodíku nebo methyl s

Ar

znamená 2-tienyl, 3-tienyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl nebo fenyl, popřípadě substituovaný atomy halogenu nebo hydroxyskupinami, alkylovými skupinami o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkoxyskupinami o 1 až 3 atomech uhlíku, přičemž alespoň jedna z těchto skupin se nachází v poloze meta nebo para fenylového zbytku,

acyl obecného vzorce VII



(VII)

kde

X

znamená atom kyslíku nebo síry a

Ar

má svrchu uvedený význam nebo

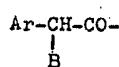
X

znamená atom síry a

Ar

znamená 4-pyridyl nebo

acyl obecného vzorce VIII



(VIII)

kde

Ar

má svrchu uvedený význam a

B

znamená chráněnou aminoskupinu, přičemž ochranné skupina se volí ze skupiny benzyloxykarbonyl, alkylloxykarbonyl, cyklopentyloxykarbonyl, cyklohexyloxykarbonyl, benzhydryloxykarbonyl, trityl nebo 2,2,2-trichloretoxykarbonyl, sulfoskupinu, hydroxyskupinu nebo karboxylovou skupinu, popřípadě chráněnou esterifikací s alkenkarboxylovou skupinou hěbo alkoholem o 1 až 6 atomech uhlíku,

nebo 5-aminoadipoylový zbytek,

v němž aminoskupine je popřípadě chráněna alkanoylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaným atomem chloru a karboxylová skupina je chráněna benzhydrylovou skupinou, 2,2,2-trichloretylovou skupinou, terc.alkylovou skupinou o 4 až 6 atomech uhlíku nebo nitrobenzyllovou skupinou,

nebo je skupina R₁NH nahrazena ftelimidoskupinou a

R₂ znamená terc.alkyl o 4 až 6 atomech uhlíku, terc.alkenyl o 6 až 7 atomech uhlíku, terc.alkinyl o 6 až 7 atomech uhlíku, benzyl, metoxybenzyl, nitrobenzyl, 2,2,2-trichloretyl, benzhydryl, sukcinimidometyl nebo ftelimido-metyl a

R₃ a R₄ stejné nebo různé znamenají alkylové zbytky, popřípadě substituované alkoxyskupinami nebo dialkyleminoskupinami nebo fenyl nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány nasycený heterocyklický kruh o 5 až 6 atomech, popřípadě obsahující další heteroatom a to atom dusíku, kyslíku nebo síry a popřípadě substituovaný alkylový zbytkem,

přičemž alkylové zbytky nebo acylové zbytky a části jiných zbytků s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahují 1 až 3 atomy uhlíku, není-li jinak uvedeno, a sloučeniny obecného vzorce I může mít formu 2- nebo 3-dicyklooktenu a substituent na atomu uhlíku v poloze 3 tohoto dicyklooktenu je příčinou stereoisomerie cis a trans.

Je také samozřejmé, že směsi isomerů 2- nebo 3-dicyklooktenu a/nebo isomery cis a trans spadají do oboru vynálezu.

Stereoisomerie trans bude označována E a stereoisomerie cis bude označována Z.

Mimoto je samozřejmé, že skupina -OR₅ zbytku obecného vzorce II se může nacházet v poloze syn a anti, přičemž jednotlivé isomery i směsi těchto isomerů spadají do oboru vynálezu.

Formu syn je možno vyjádřit obecným vzorcem IIIa



kde

R₅ a R₆ mají svrchu uvedený význam.

Formu enti je možno vyjádřit obecným vzorcem IIIb



kde

R₅ a R₆ mají svrchu uvedený význam.

Ze svrchu uvedených významů R, je možno uvést zejména následující skupiny:

2-metoxyimino-2-(2-tritylemimo-4-tiazolyl)acetyl,
2-metoxyimino-2-(2-terc.butoxykarbonylemimo-4-tiazolyl)acetyl,
2-trityloxyimino-2-(2-tritylemimo-4-tiazolyl)acetyl,
2-tetrahydropyrenyloxyimino-2-(2-tritylemimo-4-tiazolyl)acetyl,
trityl,
formyl,
acetyl,
chloracetyl,
trichloracetyl,
fenylacetyl,
fenoxyacetyl,
benzoyl,
terc.butoxykarbonyl,
2-chlor-1,1-dimethyletoxykarbonyl,
2,2,2-trichloretoxykarbonyl,
2,2,2-trichlor-1,1-dimethyletoxykarbonyl,
2-kyan-1,1-dimethyletoxykarbonyl,
2-trimethylsilyletoxykarbonyl,
benzyloxykarbonyl,
p-metoxybenzyloxykarbonyl,
3,5-dimetoxybenzyloxykarbonyl,
p-nitrobenzyloxykarbonyl,
difenylmetoxykarbonyl,
2-(4-bifenylyl)isopropyloxykarbonyl,
vinyloxykarbonyl,
allyloxykarbonyl,
8-chinolyloxykarbonyl,

o-nitrofenylytoskupine,

p-nitrofenylytoskupine.

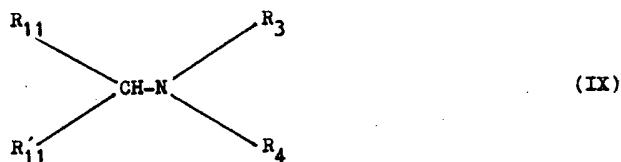
Jako příklad metyleniminoskupiny je možno uvést:

dimetyleaminometyleniminoskupinu,

3,4-dimetoxybenzylideniminoskupinu a

4-nitrobenzylideniminoskupinu.

Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce I působením sloučeniny obecného vzorce IX



popřípadě připravené přímo v reakční směsi,

kde

R_3 a R_4 , mají svrchu uvedený význam,
 R_{11} a R'_{11} , stejně nebo různé znamenají skupinu obecného vzorce X



kde

X_2 znamená atom kyslíku
 R_{12} znamená alkylový nebo fenylový zbytek,

nebo znamená jeden z těchto zbytků skupinu obecného vzorce X, v nichž X_2 znamená atom kyslíku nebo síry a druhý znamená aminoskupinu obecného vzorce XI



kde

R_{13} a R_{14} má tentýž význam jako R_3 a R_4 v obecném vzorci IX nebo každý z těchto zbytků znamená zbytek obecného vzorce XI

na cefalosporin obecného vzorce XII



kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam,

přičemž tento derivát má formu 3-metyl bicyklooctenu, 3-methyl-3-bicyclooctenu nebo 3-methylen-bicyclooctanu.

Postup se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, například dimethylformamidu, hexametylfosfotriemu, acetonitrilu, dimethylacetamidu nebo ve směsi rozpouštědél, například ve směsi dimethylformamidu a tetrahydrofurenu, dimethylformamidu a dimethylacetamidu, dimethylformamidu a eteru nebo dimethylformamidu a dioxenu při teplotě 20 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

V případě, že se zvolí produkt obecného vzorce IX, v němž zbytek vzorce XI je odlišný od zbytku NR_3R_4 , je výhodné zvolit tento produkt tak, aby amín $\text{HN R}_{13}\text{R}_{14}$ byl těkavější než amín $\text{HN R}_3\text{R}_4$.

Sloučeniny obecného vzorce IX je možno získat způsobem, popsaným v publikaci H. Bredereck a další, Chem. Ber. 101, 41 (1968), Chem. Ber. 101, 3 058 (1968) a Chem. Ber. 106, 3 725 (1973).

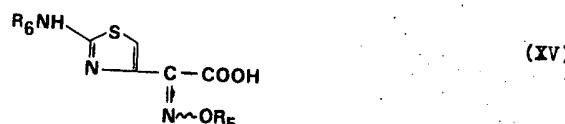
Sloučeniny cefalosporinu obecného vzorce XII, v nichž R_1 znamená zbytek obecného vzorce II je možno získat ze sloučenin obecného vzorce XIV



kde

R_2 má svrchu uvedený význam,

přičemž poloha dvojně vazby je definována stejně jako ve sloučenině obecného vzorce XII, působením kyseliny obecného vzorce XV



kde

R_5 a R_6 mají svrchu uvedený význam, s vyjímkou R_5 , které má odlišný význam od atomu vodíku,

nebo reaktivního derivátu této kyseliny s následným odstraněním ochranné skupiny oximu. Je samozřejmé, že použití kyseliny obecného vzorce XV ve formě syn, enti nebo ve formě směsi těchto forem vede ke vzniku sloučenin obecného vzorce XIII ve formě syn, enti nebo ve směsi těchto forem.

Kondenzace sloučeniny obecného vzorce XV s volnou kyselou skupinou se 7-aminocefalo-sporinem obecného vzorce XIV se obvykle provádí v organickém rozpouštěidle, například dimethylformamidu, acetonitrilu, tetrahydrofurenu, metylechloridu nebo chloroformu za

přítomnosti kondenzačního činidla, jako karbodiimidu, například dicyklohexylkarbodiimidu, N,N'-karbonyldimidazolu nebo 2-etoxy-1-etoxykarbonyl-1,2-dihydrochinoleinu při teplotě -20 až +40 °C.

V případě, že se užije reaktivního derivátu kyseliny obecného vzorce XV je možno užít anhydrid, smíšený anhydrid nebo reaktivní ester obecného vzorce XVI



kde

R_5 a R_6 mají svrchu uvedený význam a
znamená sukcinimidoskupinu, 1-benzotriazolyl-4-nitrofenyl, 2,4-dinitrofenyl,
pentachlorfenyl nebo ftalimidoskupinu,

nebo halogenid kyseliny, například chlorid ve formě hydrochloridu v případě, že R_6 znamená atom vodíku.

V případě, že se užije anhydridu, smíšeného anhydridu nebo halogenidu kyseliny, popřípadě připraveného přímo v reakční směsi, provádí se kondenzace v inertním organickém rozpouštědle, například eteru, jako tetrahydrofuranu nebo dioxanu, chlorovaném rozpouštědle jako chloroformu nebo metylenchloridu, amidu jako dimetylformamidu a dimetyleacetamidu, ketonu jako acetonu nebo ve směsi svrchu uvedených rozpouštědel za přítomnosti sloučeniny, která váže kyselinu, například epoxidu jako propylenoxidu nebo za přítomnosti dusíkaté organické baze jako pyridinu, dimethylaminopyridinu, N-methylmorpholinu nebo trialkyleminu, například trietyleminu nebo se postup provádí ve směsi vody a organického rozpouštědla za přítomnosti alkalického kondenzačního činidla, například hydrogenuhičitanusodného při teplotě -40 až +40 °C.

V případě, že se užije reaktivního esteru obecného vzorce XVI, provádí se postup obvykle za přítomnosti trialkyleminu, například trietyleminu v organickém rozpouštědle, například dimetylformamidu při teplotě 0 až 40 °C.

Deriváty cefelosporinu obecných vzorců XII a XIV, v nichž R_2 znamená zbytek obecného vzorce V je možno získat esterifikací odpovídající kyseliny jekýmkoliv způsobem pro výrobu esteru z kyseliny bez porušení zbytku molekuly.

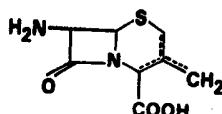
Obvykle se uvádí v reakci alkalická sůl nebo sůl s terciárním eminem sloučeniny obecného vzorce XVII



kde

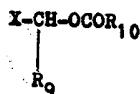
R_1 má svrchu uvedený význam

nebo obecného vzorce XVIII



(XVIII)

v níž poloha dvojné vazby je definována stejně jako v případě sloučeniny obecného vzorce XII a XIV a aminoskupina zbytku R_1 je popřípadě chráněna, s halogenidem obecného vzorce XIX



(XIX)

kde

R_9 a R_{10} mají svrchu uvedený význam a
X znamená atom halogenu,

v inertním organickém rozpouštědle, například v dimetylformamidu při teplotě 0 až 30 °C.

Sloučeniny obecného vzorce XIX je možno získat způsobem popsáným v NSR patentu č. 2 350 230.

Zavádění ochranných skupin R_1 a/nebo R_2 ve sloučeninách obecného vzorce XII, v němž R_1 a R_2 mají význam, uvedený a) s výjimkou skupiny II v případě zbytku R_1 a zbytku vzorce V v případě zbytku R_2 a ve sloučeninách obecného vzorce XIV, v nichž R_2 má význam, uvedený a) s výjimkou zbytku V je možno provést na cefalosporinovém derivátu obecného vzorce XIV, XVII a XVIII způsobem, který je popsán v následujících publikacích.

- v případě, že R_1 znamená trityl, postupuje se způsobem, popsáným v publikaci J. C. Sheehan a další, J. Amer. Chem. Soc., 84, 2 983 (1962),

- v případě, že R_1 znamená formyl, postupuje se podle publikace J. C. Sheehan a další, J. Amer. Chem. Soc. 80, 1 156 (1958),

- v případě, že R_1 znamená acetyl, chloracetyl, trichloreacetyl, feny lacetyl, fenoxyacetyl nebo benzoyl, postupuje se podle publikace E. H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972),

- v případě, že R_1 znamená terc. butoxykarbonyl, postupuje se podle publikace L. Mroder a další, Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 357, 1 651 (1976),

- v případě, že R_1 znamená 2,2,2-trichlor-1,1-dimethyletoxykarbonyl, postupuje se podle publikace J. Ugi a další, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17(5), 361 (1978),

- v případě, že R_1 znamená 2,2,2-trichloretoxykarbonyl, 2-chlor-1,1-dimethyletoxykarbonyl, 2-kyen-1,1-dimethyletoxykarbonyl, 2-trimethylsilyletoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, p-metoxybenzyloxykarbonyl, 3,5-dimetoxybenzyloxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, vinyloxykarbonyl, působí se chloromrevenčanem ve směsi vody a organického rozpouštědla za přítomnosti hydrogenuhličitanu alkaličkého kovu nebo se provádí postup podle BE 788 885,

- v případě, že R_1 znamená difenylmetoxykarbonyl, působí se odpovídajícím azido-mravenčanem ve směsi vody a organického rozpouštědla za přítomnosti hydrogenuhličitanu alkaličkého kovu,

- v případě, že R_1 znamená 2-(4-bivenylyl)isopropoxykarbonyl, užije se způsobu, popsaného v publikaci Helv. Chim. Acta, 51 924 (1968),
- v případě, že R_1 znamená 8-chinolyloxykarbonyl nebo allyloxykarbonyl, působí se odpovídajícím uhlíkitem ve směsi vody s alkalického organického rozpouštědla,
- v případě, že R_1 znamená o-nitrofenyltioskupinu nebo p-nitrofenyltioskupinu užije se způsobu podle publikace, L. Zervas a další, J. Amer. Chem. Soc. 85, 3 660 (1963).
- v případě, že R_1NH se nahradí dimethylaminoskupinou nebo metyleniminoskupinou, užije se způsobu podle publikace J. F. Pitt, J. Org. Chem. 42(15), 2 639 (1977),
- v případě, že R_1NH se nahradí 4-nitrobenzylideniminoskupinou nebo 3,4-dimetoxybenzylideniminoskupinou, provádí se způsob podle publikace R. A. Sirestone, Tetrahedron Lett., 375 (1972),
- v případě, že R_2 znamená metoxymetylovou skupinu, užije se způsob podle publikace S. Seki a další, Tetrahedron Lett., 33 2 915 (1977),

- v případě, že R_2 znamená terc.butyl, užije se způsob podle publikace R. J. Stedman, J. Med. Chem., 2, 444 (1966),

- v případě, že R_2 znamená benzhydryl, užije se způsobu podle nizozemského patentového spisu č. 73 03263,

- v případě, že R_2 znamená p-nitrobenzyl nebo p-methoxybenzyl, užije se způsobu podle publikace R. R. Cheuvette a další, J. Org. Chem., 38(17), 2 994 (1973),

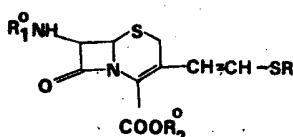
Cefalosporinové deriváty obecného vzorce XIII, v němž R_1 a R_2 mají význam, uvedený svrchu za b) je možno získat acylaci 7-aminocefalosporinu obecného vzorce XIV způsobem, popsaným v US patentovém spisu č. 4 065 620.

Kyseliny obecného vzorce XV, v němž R_5 znamená atom vodíku nebo alkylOVÝ zbytek je možno získat způsobem, popsaným v BE 850 662.

Sloučeniny obecného vzorce XV, v němž R_5 znamená kyanometylovou skupinu je možno získat způsobem, popsaným v NSR patentu č. 2 812 625.

Kyseliny obecného vzorce XV, v němž R_5 znamená ochrannou skupinu, je možno získat zavedením ochranné skupiny na oximovou skupinu této kyseliny, v níž R_5 znamená atom vodíku jakýmkoli způsobem, při němž nedochází k porušení zbytku molekuly. Je možno užít zejména tritylové nebo tetrahydropropylové skupiny, protože tyto skupiny je možno odstranit kyselinou, například kyselinou trifluorooctovou, kyselinou mravenčí nebo kyselinou p-toluensulfonovou. K témuž účelu je možno užít také 2-,metoxy-2-propylOVÉ skupiny, kterou je možno odstranit způsobem, popsaným v belgickém patentovém spisu č. 875 379.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno užít jako meziprodukty pro výrobu 3-tiovinylcefalosporinu obecného vzorce XX

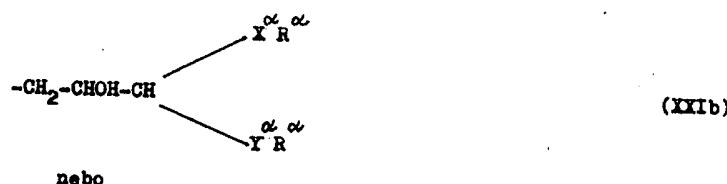


(XX)

kde

alfa) R se volí ze skupiny:

- 1) alkyl, L-2-amino-2-karboxyetyl nebo fenyl,
- 2) 2-pyridyl, 3-pyridyl nebo 4-pyridyl, popřípadě ve formě N-oxidu,
- 3) 2-pyrimidinyl, 3-pyridazinyl, substituovaný v poloze 6 alkyllovým zbytkem, metoxy-skupinou, aminoskupinou nebo acyleminoskupinou a popřípadě ve formě N-oxidu
- 4) 3,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituovaný v poloze 4, 1,3,4-triazol-5-yl nebo 2-alkoxykarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl, substituovaný v poloze 1,
 - a) alkyllovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaným alkoxyskupinou, alkyltioskupinou, fenylovým zbytkem, formylovým zbytkem, karbamoylevou skupinou, alkylkarbemoylovou skupinou, dialkylkarbemoylovou skupinou, acylovou skupinou, alkoxycarbonylovou skupinou nebo 2-tiazolidinylovou skupinou,
 - b) allylovým zbytkem, 2,3-dihydroxypropyllovým zbytkem, 1,3-dihydroxy-2-propyllovým zbytkem, nebo 2-formyl-2-hydroxyetyllovým zbytkem a
 - c) alkyllovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku, substituovaným hydroxyskupinou, karbamoylexyskupinou, acyloxyskupinou, jejíž acylová část může být dále substituována aminoskupinou, alkyleminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou, dále alkylsulfonylovou skupinou, alkylsulfinyllovou skupinou, aminoskupinou, alkyleminoskupinou, dialkylaminoskupinou, sulfoaminoskupinou, alkylsulfonyleminoskupinou, sulfemoylaminoskupinou, acylaminoskupinou, jejíž acylová část může být dále substituována hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkyleminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou, dále alkoxycarbonylaminoskupinou, ureidoskupinou, alkylureidoskupinou, dialkylureidoskupinou,
 - d) zbytkem obecného vzorce



kde

alk	znamená alkylénový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku,
X^{α} a Y^{α}	pokud jsou stejně znamenají atomy kyslíku nebo síry a
R^{α}	znamená alkyllový zbytek nebo
X^{α} a Y^{β}	stejně nebo různé znamenají atom kyslíku nebo síry a
R^{α}	tvoří alkylénový zbytek o 2 až 3 atomech uhlíku a
R^{β}	znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

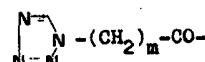
- e) alkylOVÝM zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, substituovaným alkoxyimino-skupinou nebo hydroxyiminoskupinou,
- 5) 1,4-dialkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, 1-alkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, 2-alkyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl,
- 6) 1,3,4-triazol-5-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, nebo 1-alkyl-1,2,4-triazol-5-yl, popřípadě substituovaný v poloze 3 alkoxykarbonylovou skupinou,
- 7) a) 1,3,4-triazol-5-yl, popřípadě substituovaný alkylOVÝM zbytkem, trifluormetylOVÝM zbytkem, alkoxykskupinou, alkyltioskupinou, hydroxyalkyltioskupinou s alkylOVOU částí o 2 až 4 atomech uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou, hydroxy-skupinou, hydroxyalkylOVOU skupinou, karboxylovou skupinou, karboxyalkylOVOU skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou, aminoalkylOVOU skupinou, alkyleminoalkylOVOU skupinou, dialkyleminoalkylOVOU skupinou, acylemino-skupinou nebo acyleminoalkylOVOU skupinou,
- b) 1,2,4-triazol-5-yl, substituovaný alkylOVÝM nebo alkoxylovýM zbytkem,
- 8) a) 1,3,4-oxadiazol-5-yl, popřípadě substituovaný alkylOVÝM zbytkem, trifluormetylOVÝM zbytkem, fenylovýM zbytkem, aminoskupinovýM zbytkem, alkylaminoalkylOVÝM zbytkem, dialkylaminoalkylOVÝM zbytkem nebo acyleminoalkylOVÝM zbytkem,
- b) 2-oxazolyl nebo 4-alkyl-2-oxazolyl,
- 9) 5-tetrazolyl, popřípadě substituovaný v poloze 1,
- a) alkylOVÝM zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě dále substituovaným alkoxykskupinou, sulfoskupinou, karboxylovou skupinou, formylovou skupinou nebo sulfamoylovou skupinou,
- b) alkylOVÝM zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku, substituovaným hydroxykskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou, alkylaminoskupinou, karboxyalkylaminoskupinou, sulfamoylaminoskupinou, sulfoaminoskupinou, ureido-skupinou, alkylureidoskupinou nebo dialkylureidoskupinou,
- c) alkylOVÝM zbytkem o 1 až 5 atomech uhlíku, substituovaný hydroxyimino-skupinou nebo alkoxyimino-skupinou,
- d) fenylovýM zbytkem, 2,3-dihydroxypropylOVÝM zbytkem, 1,3-dihydroxy-2-propylOVÝM zbytkem nebo 2-formyl-2-hydroxyetylOVÝM zbytkem nebo
- e) zbytkem obecného vzorce XXIa, v němž R⁴ znamená atom vodíku nebo zbytek obecného vzorce XXIb,

R⁰₁ znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R₅ znamená atom vodíku, alkyl, vinyl nebo kyanometyl a R₆ znamená atom vodíku,

R⁰₂ znamená atom vodíku nebo zbytek obecného vzorce V nebo

beta) R znamená alkyl nebo fenyL,

R⁰₁ má tentýž význam jako R₁ v případě za b) nebo znamená azidoacetyl, kyanooacetyl nebo zbytek obecného vzorce VI, v němž Ar znamená fenyl, substituovaný trifluormetylOVOU skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, přičemž alespoň jedna z těchto skupin se nachází v poloze meta nebo para, zbytek obecného vzorce VIII, v němž Ar má svrchu uvedený význam a B znamená aminoskupinu, azidoskupinu, kyanoskupinu nebo karbamoylovou skupinu nebo 2-(3-sydnon)alkenoylový zbytek s alkenoylovou částí o 1 až 3 atomech uhlíku, nebo zbytek obecného vzorce XXXI



(XXII)

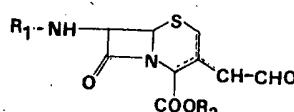
kde

R_1^O znemena celé číslo 0 až 2 a
 R_2^O má tentýž význam jako R_2 v případě za b) nebo atom vodíku.

Je samozřejmé, že ve sloučeninách obecného vzorce XXII je substituent, který se nachází v poloze 3 bicyklooktenu příčinou stereoisomerie E nebo Z a v případě, že R_1^O znemena zbytek obecného vzorce II, může dojít ke vzniku formy syn nebo anti. Sloučeniny obecného vzorce XX mohou existovat rovněž ve formě směsi těchto isomerů.

Sloučeniny obecného vzorce XX je možno získat ze sloučenin obecného vzorce I následujícím způsobem:

Sloučeniny obecného vzorce XXIIIa



(XXIIIa)

kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam,

ve formě 3-(2-oxoethyl)-2-bicyklooktenu nebo 3-oxoetylidenbicyklooktenu je možno získat tak, že se hydrolyzuje v kyselém prostředí enamin obecného vzorce I nebo směs jeho isomerů.

S výhodou se hydrolyzuje enamin obecného vzorce I, v němž R_3 a R_4 znemají metylové zbytky.

Postup se obvykle provádí v organické kyselině, například kyselině mravenčí nebo octové, nebo v anorganické kyselině, například chlorovodíkové nebo sírové popřípadě za přítomnosti rozpouštědla typu vody nebo organické látky při teplotě -20 °C až teplotě veru reakční směsi pod zpětným chladičem s následným působením anorganické zásady, například hydrogenuhličitanu alkalického kovu nebo organické zásady, například terciárního aminu nebo pyridinu.

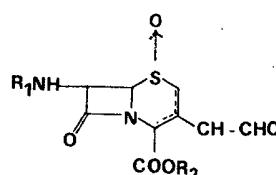
V případě, že se postup provádí v organickém prostředí, provádí se hydrolyza přidáním vody k reakční směsi.

V případě, že se postup provádí za přítomnosti rozpouštědla, není zapotřebí, aby bylo toto rozpouštědlo mísetelné s kyselou vodnou fází. Příslušný styk je možno zajistit energickým mícháním reakční směsi.

Z upotřebitelných rozpouštědel je možno uvést chlorované rozpouštědlo etylacetát, tetrahydrofuran, acetonitril, dimetylformamid a alkohol.

Není nutné čistit meziprodukt obecného vzorce I k uskutečnění reakce.

Sloučeniny obecného vzorce XXIIIb



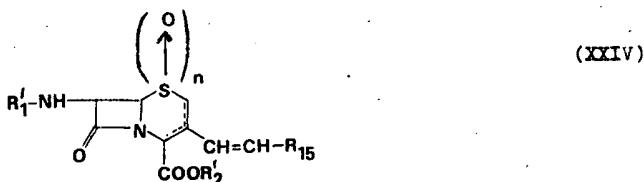
(XXIIIb)

kde

 R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam,

ve formě 3-(2-oxoethyl)-2-bicyklooktenu nebo 3-oxoetylidenbicyklooktenu je možno získat oxidací sloučenin obecného vzorce XXIIIa způsobem, popsaným v NSR patentovém spisu č. 2 637 176.

Sloučeniny obecného vzorce XXIV



kde

R_1' má svrchu uvedený význam,
 R_2' má význam R_2 nebo znamená atom vodíku,
 nebo R_1' znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R_6 znamená atom vodíku
 a R_2' znamená totéž co R_2 v odstavci a) nebo znamená atom vodíku,

přičemž v případě, že $n = 0$, má výsledný produkt formu 2- nebo 3-bicyklooktenu a v případě, že $n = 1$, má produkt formu 2-bicyklooktenu a substituent na atomu uhlíku v poloze 3 bicyklooktenu je příčinou stereoisomerie E nebo Z a

 R_{15} znamená zbytek obecného vzorce XXV nebo XXVI

kde

R_{15}' znamená alkyl, trifluormetyl, trichlormetyl, nebo fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, alkylevým zbytkem nebo nitrosukupinou a
 R_{15}'' znamená totéž co R_{15}' nebo znamená acylmetyl, 2-acyletyl, 2-acylpropyl, alkoxykarbonylmetyl, 2-alkoxykarbonyletyl nebo 2-alkoxykarbonylpropyl,

je možno získat působením aktivní formy kyseliny obecného vzorce $R_{15}'\text{SO}_3\text{H}$ nebo $R_{15}''\text{COOH}$ typu obecných vzorců



kde

R_{15}' a R_{15}'' mají svrchu uvedený význam a
 Hal znamená atom halogenu,

na sloučeninu obecného vzorce XXIIIa nebo XXIIIb nebo na směs isomerů těchto sloučenin s případnou následnou redukcí získaného sulfoxidu a s odstraněním ochranných skupin na eminoskupině zbytku obecného vzorce II a/nebo popřípadě na kyselé skupině v případě, že má být získána sloučenina obecného vzorce XXIV, v níž je eminoskupina a/nebo kyselá skupina volná.

V případě, že R_1 znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R_5 znamená atom vodíku, je zapotřebí chránit oxim. Zavádění ochranných skupin a jejich odstranění se provádí svrchu uvedeným způsobem,

Postup se obvykle provádí za přítomnosti terciární báze typu sloučeniny obecného vzorce XXXI,



kde

X_1 , Y_1 a Z_1 znamenají alkylové nebo fenylové zbytky nebo popřípadě dva z těchto substituentů tvoří s atomem dusíku, na nějž jsou vázány kruh, například za přítomnosti trietyleaminu nebo N,N-dimetylenilinu,

reakce se provádí v chlorovaném rozpouštědle, například metylenchloridu, esteru, například etylacetátu, v eteru, například dioxanu nebo tetrahydrofuranu v amídnu, například dimetylacetamidu nebo dimethylformamidu, v acetonitrilu nebo N-metylpyrrolidonu nebo přímo v zásaditém rozpouštědle jako pyridin, nebo se postup provádí ve směsi vody a organického rozpouštědla za přítomnosti alkalického kondenzačního činidla jako hydrogenuhličitanu alkaliického kovu, hydroxidu sodného nebo hydroxidu dřeselného při teplotě -78 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Reakci je popřípadě možno provádět v dusíkové atmosféře.

Není nutno předem čistit meziprodukty obecných vzorců XXIIIa a XXIIIb.

Redukce oxidu se provádí například za podmínek, popsaných v NSR patentovém spisu č. 2 637 176.

Odstranění ochranných skupin z eminoskupiny zbytku obecného vzorce II a z kyselé skupiny je možno provádět současně nebo po sobě. Jako příklad je možno uvést následující způsoby odstranění těchto skupin:

1) Odstranění ochranných skupin na eminoskupině se provádí

- v případě, že jde o terc.butoxy karbonyl, trityl, p-methoxybenzyloxykarbonyl, nebo formyl působením kyseliny. S výhodou se užije kyseliny trifluoroctové a postup se provádí při teplotě 0 až 20 °C nebo se užije bezvodé nebo vodné kyseliny mravenčí nebo kyseliny p-toluensulfonové nebo metansulfonové v acetonu při teplotě veru reakční směsi pod zpětným chladičem. Za těchto podmínek je možno získat produkt obecného vzorce I ve formě trifluoracetátu, solvátu s kyselinou mravenčí, dimethylsulfonátu nebo p-perstoluen-sulfonátu, eminoskupiny je možno uvolnit jakýmkoli známým způsobem pro získání eminu z některé z jeho solí bez porušení zbytku molekuly. Zvláště výhodné je použití iontoměničové pryskyřice nebo organické zásady,

- V případě, že jde o 2,2,2-trichloretoxykarbonyl nebo p-nitrobenzyloxykarbonyl, provádí se redukce, s výhodou působením zinku v kyselině octové,

- V případě, že jde o chloracetyl zbytek nebo trichloracetyl zbytek, užije se způsobu, který byl popsán ve francouzském patentovém spisu č. 2 243 199.

- V případě, že jde o benzyl, dibenzyl nebo benzyloxykarbonyl, provádí se katalytická hydrogenace.

- V případě, že jde o trifluoracetyl, provádí se odstranění v zásaditém prostředí.

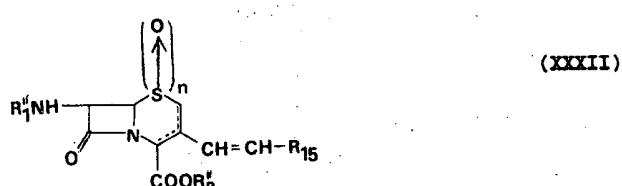
2) Odstranění ochranných skupin na karboxylové skupině se provádí následujícími způsoby:

- V případě, že jde o terc.butyl, p-methoxybenzyl nebo benzhydryl, působí se kyselinou za podmínek, popsaných pro odstranění tritylové ochranné skupiny na aminoskupině. V případě benzhydrylu je možno postup provádět za přítomnosti enisolu.

- V případě, že jde o metoxymetylou skupinu, působí se zředěnou kyselinou.

- V případě, že jde o p-nitrobenzylovou skupinu, provádí se redukce, s výhodou působením zinku v kyselině octové nebo hydrogenolýzou.

Je také možno získat sloučeniny obecného vzorce XXXII



kde

R_{15} má svrchu uvedený význam,

v případě, že $n = 0$, má produkt formu 2-bicyklooktenu nebo 3-bicyklooktenu a v případě, že $n = 1$ má produkt formu 2-bicyklooktenu a substituent na atomu uhlíku v poloze 3 bicyklooktenu je příčinou stereoisomerie E nebo Z,

R_1^n znamená

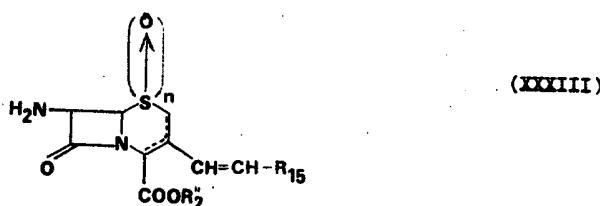
a) zbytek obecného vzorce II, v němž R_6 má význam, svrchu uvedený za a) nebo znamená atom vodíku nebo

b,) azidoacetyl, kynoacetyl nebo zbytek obecného vzorce VI, v němž Ar znamená fenyl, substituovaný trifluormetylou zbytkem, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, přičemž alespoň jeden z těchto zbytků se nachází v poloze meta nebo para, nebo zbytek obecného vzorce VIII, v němž Ar má svrchu uvedený význam a B znamená aminoskupinu, azidoskupinu, kyanoskupinu nebo karbamoylovou skupinu, nebo 2-(3-sydnon)alkenoyl s alkenoylovou částí o 1 až 3 atomech uhlíku nebo zbytek obecného vzorce XII a

R_2^n má význam, odpovídající významu R_2 nebo R_2^0 ,

přičemž se postupuje následujícím způsobem:

Připraví se 7-aminocefelosporin obecného vzorce XXXIII



kde

R_2^* , R_{15} a n mají svrchu uvedený význam,

a poloha dvojné vazby konfigurace substituentu v poloze 3 je stejná jako ve sloučenině obecného vzorce XXIV, odstraněním zbytku R_1' nebo popřípadě současným odstraněním zbytku R_1' a R_2' ze sloučeniny obecného vzorce XXIV, v němž R_1' má význam R_1 za a) s výjimkou zbytku obecného vzorce II nebo znmená 5-amino adipoyl s chráněnou aminoskupinou i chráněnou karboxylovou skupinou nebo jde o zbytek obecného vzorce VI nebo VII, tak jak byl definován pro substituent R_1 za b) a R_2' má odpovídající význam.

Odstranění ochranné skupiny R_1' se provádí jakýmkoliv známým způsobem, jímž je možno odstranit ochrannou skupinu z aminoskupiny bez porušení zbytku molekuly.

Jako příklad je možno uvést některý z následujících způsobů:

- v případě, že R_1' znmená trityl, benzhydryl, trichloracetyl, chloracetyl, terc.-butoxykarbonyl, trichloretoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, p-metoxybenzyloxykarbonyl nebo p-nitrobenzyloxykarbonyl, je možno tyto skupiny odstraňovat způsobem, který byl uveden pro odstranění aminoskupiny ve sloučenině obecného vzorce XXIV.

- V případě, že R_1' znmená formyl, 2-chlor-1,1-dimethyletoxykarbonyl, 2-kyeno-1,1-dimethyletoxykarbonyl, 3,5-dimetoxybenzyloxykarbonyl, difenylmetoxykarbonyl, 2-(4-bifenylylisopropoxykarbonyl, vinyloxykarbonyl, allyloxykarbonyl, 8-chinolyloxykarbonyl, o-nitrofenyltioskupinu, p-nitrofenzyltioskupinu a v případě, že je skupina R_1' NH nahrazena dimethylaminometyleniminoskupinou, 3,4-dimetoxybenzylideniminoskupinou nebo 4-nitrobenzylideniminoskupinou, provádí se hydrolyza v kyselém prostředí.

- V případě, že R_1' znmená 2,2,2-trichloretyl nebo 2,2,2-trichlor-1,1-dimethyletoxykarbonyl, působí se zinkem v kyselině octové.

- V případě, že R_1' znmená acetyl, benzoyl, fenyacetetyl, fenoxyacetyl nebo 5-amino adipoyl, postupuje se způsobem, popsaným v belgickém patentovém spisu č. 758 800.

- V případě, že R_1' znmená trimethylsilyletoxykarbonyl, užije se způsobu, který byl popsán v publikaci H. Gerlach, Helv. Chim. Acta 60 (8), 3 039 (1977).

- V případě, že R_1' znmená p-nitrobenzyloxykarbonyl, provádí se hydrogenolyza za přítomnosti palladia.

Sloučeniny obecného vzorce XXXII je možno získat působením kyseliny obecného vzorce XXXIV

R_1^m OH

(XXXIV)

kde

 R_1^m má svrchu uvedený význam,

nebo působením reaktivního derivátu této kyseliny na 7-aminocefalosporin obecného vzorce XXXIII nebo na směs isomerů tohoto produktu s následnou případnou redukcí získaného oxidu a s následujícím případným odstraněním ochranných skupin.

Postup se provádí obdobně jako způsob, který byl popsán svrchu pro získání sloučenin obecného vzorce XXX z produktů obecných vzorců XIV nebo XV nebo způsobem, který byl popsán v US patentu č. 4 065 620.

Redukce oxidu a odstranění ochranných skupin z aminoskupiny a z kyselé skupiny se provádí za podmínek, popsaných svrchu pro získávání sloučenin obecného vzorce XXIV.

I) 3-tiovinylocefalosporin obecného vzorce XX, v nichž R má svrchu uvedený význam s vyjímkou substituentu obecného vzorce XXIc je možno získat působením tiolu obecného vzorce XXXV

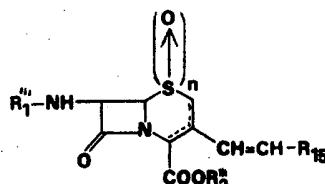
 R -SH

(XXXV)

kde

 R má svrchu uvedený význam,

nebo působením solí tohoto tiolu s alkalickým kovem nebo s kovem alkalických zemin v případě, že R má svrchu uvedený význam jako za alfa) a za beta) s vyjímkou substituentu XXIc, na derivát cefalosporinu nebo na směs isomerů derivátu cefalosporinu obecného vzorce XXXVI



(XXXVI)

kde

n a R_{15} mají svrchu uvedený význam a
 R_1^m má význam R_1^m nebo má význam R_1 , za b) a
 R_2^m má týž význam jako R_2^m nebo R_2

s následnou redukcí získaného sulfoxidu v případě, že $n = 1$ a popřípadě s následným odstraněním ochranných skupin.

V případě, že má být získán výsledný produkt obecného vzorce XX, v němž R znamená formyl nebo acylalkyl, uvede se v reakci tiol obecného vzorce XXXV, v němž R je chráněno formou acetalové skupiny, tak jak bylo uvedeno v obecných vzorcích XXIa a XXIb.

Je zřejmé, že v případě, že zbytek R sloučeniny obecného vzorce XXXV může rušit reakci, je výhodnější tuto skupinu chránit jakýmkoliv známým způsobem, při němž nedochází k po-rušení zbytku molekuly.

V případě, že jde o aminoskupinu nebo alkyleminoskupinu, provádí se ochrana například svrchu uvedeným zbytkem R_6 .

V případě, že jde o karboxylovou skupinu, provádí se ochrana například metoxymetylou skupinou, terc.butylou skupinou, benzhydrylovým zbytkem, p-nitrobenzylou skupinou nebo p-methoxybenzylou skupinou.

V případě, že jde o hydroxylovou skupinu, může být ochrannou skupinou některá z následujících skupin: trityl, tetrahydropyranyl, 2-methoxy-2-propyl nebo v případě, že jde o 2,3-dihydroxypropyl nebo 1,3-dihydroxypropyl, může se ochrana provádět ve formě cyklického acetelu, také vzniká 2,2-dimethyl-4-dioxolanylmetyl nebo 2,2-dimethyl-5-dioxanyl.

Je zřejmé, že v případě, že zbytek R ve sloučenině obecného vzorce XXXV nese hydroxylovou skupinu, sulfoskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu, je výhodné užít sloučeninu obecného vzorce XXXVI, v níž $n = 0$.

Je také zřejmé, že v případě, že ve sloučenině obecného vzorce XXXVI znamená zbytek R_1 zbytek obecného vzorce II, v němž R_5 znamená atom vodíku, je zapotřebí chránit oxim ze podmínek, které byly svrchu uvedeny.

Reakce sloučeniny obecného vzorce XXXV a XXXVI se obvykle provádí za přítomnosti zásady, například pyridinu nebo za přítomnosti terciární organické báze obecného vzorce XXXI. Je například možno užít diisopropylemineu nebo dietylfenylemineu.

V případě, že se užije sůl tiolu obecného vzorce XXXV, není nutno postup provádět za přítomnosti organické báze, tak jak bylo svrchu popsáno.

Postup se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle, například v dimetylformamidu, tetrahydrofurenu nebo acetonitrili nebo ve směsi těchto rozpouštědel.

Je také možno postup provádět za přítomnosti hydrogenuhličitanu alkaličkého kovu v některém ze svrchu uvedených rozpouštědel, popřípadě za přítomnosti vody. Postup se provádí při teplotě -20°C ež teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, teplota se volí podle použitého tiolu. Reakční doba se může pohybovat v rozmezí 5 minut až 48 hodin rovněž v závislosti na použitém tiolu.

Postup je možno provádět v dusíkové atmosféře.

V případě, že má být užit 3-bicyklookten obecného vzorce XXXVI, v němž R_1 znamená zbytek obecného vzorce II, užije se s výhodou produktu, v němž R_2 má odlišný význam od atому vodíku.

Redukce oxidu a odstranění ochranných skupin ne aminoskupině, karboxylové skupině nebo oximové skupině se provádí způsobem, který byl uveden svrchu.

Odstranění ochranných skupin z hydroxylové skupiny se provádí za podmínek, které byly svrchu popsány pro ochranné skupiny na oximu, to znamená působením kyseliny, například kyseliny trifluoroctové, kyseliny mravenčí, popřípadě ve vodném roztoku nebo kyseliny p-toluenulfonové v případě, že jde o tritylový zbytek, tetrahydropyrenylový zbytek, 2,2-dimethyl-4-dioxolanylmetyl nebo 2,2-dimethyl-5-dioxanyl a v případě, že jde o 2-methoxy-2-propyl, provádí se způsob, popsaný v belgickém patentovém spisu č. 875 379.

Odstranění skupin obecného vzorce XXIa nebo XXIb v případě, že má být získán výsledný produkt obecného vzorce XX , v němž R obsahuje formylový zbytek nebo acylalkylový zbytek se provádí

- ze přítomnosti kyseliny sulfonové, například metansulfonové nebo p-toluensulfonové v organickém rozpouštědle, například acetonitrilu nebo acetolu, popřípadě za přítomnosti vody a popřípadě za přítomnosti acetalisovatelného reakčního činidla, například acetonu, glyoxylové kyseliny, benzaldehydu nebo pyrohroznové kyseliny při teplotě 20°C až teplotě varu reakční směsi, nebo

- v případě, že R znamená 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, působí se vodným roztokem kyseliny mravenčí s obsahem alespoň 10 % vody za případné přítomnosti kysličníku křemičitého nebo se provádí transeacetilace za přítomnosti svrchu uvedeného acetalisovatelného reakčního činidla.

Tioly obecného vzorce XXXV , které mohou být také v teutomerální formě je možno získat některým z následujících způsobů podle významu substituentu R:

- v případě, že R znamená 3-pyridyl, provádí se způsob podle publikece H. M. Wuest a E. H. Sakel, J. Am. Chem. Soc., 73, 1 210 (1951),

- v případě, že R znamená 1-oxid-3-pyridyl, provádí se způsob podle publikece B. Blank a další, J. Med. Chem. 17, 1 065 (1974),

- v případě, že R znamená 1-oxid-4-pyridyl, provádí se způsob podle publikece R. A. Y. Jones a další, J. Chem. Soc. 2 937 (1960),

- v případě, že R znamená 3-pyridazinyl, substituovaný alkylovým nebo methoxylovým zbytkem, popřípadě ve formě N-oxidu, postupuje se způsobem, popsaným v belgickém patentovém spisu č. 787 635,

- v případě, že R znamená 3-pyridazinyl, substituovaný aminoskupinou a popřípadě ve formě N-oxidu, provádí se postup, popsaný v belgickém patentovém spisu č. 579 291,

- v případě, že R znamená 3-pyridazinyl, substituovaný acyleminoskupinou a popřípadě ve formě N-oxidu, provádí se způsob podle publikece M. Kumegai a M. Bendo, Nippon Kagaku Zasshi, 84, 995 (1963) nebo T. Horie a T. Ueda, Chem. Pharm. Bull., 11, 114 (1963),

- v případě, že R znamená tetrezolo(4,5-b)-6-pyridazinyl, provádí se způsob podle belgického patentového spisu č. 804 251,

- v případě, že R znamená 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituovaný v poloze 4 nebo 2-alkoxykarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl, substituovaný v poloze 1 zbytkem R' , který se volí ze skupiny:

a) allyl, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný alkoxykskupinou, alkyltioskupinou, fenylovým zbytkem, karbamoylovou skupinou, alkylkarbamoylovou skupinou, dialkylkarbamoylovou skupinou, acylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo 2-tiazolidinylovou skupinou,

b) 2,3-dihydroxypropyl nebo 1,3-dihydroxy-2-propyl, popřípadě chráněný formou cyklického acetalu,

c) alkyl o 2 až 4 atomech uhlíku, substituovaný hydroxyskupinou, karbamoyloxyskupinou, diethylaminoskupinou, alkylsulfinyllovou skupinou, alkylsulfonyllovou skupinou, alkylsulfonyleminoskupinou, sulfamoyleminoskupinou, acyleminoskupinou, popřípadě substituovanou, alkoxykarbonyleminoskupinou, ureidoskupinou, alkylureidoskupinou nebo diethylureidoskupinou,

d) zbytek obecného vzorce XXXa nebo XXXb ,

e) hydroxyiminoalkyl nebo alkoxyiminoalkyl,

uvádí se v reakci alkylloxalátu tiosemikarbazidem obecného vzorce XXXVa



(XXXVa)

kde

R' má svrchu uvedený význam,

za přítomnosti alkoholátu alkalického kovu, například etylátu nebo metylátu sodíku nebo terc. butylátu draselného způsobem, popsaným v publikaci M. Pesson a M. Antoine, Bull. Soc. Chim. Francie (1970) 1590.

Není zapotřebí čistit sloučeninu, která se tímto způsobem získá ani odstraňovat ochranné skupiny, produkt je možno přímo užít pro získání sloučenin obecného vzorce XX .

Tiosemikarbazid obecného vzorce XXXVa je možno získat způsobem, popsaným v publikaci K. A. Janssen a další Acta Chim. Scand., 22, 1 (1968) nebo způsobem podle publikace I. Kazarov a J. Y. Potovskii Doklady Acad. Nauk. SSSR 134, 824 (1966), přičemž v případě, že R' obsahuje aminoskupinu, je nutno tuto skupinu chránit.

Ochrana aminoskupiny a odstranění ochranné skupiny se provádí běžným způsobem, při němž nedochází k porušení zbytku molekuly. Výhodnou skupinou je zejména terc. butoxykarbo-nylová skupina, kterou je možno odstranit hydrolyzou v kyselém prostředí.

- V případě, že R' znamená 1,3,4-triazol-5-yl, substituovaný v poloze 1 alkylovým zbytkem, allylovým zbytkem nebo alkoxyalkylovým zbytkem, alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, který je dále substituován stejně jako za a) s vyjímkou 2-tiazolidinylového zbytku, zbytkem, definovaným za c) nebo alkoxyiminoalkylovým zbytkem, postupuje se způsobem popsaným v publikaci M. Pesson a M. Antoine, Bull. Soc. Chim. Francie 1590 (1970):

- v případě, že R' znamená 1,3,4-triazol-5-yl, substituovaný v poloze 1 2-tiazolidinyln-alkylovým zbytkem nebo hydroxyiminoalkylovým zbytkem, působí se cystaminem nebo hydroxyl-aminem na 1-dialkoxyalkyl-5-merkapto-1,3,4-triazol, který je možno získat ze 4-dialkoxy-alkyltiosemikarbazidu způsobem, popsaným v publikaci M. Kaneoka, J. Pharm. Soc. Japonsko, 75, 1 149 (1955),

- v případě, že R' znamená 1,3,4-triazol-5-yl, substituovaný v poloze 1 2,3-dihydroxy-propylovým zbytkem nebo 1,3-dihydroxy-2-propylovým zbytkem, popřípadě chráněna ve formě cyklického acetalu nebo v případě, že jde o zbytek obecného vzorce XXXa nebo XXXb , provádí se způsob, popsaný v publikaci M. Kaneoka, J. Pharm. Soc. Japonsko, 75, 1 149 (1955).

- V případě, že R' znamená 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituovaný v poloze 4 nebo 2-alkoxykarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl nebo 1,3,4-triazol-5-yl substituovaný v poloze 1 alkylalkylovým zbytkem, popřípadě substituovaným, provádí se acylace 5,6-dioxo-4-hydroxyalkyl-3-merkapto-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazinu, 2-alkoxykarbonyl-1-hydroxyalkyl-5-merkapto-1,3,4-triazolu nebo 1-hydroxyalkyl-5-merkapto-1,3,4-triazolu, v nichž je merkaptoskupina předem chráněna například způsobem podle publikace C. G. Kruse a další, Tet. Lett. 1 725 (1976), jakýkoliv způsobem, kterým je možno podrobit acylaci alkohol bez ovlivnění zbytku molekuly, načež se merkaptoskupina uvolní v kyselém prostředí.

- V případě, že R znamená 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituovaný v poloze 4 nebo 2-alkoxykarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl nebo 1,3,4-triazol-5-yl, substituovaný v poloze 1 aminocalkylovou skupinou nebo alkyleminovou skupinou, uvolní se aminoskupina odpovídajícího produktu, která je chráněna například terc.butoxykarbonylovou skupinou.

- V případě, že R znamená 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituovaný v poloze 4, 2-alkoxykarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl nebo 1,3,4-triazol-5-yl, substituovaný v poloze 1 sulfoaminocalkylovou skupinou, vychází se z odpovídajícího produktu, substituovaného terc.butoxykarbonylaminocalkylovou skupinou a provádí se způsob, popsaný v belgickém patentovém spisu č. 847 237.

- V případě, že R znamená 1,4-diethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl nebo 1-alkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, provádí se způsob, popsaný v belgickém patentovém spisu č. 830 455.

- V případě, že R znamená 2-alkyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl nebo 1-alkyl-3-alkoxykarbonyl-1,2,4-triazol-5-yl, provádí se způsob, popsaný v publikaci M. Pesson a M. Antoine, C. R. Acad. Sci. Ser C, 267, 25, 1 726 (1968).

- V případě, že R znamená 1,2,3-triazol-5-yl, provádí se způsob, popsaný ve francouzském patentovém spisu č. 2 215 942.

- V případě, že R znamená 1,3,4-triazol-5-yl, provádí se způsob podle publikace M. Kaneoka, J. Pharm. Soc. Jap. 75, 1 149 (1955).

- V případě, že R znamená 1,3,4-tiadiazol-5-yl popřípadě substituovaný alkyllovým zbytkem, alkyltioskupinou, alkylsulfonylovou skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou, dialkyleminoskupinou nebo acyleminoskupinou, provádí se způsob podle belgického patentového spisu č. 830 821.

- V případě, že R znamená 1,3,4-tiadiazol-5-yl, substituovaný hydroxysalkylovou skupinou, aminosalkylovou skupinou, alkylaminocalkylovou skupinou nebo diethylaminocalkylovou skupinou, provádí se způsob, popsaný v NSR patentovém spisu č. 2 446 254.

- V případě, že R znamená 1,3,4-tiadiazol-5-yl, substituovaný karboxylalkylovým zbytkem, provádí se způsob popsaný v NSR patentovém spisu č. 1 953 861.

- V případě, že R znamená 1,3,4-tiadiazol-5-yl, substituovaný trifluormetyllovým zbytkem provádí se způsob, popsaný v NSR patentovém spisu č. 2 162 575.

- V případě, že R znamená 1,3,4-tiadiazol-5-yl, substituovaný karboxylkovou skupinou, provádí se způsob, popsaný v japonské zveřejněné přihlášce 77 58666.

- V případě, že R znamená 1,3,4-tiadiazol-5-yl, substituovaný acylaminocalkylovým zbytkem, provádí se způsob podle japonské zveřejněné patentové přihlášky č. 76 80857.

- V případě, že R znamená 1,3,4-tiadiazolo-5-yl substituovaný hydroxysalkyltioskupinou, provádí se způsob, popsaný v publikaci G. Nannini, Arz. Forsch. 27 (2), 343 (1977).

- V případě, že R znamená 1,2,4-tiadiazol-5-yl, substituovaný alkyllovou nebo alkoxylovou skupinou, provádí se způsob popsaný v NSR patentovém spisu č. 2 806 226 nebo způsob podle publikace Chem. Ber. 90, 184 (1957).

- V případě, že R znamená 1,3,4-oxadiazol-5-yl popsaný v definici obecného vzorce XX pod bodem 8a), provádí se způsob podle publikace E. Hoggarth, J., Chem. Soc. 4 811 (1952).

- V případě, že R znamená 2-oxazolyl nebo 4-alkyl-2-oxazolyl, provádí se způsob podle publikece C. Bredsher, J. Org. Chem. 32, 2 079 (1967).

- V případě, že R znamená 5-tetrazolyl, popřípadě substituovaný v poloze 1 alkylovým zbytkem, hydroxyalkylovým zbytkem nebo fenylovým zbytkem, provádí se způsob, popsaný v belgickém patentovém spisu č. 830 821.

- V případě, že R znamená 5-tetrazolyl, substituovaný v poloze 1 alkoxyalkylovým zbytkem, přidává se azid sodíku k alkoxyalkylisotioxygenátu v organickém rozpouštědle, například etanolu a postup se provádí při teplotě varu reskřní směsi pod zpětným chladičem.

Alkoxyalkylisotioxygenát je možno získat způsobem, popsaným v publikaci E. Schmidt a další, Chem. Ber. 73, 286 (1940).

- V případě, že R znamená 5-tetrazolyl, substituovaný v poloze 1 karboxyalkylovým zbytkem, provádí se způsob podle belgického patentového spisu č. 858 112.

- V případě, že R znamená 5-tetrazolyl, substituovaný v poloze 1 sulfoalkylovou skupinou, provádí se způsob podle belgického patentového spisu č. 856 498 nebo způsob podle publikece D. A. Berges a další, J. Het. Chem. 15, 981 (1978).

- V případě, že R znamená 5-tetrazolyl, substituovaný v poloze 1 aminosalkylovým zbytkem, alkyleminoalkylovým zbytkem nebo dialkyleminoalkylovým zbytkem, provádí se způsob, popsaný v NSR patentovém spisu č. 2 738 711.

- V případě, že R znamená 5-tetrazolyl, substituovaný v poloze 1 sulfamoyleminoalkylovým zbytkem nebo sulfoaminosalkylovým zbytkem, provádí se způsob, popsaný v belgickém patentovém spisu č. 856 636.

- V případě, že R znamená 5-tetrazolyl, substituovaný acyleminoalkylovým zbytkem nebo 1,3,4-triazol-5-yl, substituovaný hydroxylovou skupinou, provádí se postup podle US patentového sposu č. 4 117 123.

- V případě, že R znamená 5-tetrazolyl, substituovaný v poloze 1 ureidoalkylovým zbytkem, nebo diethylureidoalkylovým zbytkem, vychází se z odpovídajícího produktu, substituovaného aminosalkylovým zbytkem, jehož merkapto skupina je předem chráněna a působí se isotioxygenátem alkslického kovu, alkylisokyanátem nebo diethylkarbamoylhlogenidem s následným uvolněním merkapto skupiny za podmínek, uvedených v belgickém patentovém spisu č. 847 237.

- V případě, že R znamená 5-tetrazolyl, substituovaný v poloze 1 karboxyalkyleminoalkylovou skupinou, postupuje se způsobem, popsaným v NSR patentovém spisu č. 2 715 597.

- V případě, že R znamená 5-tetrazolyl, substituovaný v poloze 1 2,3-dihydroxypropylovým zbytkem, postupuje se způsobem, popsaným v US patentu č. 4 064 242.

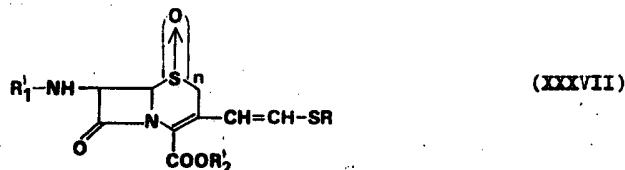
- V případě, že R znamená 5-tetrazolyl, substituovaný v poloze 1 1,3-dihydroxy-2-propylovým zbytkem, působí se azidem sodíku na 2,2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-5-ylisotioxygenát a popřípadě se uvolní hydroxyskupina.

- V případě, že R znamená 5-tetrazolyl, substituovaný v poloze 1 zbytkem obecného vzorce XXIe, tak jak byl definován u vzorce XX v odstavci 9e) nebo obecného vzorce XXIb, nebo zbytku, popsaného v odstavci 9c) u obecného vzorce XX, působí se azidem sodíku na odpovídající isotioxygenát způsobem, popsaným v publikaci R. E. Orth, J. Pharm. Sci. 52, (9), 909 (1963), přičemž je zřejmé, že v případě, že R obsahuje hydroxylovou skupinu

nebo hydroxyiminoalkylovou skupinu, je nutno popřípadě chránit alkohol nebo oxim například zavedením tetrahydropropylenové skupiny.

3-tiovinycefalosporiny obecného vzorce XX, v němž R má svrchu uvedený význam s vyjímkou substituentu obecného vzorce XXXIc je možné získat také následujícím způsobem.

Působí se tiolem obecného vzorce XXXV nebo jeho solí s alkalickým kovem nebo s kovem alkalických zemin na produkt nebo na směs isomerů produktu obecného vzorce XXIV, tak jak by byl definován při výrobě 7-aminocefalosporinu obecného vzorce XXXIII, načež se popřípadě redukuje získaný sulfoxid v případě, že $n = 1$ a popřípadě se odstraní ochranné skupiny ze vzniku sloučeniny obecného vzorce XXXVII



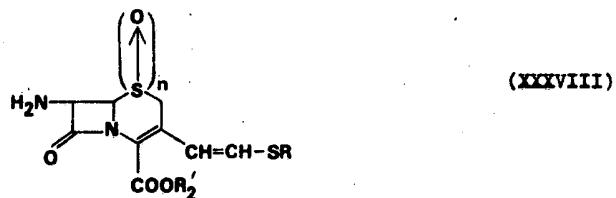
kde

n má svrchu uvedený význam,
 R_1 a R_2' mají význam, uvedený svrchu při výrobě sloučenin obecného vzorce XXXIII a
 R má odpovídající význam.

Reakce se provádí za podmínek, uvedených svrchu při výrobě sloučenin obecného vzorce XX ze sloučenin obecného vzorce XXXVI z tiolu obecného vzorce XXXV.

Je zřejmé, že v případě, že zbytek R tiolu je chráněn svrchu uvedeným způsobem, je možno provést odstranění ochranných skupin rovněž svrchu uvedeným způsobem. Je výhodné zachovat ochranné skupiny až do získání sloučeniny obecného vzorce XX.

Sloučenina obecného vzorce XXXVIII



kde

R , R_2' a n mají svrchu uvedený význam,

je možno získat odstraněním zbytku R_1' ze sloučeniny obecného vzorce XXXVII s případným současným odstraněním ochranných skupin R_1' a R_2' .

Postup se provádí za podmínek, které byly uvedeny svrchu pro výrobu sloučenin obecného vzorce XXXIII.

3-tiovinycefalosporiny obecného vzorce XX, v němž R, R_1^0 a R_2^0 mají svrchu uvedený význam, je možno získat acylečí 7-aminocefalosporinu obecného vzorce XXXVIII působením kyseliny obecného vzorce XXXIX

R_1^0-OH

(XXXIX)

kde

 R_1^0

má svrchu uvedený význam, a případně nese ochranou skupinu v případě, že může rušit reakci,

nebo reaktivním derivátem této kyseliny za podmínek, které byly uvedeny svrchu pro výrobu sloučenin obecného vzorce XIII a následnou reakcí za účelem redukce vzniklého oxida v případě, že $n = 1$ a s následným odstraněním ochranných skupin.

Je zřejmé, že:

- aminoskupiny nebo alkylaminoskupiny, které jsou přítomny ve zbytcích R je nutno chránit a

- karboxylové skupiny, hydroxyskupiny, formylové skupiny nebo acylalkylové skupiny, obsažené ve zbytcích R je možno chránit.

Zavádění a odstraňování ochranných skupin se provádí ze svrchu uvedených podmínek.

Redukce oxida s následným odstraněním ochranných skupin a redukce oxida se rovněž provádí ze svrchu uvedených podmínek.

Je rovněž zřejmé, že v případě, že R obsahuje hydroxyskupinu, sulfouskupinu, sulfonylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu, je výhodné užít sloučeninu obecného vzorce XXXVIII v níž $n = 0$.

(III) β -tiovinylcefalosporiny obecného vzorce IX, v nichž R má svrchu uvedený význam s výjimkou substituentu obecného vzorce XXIc je možno také získat působením tiolesteru obecného vzorce XL

 $R_1^{\prime\prime}-SR$

(XL)

kde

$R_1^{\prime\prime}$ a R má svrchu uvedený význam,

přičemž v případě, že R obsahuje aminoskupinu nebo alkylaminoskupinu, je tato skupina chráněna a v případě, že obsahuje hydroxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu, je tato skupina volná nebo chráněna a v případě, že obsahuje formylovou skupinu nebo acylalkylovou skupinu, je tato skupina chráněna formou acetalu obecného vzorce XXIe nebo XXIb, tiolesterem vzorce XL se působí na aminocefalosporin obecného vzorce XXXIII s následnou redukcí získaného sulfoxidu v případě, že $n = 1$ s následným odstraněním ochranných skupin.

Je rovněž zřejmé, že v případě, že zbytek $R_1^{\prime\prime}$ obsehuje skupiny, které mohou reakci rušit, jsou tyto skupiny předem chráněny. Totéž platí pro oxim v případě, že $R_1^{\prime\prime}$ znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R_5 znamená atom vodíku.

V případě, že R obsahuje hydroxylovou skupinu, sulfouskupinu, sulfonylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu, je výhodné užít sloučeninu obecného vzorce XXXIII, v níž $n = 0$.

Zavádění ochranných skupin a jejich odstranění se provádí ze svrchu uvedených podmínek.

Reakce tioloestru se 7-aminocefalosporinem obecného vzorce XXXIII se obvykle provádí za přítomnosti kyseliny, která váže kyselinu, například organické báze, zvláště pyridinu nebo za přítomnosti terciární organické báze obecného vzorce XXXI, zvláště triethylaminu, N,N-diisopropyl-N-ethylaminu, dietylfenylaminu nebo N-methylmorpholinu.

Reakce se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle, například v amidu jako dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu, v eteru jako tetrahydrofurenu nebo dioxenu, v chlorovaném rozpouštědle, například v chloroformu nebo propylenchloridu, v ketonu, například acetolu nebo v nitrilu, například acetonitrilu nebo ve směsi svrchu uvedených rozpouštědel. Je také možno postup provádět za přítomnosti hydrogenu ličitému alkaličkého kovu při použití svrchu uvedených rozpouštědel, popřípadě za přítomnosti vody.

Postup se provádí při teplotě -20 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Popřípadě je možno postup provádět v dusíkové atmosféře.

Redukce S-oxidu se provádí za svrchu uvedených podmínek.

Tioloestry obecného vzorce XL je možno získat působením kyseliny nebo působením reaktivního derivátu kyseliny obecného vzorce XXXIXe



ne tiol obecného vzorce XXXV nebo na sůl tohoto tiolu s alkaličkým kovem nebo kovem alkaličkých zemin s následným případným odstraněním ochrenných skupin.

V obecném vzorci XXXIXa znamená R_1^{m} zbytek obecného vzorce II, v němž R_5 má odlišný význam od atому vodíku nebo je definován jako R_1 v odstavci za b).

Je zřejmé, že aminoskupiny a alkyleminoskupiny, obsažené v substituentech R_1^{m} nebo R_1 jsou chráněny, hydroxyskupiny nebo -karboxylové skupiny, obsažené v týchž substituentech mohou být chráněny.

Rozumí se, že zbytek R je chráněn ve formě acetalu v případě, že má být získána sloučenina vzorce XX, v níž R obsahuje formylový zbytek.

Postup se provádí za podmínky, které byly svrchu popsány pro výrobu sloučenin obecného vzorce XII ze sloučeniny obecného vzorce XIV.

V případě, že má být získán produkt, v němž R obsahuje karboxylovou skupinu nebo sulfoskupinu, je výhodnější uvést v reakci reaktivní derivát kyseliny obecného vzorce



kde

R_1^{m} má svrchu uvedený význam,

s odpovídajícím tiolem.

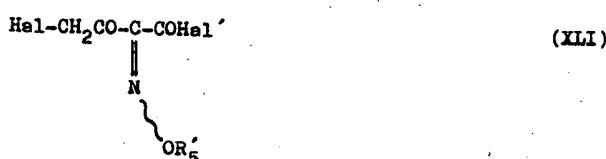
V případě, že má být získán tioloester, v němž R_1^{m} znamená zbytek obecného vzorce II, tak jak byl svrchu definován v případě zbytku R_1^{o} , je možno odstranit terc.-butoxykarboxylovou ochrennou skupinou na aminotiazolu působením bezvodého kyselého prostředí. V tomto případě se výsledný produkt získá buď ve formě soli nebo ve formě solvátu s použitou kyselinou. K tomuto účelu se s výhodou užije kyselina trifluoroctová a postup se provádí při teplotním rozmezí 0 až 20 °C. Tritylovou ochrennou skupinu na oximu je možno odstranit hydrolyzou v kyselém prostředí, například působením bezvodé kyseliny trifluoroctové.

V tomto případě se odstraní tritylové ochrenné skupiny na hydroxylové skupině tiol-estru provádí za podmínek, které byly svrchu uvedeny pro uvolňování oximové skupiny.

Je výhodné postupovat tak, aby docházelo k odstranění ochrenných skupin až po reakci tiolesteru se 7-aminocefalosporinem.

IV) 3-tiovinylocefalosporiny obecného vzorce XX, v němž R_1^0 znamená zbytek obecného vzorce II, tak jak byl svrchu definován s výjimkou zbytku R_5 , který má odlišný význam od vinylové skupiny a s výjimkou substituentu R, který má svrchu uvedený význam s výjimkou substituentu obecného vzorce XXIc mohou být získány následujícím způsobem.

1°) a) Uvede se v reakci halogenid kyseliny obecného vzorce XLI



kde

Hal a Hal' znamenají atom chloru nebo bromu a
 R'_5 znamená alkyl nebo kysinometyl,

se 7-aminocefalosporinem obecného vzorce XXXVIII s případnou následnou redukcí získaného sulfoxidu v případě, že $n = 1$ a s odstraněním ochrenných skupin.

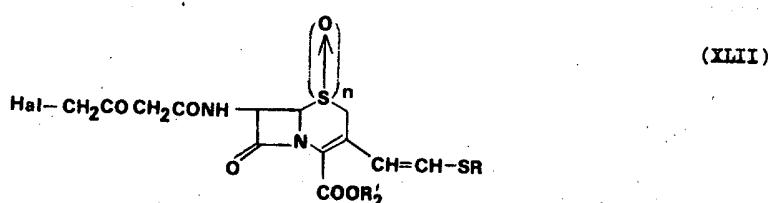
Reakce se obvykle provádí ve směsi vody a organického rozpouštědla, například ve směsi vody a eteru jako tetrahydrofuranu a dioxanu, ve směsi vody a ketonu, například acetonu nebo ve směsi vody a chloroveného rozpouštědla, například chloroformu nebo metylenchloridu za přítomnosti alkalického kondenzačního činidla, například hydrogenuhičitenu alkalického kovu jako hydrogenuhičitenu sodného při teplotě -40 až $+40$ °C.

Je také možno postupovat způsobem, který byl popsán ve francouzském patentovém spisu č. 2 399 418.

Je zřejmé, že v případě, že zbytek R 7-aminocefalosporinu obsahuje sminoskupinu nebo alkylaminoskupinu, je tato skupina chráněna a v případě, že zbytek R obsahuje hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, formylovou skupinu nebo acylalkylovou skupinu, může tato skupina být volná nebo chráněná.

Zavádění a odstraňování ochrenných skupin se provádí za svrchu uvedených podmínek.

b) Podrobí se nitrozaci sloučenina obecného vzorce XLII



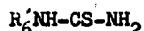
kde

R_2' , Hal a n mají svrchu uvedený význam,

způsobem, který byl popsán ve francouzském patentovém spisu č. 2 399 418 s případnou následnou redukcí sulfoxidu a odstraněním ochranných skupin.

Je zřejmé, že v případě, že zbytek R sloučeniny obecného vzorce XLII obsahuje emino-skupinu, alkylaminoskupinu nebo formylovou skupinu, je tato skupina chráněna v případě, že tento zbytek obsahuje hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinou nebo acylalkylovou skupinu, je tato skupina volná nebo chráněná.

2^o) Tiomočovina obecného vzorce XLIII

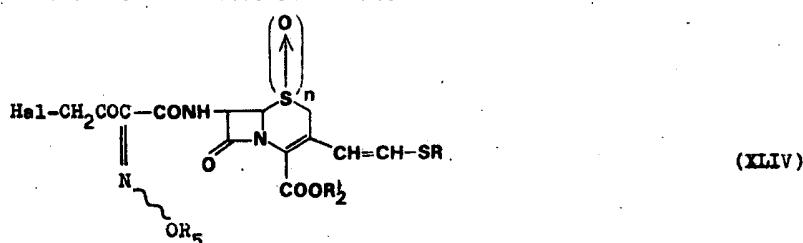


(XLIII)

kde

R_6' má týž význam jako R_6 s výjimkou chloracetylové skupiny nebo trichloracetyllové skupiny nebo znamená atom vodíku,

se uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce XLIV



kde

R_5' , R , R_2' a n mají svrchu uvedený význam a
 Hal znamená atom chloru nebo bromu,

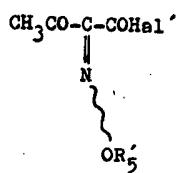
s následnou případnou redukcí sulfoxidu a s odstraněním ochranných skupin. Sloučenina obecného vzorce XLIV se získá svrchu uvedeným způsobem za a) nebo za b).

Postup se obvykle provádí ve vodném prostředí, v organickém rozpouštědle nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla, například v alkoholu jako metanolu nebo etanolu, v ketonu jako acetonu, v chlorovaném rozpouštědle jako chloroform nebo etylchlorid, nitrilu jako acetonitrilu, amidu jako dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu, eteru jako tetrahydrofurenu nebo dioxanu, esteru jako etyleacetátu nebo kyselině octové nebo mravenčí za případné přítomnosti zásady, například hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, uhličitanu, hydrogenuhličitanu alkaličkých kovů, popřípadě solí karboxylových kyselin s alkaličkami kovy, jako jsou mravenčan sodný nebo octan sodný nebo se postup provádí za přítomnosti terciárního eminu, například trietyleminu, trimetyleminu nebo pyridinu při teplotě -30 až 60 °C.

V případě, že má být získán výsledný produkt obecného vzorce XX, v němž R obsahuje formylalkyl nebo acylalkyl, je možno tento zbytek chránit ve formě acetalu, nebo jako zbytek obecného vzorce XXIa nebo XXIb ve svrchu uvedeném významu.

Redukce sulfoxidu a odstranění ochranných skupin se provádí za svrchu uvedených podmínek.

Sloučeniny obecného vzorce XLI je možno získat halogenací sloučenin obecného vzorce XLV



(XLV)

kde

R'_5 a Hal mají svrchu uvedený význam,

jakýmkoliv známým způsobem pro výrobu halogenovaných derivátů, při němž nedochází k porušení zbytku molekuly.

V případě, že má být získán výsledný produkt obecného vzorce XLI, v němž Hal znamená atom bromu, uvádí se v reakci brom za přítomnosti katalyzátoru, například kyselého katalyzátoru jako kyseliny bromvodíkové, kyseliny chlorovodíkové, sulfonových kyselin jako kyseliny metansulfonové, bezvodé kyseliny p-toluensulfonové nebo kyseliny benzen-sulfonové, nebo se užije ozáření ultrafialovým zářením.

V případě, že má být získán výsledný produkt obecného vzorce XLI, v němž Hal znamená atom chloru, uvádí se v reakci chlor za přítomnosti některého ze svrchu uvedených katalyzátorů nebo za přítomnosti sulfurylchloridu.

Halogenace se provádí v organickém rozpouštědle, například v některém z chlorovaných rozpouštědel jako metylenchloridu, chloroformu, tetrachlormetanu, dichloretyltetra-chlormetanu nebo trichloretyltetrachlormetanu nebo v éterech, například etyleteru nebo dioxenu nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě -40°C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce XLV je možno získat z odpovídajících esterů způsobem, popsaným ve francouzském patentovém spisu č. 2 414 508.

Tyto estery je možno získat způsobem, uvedeným v publikaci R. Bucourt a další, Tetrahedron Letters, 34, 2 233 (1978).

Sloučeniny obecného vzorce XLI je možno získat ze 7-aminocefalosporinu obecného vzorce XXXVIII působením sloučeniny obecného vzorce XLVI



(XLVI)

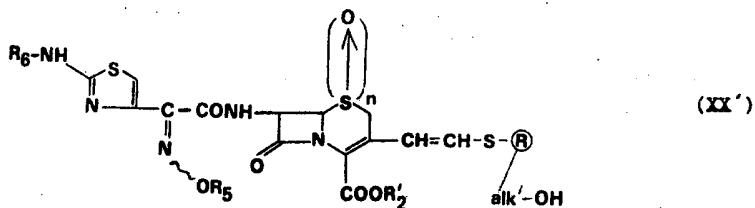
kde

Hal má svrchu uvedený význam,

popřípadě připravené přímo v reakční směsi, postup se provádí za podmínek, které byly uvedeny svrchu pro kondenzaci sloučeniny obecného vzorce XLI se sloučeninou obecného vzorce XXXVIII nebo způsobem, popsaným ve francouzském patentovém spisu č. 2 399 418.

V) 3-tiovinylocefalosporiny obecného vzorce XX, v nichž R znamená 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituovaný v poloze 4 nebo 1,3,4-triazol-5-yl nebo 2-alkoxykarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl substituovaný v poloze 1 alkylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku, substituovaný karbamoyloxyskupinou, nebo acyloxyskupinou, jejíž acylová část je popřípadě dále substituována aminoskupinou, alkyleminoskupinou nebo dialkylemino-skupinou a R'_1 a R'_2 mají svrchu uvedený význam a které jsou funkčními deriváty sloučeniny obecného vzorce XX, v nichž R znamená zbytek vzorce - $(\text{R})\text{-alk'-OH}$, a to 5,6-dioxo-4-hydroxy-

alkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, 1-hydroxyalkyl-1,3,4-triazol-5-yl nebo 2-alkoxykarbonyl-1-hydroxyalkyl-1,3,4-triazol-5-yl s R_1^0 a R_2^0 mají svrchu uvedený význam je možno získat ze sloučenin obecného vzorce XX'



kde

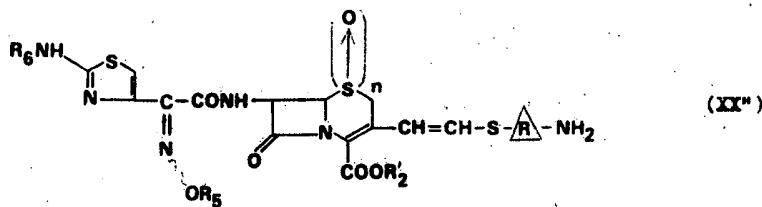
R_5 , R_6 , R' , $\text{alk}'\text{-OH}$ a n mají svrchu uvedený význam,

jakýmkoliv způsobem, kterým je možno získat ester nebo karbamát z alkoholu bez porušení zbytku molekuly s případnou následnou redukcí takto získaného sulfoxidu a s následným odstraněním ochranných skupin.

Esterifikace se provádí při teplotě -50 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, zejména kondenzací anhydridu kyseliny nebo reaktivního derivátu této kyseliny, například halogenidu v inertním organickém rozpouštědle, například eteru, jako tetrahydrofurenu chlorovaném rozpouštědle jako metylenchloridu, popřípadě ve směsi rozpouštědel, za přítomnosti dusíkaté zásady, například pyridinu, 4-dimethylaminopyridinu nebo triethylaminu jako triethylaminu nebo alkalického kondenzačního činidla, například hydrogenuhličitanu sodného s případnou následnou redukcí získaného S-oxidu a s následným odstraněním ochranných skupin svrchu uvedeným způsobem.

Karbamat je možno získat jakýmkoliv způsobem, při němž nedochází k porušení zbytku molekuly. Výhodné je působení chlorsulfonylisokyanátu nebo trichloracetylisokyanátu v inertním organickém rozpouštědle, například v tetrahydrofurenu nebo v acetonitrilu při teplotě -80 až +20 °C s následným odstraněním ochranných skupin.

VI) 3-tiovinycefalosporiny obecného vzorce XX, v nichž R znamená 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituovaný v poloze 4 nebo 1,3,4-triazol-5-yl nebo 2-alkoxykarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl, substituovaný v poloze 1 alkylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku, substituovaným sulfaminoškupinou, alkylsulfaminoškupinou, sulfamoyleminoškupinou, acyleminoškupinou, jejíž acylová část je popřípadě dále substituována hydroxyminoškupinou, aminoškupinou, alkyleminoškupinou nebo dialkylaminoškupinou, dále alkoxykarbonyleminoškupinou, ureidoskupinou, alkytureidoskupinou nebo dialkylureidoskupinou nebo znamená 1,3,4-triazol-5-yl, substituovaný acyleminoškupinou nebo acylaminoškyllovou skupinou nebo 1,3,4-oxadiazol-5-yl, substituovaný acyleminoškupinou nebo acylaminoalkyllovou skupinou nebo 5-tezrazolyl, substituovaný v poloze 1 alkylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku, substituovaným acyleminoškupinou, sulfamoylovou skupinou, sulfaminoškupinou, ureidoskupinou, alkytureidoskupinou nebo dialkylureidoskupinou a R_1^0 a R_2^0 mají svrchu uvedený význam a které jsou funkčními deriváty odpovídajícího eminu je možno získat ze sloučenin obecného vzorce XX"



kde

R_5 , R_6 , R'_2 a n mají svrchu uvedený význam.

-NH₂ znamená 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituovaný v poloze 4, 1,3,4-triazol-5-yl nebo 2-alkoxykarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl, substituovaný v poloze 1, aminosalkylovým zbytkem s alkylovou částí o 2 až 4 atomech uhlíku nebo 1,3,4-tiadiazol-5-yl, substituovaný aminoskupinou nebo aminosalkylovou skupinou nebo 1,3,4-oxadiazol-5-yl, substituovaný aminosalkylovým zbytkem nebo 5-tetrazolyl substituovaný v poloze 1 aminosalkylovým zbytkem s alkylovou částí o 2 až 4 atomech uhlíku.

jakýmkoliž způsobem, jímž je možno vytvořit amidovou skupinu, sulfamidovou skupinu, karbamát nebo močovinu bez porušení zbytku molekuly s následnou případnou redukcí získaného sulfoxidu a s následným odstraněním ochranných skupin.

Je zřejmé, že sloučeniny, které obsahují sulfoskopinu, sulfonylovou skupinu nebo sulfamoylovou skupinu se s výhodou vyrábí ze sloučenin obecného vzorce **XX**, v němž $n = 0$.

V případě, že má být získána sloučenina, v níž zbytek R₁ obsahuje aminoskopinu nebo hydroxylovou skupinu, je zapotřebí chránit tyto zbytky v použitém reakčním činidle. Rovněž v případě, že R₅ znamená atom vodíku, je nutno chránit oxid.

V případě, že má být získána sloučenina obecného vzorce **XX**, v němž R známená alkylsulfonylaminoskupinu, sulfamoylaminoskupinu, acyleminoskupinu, popřípadě substituovanou alkoxykarbonylaminoskupinu nebo dialkylureidoskupinu, provádí se reakce s výhodou působením chlorsulfonylového derivátu, chloridu kyseliny, chloromravenčanu nebo odpovídajícího dialkylkarbamoylchloridu za podmínek, které byly uvedeny svrchu pro reakci chloridu kyseliny obecného vzorce **XV** se 7-aminocefalosporinem obecného vzorce **XIV**.

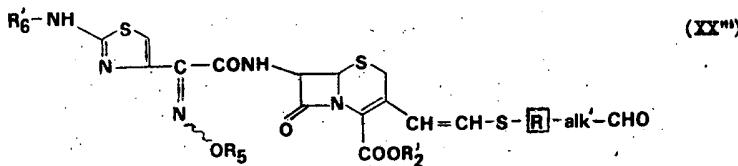
V případě, že má být získán výsledný produkt obecného vzorce XX, v němž R znemána sulfoaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu nebo acylaminoskupinu, popřípadě substituovanou, je možno reakci provádět působením anhydridu odpovídající kyseliny ze podmínek, které byly svrchu popsány pro reakci sloučeniny obecného vzorce XV ve formě anhydridu.

V případě, že má být získán výsledný produkt obecného vzorce XX, v němž R obsahuje acyleminoskupinu, popřípadě substituovanou, je rovněž možno uvést v reakci odpovídající kyselinu za podmínek, které byly svrchu popsány pro použití kyseliny obecného vzorce XV.

V případě, že má být získán výsledný produkt obecného vzorce XX, v němž R obsahuje ureidoskopinu nebo alkylureidoskopinu, uvádí se v reakci tsokyenát alkalického kovu nebo alkylisokyanát s odpovídající sloučeninou obecného vzorce XX" ve směsi vody a organického rozpouštědla nebo v organickém rozpouštěidle, například tetrahydrofuranu při teplotě -20 °C.

Redukce a odstranění ochranných skupin se provádí ze vrchu uvedených podmínek

VII) 3-tiovinylcefalosporiny obecného vzorce **XX**, v němž R znamená 5-6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituovaný v poloze 4 nebo 1,3,4-triazol-5-yl nebo 2-alkoxykarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl, substituovaný v poloze 1, 2-tiazolidinylalkylovým zbytkem, formylovým zbytkem obecného vzorce **XXIc** nebo hydroxyiminoalkylovým zbytkem nebo alkoxyiminoalkylovým zbytkem s alkylovou částí o 1 až 5 atomech uhlíku nebo 5-tetrazolyl, substituovaný v poloze 1 hydroxyiminoalkylovým zbytkem nebo alkoxyiminoalkylovým zbytkem s alkylovou částí o 1 až 5 atomech uhlíku a R₁⁰ a R₂⁰ mají svrchu uvedený význam, které jsou sadičními deriváty sloučenin obecného vzorce **XX**, v němž R znamená heterocyklický zbytek, substituovaný formyloalkylovou slupinou, popřípadě v hydratované formě, je možno získat ze sloučenin obecného vzorce **XX"**.



kde

R_5 a R_2'

mají svrchu uvedený význam,

znamená totéž co R_6 nebo atom vodíku a zbytku

-[R]-alk'-CHO

znamená 5,6-dioxo-4-férmylealkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl,

1-formylealkyl-1,3,4-triazol-5-yl, 2-alkoxykarbonyl-1-formylealkyl,

1,3,4-triazo-5-yl nebo 1-formylealkyl-5-tetrazolyl,

edici cystaminu, alkoholu, hydroxyleaminu nebo alkoxyceminu způsobem, známým pro výrobu edičních derivátů na karbonylové skupině s následným odstraněním ochranných skupin.

Reakce se obvykle provádí v organickém rozpouštědle při teplotě 20 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Organická rozpouštědla se volí podle rozpustnosti reakčních složek. V případě, že se užije sloučení obecného vzorce XXIV, v němž R_6 a R_2' mají odlišný význam od atomu vodíku, užije se s výhodou rozpouštědlo, například tetrahydrofuranu, acetonitrilu, alkoholu nebo ketonu. V případě, že se užije sloučenina obecného vzorce XXIV, v němž R_6 a R_2' značí atomy vodíku, provádí se postup s výhodou v pyridinu, v dimethylsulfoxidu nebo v dimetylformamidu.

V případě, že je zapotřebí získat sloučeninu obecného vzorce XX, v níž R obsahuje substituent obecného vzorce XXIC, uvádí se postup v kyselém prostředí.

VIII) 3-tiovinycefalosporin obecného vzorce XX, v němž R_2^0 znamená zbytek obecného vzorce V, v němž R_9 a R_{10} mají svrchu uvedený význam je možno získat také esterifikací sloučenin obecného vzorce XX, v němž R_2^0 znamená atom vodíku a v němž je aminoskupina předem chráněna jakýmkoliv známým způsobem pro výrobu esteru z kyselin bez porušení zbytku molekuly.

Postup se s výhodou provádí za podmínek, které byly svrchu popsány pro výrobu sloučenin obecného vzorce XII nebo XIII, v nichž R_2 znamená zbytek obecného vzorce V.

Sloučeniny obecných vzorců XXIV, XXXII, XXXIII, XXXVII, XXXVIII, XLII nebo XLIV, v nichž $n = 1$ je možno získat oxidaci odpovídajících sloučenin, v nichž $n = 0$ způsobem, popsaným v DE 2 637 176.

Isomery sloučenin obecných vzorců I, XX, XXII, XXIII, XXIV, XXXII, XXXIII, XXXVI, XXXVII, XXXVIII, XL, XLI, XLII, XLIV nebo XLV je možno od sebe oddělit chromatografií nebo krystalizací.

Nové sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu a sloučeniny obecného vzorce XX je popřípadě možno čistit fyzikálními způsoby, například krystalizací nebo chromatografií.

Cefalosporinové deriváty obecného vzorce XX, tak jak byly definovány v odstavci alfa) a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska mají zajímavé antibakteriální vlastnosti.

In vitro i in vivo jsou účinné proti následujícím grampozitivním a gramnegativním mikroorganismům:

In vitro jsou tyto sloučeniny účinné v koncentraci 0,5 až 15 µg/ml proti kmenům citlivým na penicilin G, a to zejména *Staphylococcus aureus* Smith, v koncentraci 1 až 30 µg/ml proti kmenům, odolným proti penicilinu G, například *Staphylococcus aureus* MB 9, v koncentraci 0,001 až 1 µg/ml proti *Escherichia coli* kmen Monod s v koncentraci 0,06 až 30 µg/ml proti *Klebsiella pneumoniae*. Mimoto některé ze svrchu uvedených sloučenin jsou účinné v koncentraci 0,1 až 30 µg/ml proti *Enterobacter aerogenes*.

In vivo jsou tyto látky účinné proti pokusným infekcím u myší, které byly vyvolány kmenem *Staphylococcus aureus* Smith, citlivým na penicilin G v dávce 0,2 až 15 mg/kg denně při podkožním podání a proti *Escherichia coli* kmen Monod v dávce 0,001 až 10 mg/kg denně při podkožním podání.

DL_{50} pro sloučeniny obecného vzorce XX je 1,5 g/kg, při podkožním podání se u myši snáší i dávky 0,5 g/kg.

Cefalosporinové deriváty obecného vzorce XX, tak jak byly definovány v odstavci beta) jsou antibakteriálními látkami nebo je možné je užít jako meziprodukty pro výrobu dalších antibiotických sloučenin, popsaných zejména v USA patentovém spisu č. 3 065 620.

Zvláště zajímavé jsou sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R_1 má význam, uvedený za a) nebo znamená zbytek obecného vzorce VIII, v němž zbytek R_1NH- je nahrazen cyklickým imidem dikerboxylové kyseliny, tak jak bylo uvedeno za b) a R_2 má odpovídající význam, R_3 a R_4 znamenají alkylové zbytky nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, nesycený heterocyklický zbytek o 5 až 6 atomech, který popřípadě obsahuje další heteroatom ze skupiny dusík, kyslík nebo síra a popřípadě je substituován alkylovým zbytkem.

Z těchto výsledných látek jsou výhodné zvláště ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž

a) R_1 znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R_5 znamená alkylový nebo vinylový zbytek a R_6 znamená tritylový zbytek, dále tritylový zbytek, acylový zbytek obecného vzorce III, v němž R_7 znamená alkylový zbytek, popřípadě substituovaný fenylovým nebo fenoxylovým zbytkem nebo fenyl, dále zbytek obecného vzorce IV, v němž R_8 znamená nesubstituovaný rozvětvený alkyl nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, substituovaný fenylovým nebo nitrofenylovým zbytkem a R_2 znamená pivaloyloxymetyl, benzhydryl nebo p-nitrobenzyl nebo

b) R_1 znamená zbytek obecného vzorce VIII, v němž Ar znamená fenyl a B znamená aminoskupinu, chráněnou alkoxykarbonylovou skupinou, nebo znamená skupina R_1NH -ftalimidovou skupinu a R_2 znamená benzhydryl nebo nitrobenzyl a R_3 a R_4 znamenají alkylové zbytky o 1 až 2 atomech uhlíku nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány morfolinový zbytek.

Zvláště výhodné jsou následující sloučeniny:

2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxycarbonylemino-3-(2-dimyleminovinyl)-8-oxo-5-tie-1-azabicyclo[4.2.0]okten-2, forma E,

2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-dimyleminovinyl)-8-oxo-7-tritylemino-5-tie-1-azabicyclo[4.2.0]-2-okten, forma E,

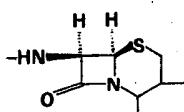
2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-dimyleminovinyl)-8-oxo-7-fenylacetamido-5-tie-1-azabicyclo-[4.2.0]-2-okten, forma E,

2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-3-(2-di-

metyleminoviny1)-8-oxo-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten, isomer syn, forma E.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

V těchto příkladech mají výsledné produkty nomenklaturu, která byla doporučena v Chemical Abstracts. Rozumí se, že všechny výsledné produkty, vyrobené způsobem podle vynálezu mají stereochemie, která je dána parciálním obecným vzorcem



Příklad 1

K roztoku 0,45 terc.butylátu draselného ve 20 ml bezvodého tetrahydrofurenu v atmosféře dusíku za nepřístupu vody se po kepkách přidá v průběhu 1 minuty 0,85 g metylsulfátu N,N,N',N'-tetrametylformamidinu. Reakční směs se míchá 35 minut při teplotě 25 °C a pak se zehřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pek se v průběhu 2 minut přidá roztok 0,96 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metyl-8-oxo-5-tie-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-oktenu ve 20 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu a pek se směs zehřívá 5 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pek se reakční směs vlije do 250 ml etylacetátu. Organický roztok se promyje dvakrát 100 ml destilované vody a dvekrát 100 ml vodného roztoku chloridu sodného, nasyceného na 50 %, načež se vysuší sírenem hořečnatým a zfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří ze sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C, čímž se získá 1,05 g oranžové pěny.

$R_f = 0,29$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50.

Spektrum v infračerveném světle a protonové NMR-spektrum prokázalo, že jde převážně o 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-(2-dimyleminoviny1)-8-oxo-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten formu E.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 430, 3 350, 2 820, 1 765, 1 715, 1 690, 1 615, 1 540, 1 505, 1 495, 1 465, 1 370, 1 240, 940, 745, 600.

Spektrum v infračerveném světle v etanolu $\lambda_{\text{max}} = 390 \text{ nm}$ $\epsilon = 29\ 000$ ($c = 2 \cdot 10^{-5} \text{ M}$).

Hmotové spektrum molekulární vrchol 535, charakteristické fragmenty $m/e = 378$ a 379 (odštěpení beta-laktamu).

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonenci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

1,48 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{CO}-$, 9H),
 2,89 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$, 6H),
 3,17 (AB, $J = 14$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ -cefem, 2H),
 5,02 (d, $J = 4$, H v poloze 6, 1H),
 5,27 (dd, $J = 4$ až 9, H v poloze 7, 1H),
 5,60 (d, $J = 9$, $-\text{OCONH}-$, 1H),
 6,71 (d, $J = 14$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^-$, 1H),
 6,49 (d, $J = 14$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^-$, 1H),
 6,95 (s, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, 1H),

7,2 až 7,5 (masivní, aromatické 10H).

2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-okten je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 188,6 g 7-terc.butoxykarbonylamino-2-karboxy-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve 2 100 ml acetonitrilu se po kapkách přidá v průběhu 45 minut při teplotě 25 až 30 °C roztok 116,5 g difenyldiazometanu v 800 ml acetonitrilu. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě 22 °C a pak se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Odperek se znova rozpustí ve 2 litrech etylacetátu a roztok se promyje 700 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 2 N, 700 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 700 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného.

Roztok se vysuší síranem sodným, přidá se aktivní uhlí a směs se zfiltruje s odpařením dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Odperek se rozpustí při teplotě varu v 600 ml etylacetátu. Přidá se 1 litr cyklohexanu a směs se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se nechá zchladnout. Vzniklé krystaly se oddělí filtrace, promyjí se třikrát 250 ml dietyl eteru a pek se usuší. Tímto způsobem se získá 191 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu jako bílé krystaly o teplotě tání 179 °C. Po koncentraci matečného louhu na 500 ml se získá druhá frakce 32,6 g produktu o teplotě tání 178 °C.

7-terc.butoxykarbonylamino-2-karboxy-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-okten je možno získat následujícím způsobem:

371 g 7-amino-2-karboxy-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu se rozpustí v roztoku 307 g hydrogenuhličitanu sodného ve směsi 2 litrů destilované vody a 2 litrů dioxanu. V průběhu 10 minut se přidá roztok 421 g di-terc.butylkarbonátu v 2 litrech dioxanu. Reakční směs se míchá 48 hodin při teplotě 25 °C. Získaná suspenze se odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 50 °C až na objem 2 litrů, zředí se 1 litrem etylacetátu a 2 litry destilované vody.

Vodná fáze se slije, promyje se 500 ml etylacetátu a okyseli se na pH 2 kyselinou chlorovodíkovou o koncentraci 6 N za přítomnosti 1 500 ml etylacetátu. Vodná fáze se extrahuje dvakrát 1 litrem etylacetátu.

Organické fáze se slije a promyjí se dvakrát 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší se síranem sodným. Po filtrace se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 50 °C. Tímto způsobem se získá 486 g 7-terc.butoxykarbonyl-2-karboxy-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu jako žluté krystaly o teplotě tání 190 °C za rozkladu.

Příklad 2

Rozpustí se 90,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve 400 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu. Získaný roztok se zahřeje na 80 °C v dusíkové atmosféře. Pak se rychle přidá roztok 36,1 g bis-dimyleamino-terc.butoxymetanu v 60 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu, předechněného na 80 °C. Reakční směs se udržuje na teplotu 80 °C po dobu 5 minut a pak se vlije do 3 litrů etylacetátu. Po přidání 1 litru destilované vody se organická fáze slije, promyje se čtyřikrát 1 litrem destilované vody, vysuší se síranem sodným a zfiltruje za přítomnosti aktivního uhlí. Pak se směs odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C, čímž se získá 10 g produktu, který je totožný s produktem z příkladu 1 a má formu oranžové pěny.

$R_f = 0,29$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cykooctanu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50.

Příklad 3

K roztoku 0,48 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metylen-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve 25 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu se přidá 0,38 g bis-dimethylamino-terc.butoxymetenu a reakční směs se udržuje na teplotu 25 °C za sníženého tlaku 5,4 kPa po dobu 15 minut. Pak se směs zředí 200 ml etylacetátu a promyje se třikrát 300 ml nesyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se slije, vysuší se síranem hořčnatým, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá 0,41 g produktu, který je totožný s produktem z příkladu 1 a má formu oranžové pěny.

2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metylen-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-oktan je možno získat následujícím způsobem:

21,3 g 2-karboxy-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metylen-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-oktenu se esterifikuje působením 11,2 g difenyldiazometanu způsobem podle příkladu 1. Tímto způsobem se získá 18,35 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metylen-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-oktenu jako bílé krystaly o teplotě tání 135 až 137 °C po překrystalování z etylacetátu.

7-terc.butoxykarbonylamino-2-karboxy-3-metylen-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-okten je možno získat elektrochemickou redukcí 10 g 3-acetoxymetyl-7-terc.butoxykarbonylamino-2-karboxy-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu způsobem, popsaným v japonském patentovém spisu č. 20 901/71. Tímto způsobem se získá 6 g 7-terc.butoxykarbonylamino-2-karboxy-3-metylen-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-oktenu jako běžová pěna o teplotě tání 180 °C ze rozkladu po překrystalování z acetonitrilu.

3-acetoxymetyl-7-terc.butoxykarbonylamino-2-karboxy-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten je možno získat z 13,1 g 3-acetoxymetyl-7-amino-2-karboxy-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu způsobem podle příkladu 1. Získá se 11,8 g 3-acetoxymetyl-7-terc.butoxykarbonylamino-2-karboxy-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu jako krémově zbarvená pěna.

$R_f = 0,54$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi etylacetátu, acetonu, vody a kyseliny octové v objemovém poměru 60:20:2:2.

Příklad 4

Roztok 1,0 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-3-oktenu ve 100 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu se zahřívá na teplotu 80 °C v dusíkové atmosféře. Pak se rychle přidá 0,86 ml bis-dimethylamino-terc.butoxymetenu. Reakční směs se udržuje na teplotě 80 °C po dobu 5 minut a pak se vlije do 50 ml etylacetátu. Po přidání 25 ml destilované vody se organická fáze slije, promyje se čtyřikrát 25 ml destilované vody, vysuší se síranem hořčnatým a zfiltruje. Pak se směs odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C, čímž se získá 1,10 g oranžové pěny, jejíž spektrum v infračerveném světle a protonové NMR-spektrum prokazuje, že jde o 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten, forma E.

2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-3-okten je možno získat esterifikací 3,2 g 7-terc.butoxykarbonylamino-2-karboxy-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-3-oktenu působením 2,1 g difenyldiazometanu způsobem podle příkladu 1. Po překrystalování ze směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 90:10 se tímto způsobem získá 2,3 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-3-oktenu jako bílé krystaly o teplotě tání 161 °C.

7-terc.butoxykarbonylamino-2-karboxy-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-3-octen je možno získat přeměnou 8,28 g 7-terc.butoxykarbonylamino-2-metoxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu způsobem podle publikace R. B. Morin a delší, J. Amer. Chem. Soc., 91 (6), 1 401 (1969). Získá se 5,4 g 7-terc.butoxykarbonyl-amino-2-karboxy-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-3-oktenu.

Teplota tání je 200 °C za řezkolu po překrystalování z etylacetátu.

R_f = 0,59 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi etylacetátu, acetonu, vody a kyseliny mravenčí v objemovém poměru 60:20:1:1.

7-terc.butoxykarbonylamino-2-metoxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten je možno získat esterifikací 16,7 g 7-terc.butoxykarbonylamino-2-karboxy-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, popsaného v příkladu 1 esterovým roztokem diazometanu způsobem podle publikace R. B. Morin a delší, J. Amer. Chem. Soc., 91 (6), 1 401 (1969). Tímto způsobem se získá 13,6 g 7-terc.butoxykarbonylamino-2-metoxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 148 °C.

R_f = 0,45 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 60:40.

Příklad 5

Roztok 4,8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve směsi 25 ml tetrahydrofuranu a 25 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se zahřívá na teplotu 80 °C v dusíkové atmosféře. Pak se rychle přidá 3,1 ml bis-dimethylamino-terc.butoxymetanu. Reakční směs se udržuje 10 minut na teplotě 80 °C a pak se vlije do 400 ml etylacetátu. Po přidání 100 ml destilované vody se organická fáze slije, promyje se třikrát 100 ml destilované vody a pak 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, načež se vysuší sírenem hořčnatým. Etylacetát se odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C, čímž se získá 5,35 g produktu, který je totožný s produktem z příkladu 1 a má formu oranžové pěny.

Příklad 6

Rozpustí se 4,8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu v 50 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu a roztok se zahřívá v bezvodé dusíkové atmosféře na teplotu 80 °C. Pak se přidá roztok 2,92 g bis-dimethylaminoetoxymetanu v 10 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu. Teplota reakční směsi se upraví na 80 °C a na této hodnotě se udržuje po dobu 40 minut. Pak se reakční směs zředí 200 ml etylacetátu a promyje se třikrát 100 ml destilované vody a pak 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se slije, vysuší se sírenem hořčnatým, zfiltruje a odpaří dosud za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá 5,15 g produktu, který je totožný s produktem z příkladu 1 a má formu oranžové pěny.

Příklad 7

K roztoku 2,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve 12 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se v bezvodé dusíkové atmosféře přidá při teplotě 25 °C roztok dimetoxydimethylaminometanu ve 12 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu. Reakční směs se zahřívá 3 hodiny a 20 minut na teplotu 80 °C a pak se vlije do směsi 150 ml etylacetátu a 150 ml destilované vody. Vodná fáze se slije a extrahuje 100 ml etylacetátu. Organické roztoky se slijí a promyjí dvakrát 100 ml destilované vody, vysuší se sírenem hořčnatým a zfiltruji. Rozpouštědlo se odpaří za

sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C, čímž se získá 2,7 g špinavé šedé pěny. Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 60:40 a pektrum v infračerveném světle prokazují, že jde o 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-okten, formu E.

Příklad 8

Na 1,7 g 7-terc.butoxykarbonylamino-2-methoxykarbonyl-3-methyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-okten popsaný v příkladu 4 se působí 1,74 g bis-dimethylamino-terc.butoxymetenu v 15 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu způsobem podle příkladu 2, čímž se získá 1,7 g oranžové pěny. Spektrum v infračerveném světle a NMR-spektrum prokazuje, že jde převážně o 7-terc.butoxykarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-2-methoxykarbonyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-okten, forma E.

Spektrum v infračerveném světle v chloroformu má charakteristické pásy při cm^{-1} :

2 800, 1 760, 1 710, 1 690, 1 610.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci, signály charakteristické pro izomer E 2-bicyklooctenu (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

1,49 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$),
2,96 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$),
3,76 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$),
6,57 (d, J = 14, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^<$),
6,87 (d, J = 14, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^<$).

Příklad 9

Postupuje se způsobem podle příkladu 2 avšak vychází se z roztoku 1 g 7-terc.butoxykarbonylamino-3-methyl-8-oxo-2-pivaloyloxymetoxykarbonyl-5-tia-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-oktenu v 10 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu a 0,8 g bis-dimethylamino-terc.butoxymetenu. Tímto způsobem se získá 0,75 g surového produktu ve formě hnědé pěny, spektrum v infračerveném světle a NMR-spektrum prokazují, že jde převážně o 7-terc.butoxykarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-2-pivaloyloxymetoxykarbonyl-5-tia-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-okten jako směs forem Z a E.

$R_f = 0,36$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50.

Spektrum v infračerveném světle v chloroformu má charakteristické pásy při cm^{-1} :

2 810, 1 770, 1 760, 1 720, 1 705, 1 615.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,0 (s široký, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$), isomery Z a E,
3,14 až 3,35 (AB, J = 14, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{cefem}$, isomer E),
5,06 (d, J = 4, H v poloze 6, isomer E),
5,13 (d, J = 4, H v poloze 6, isomer Z),
5,25 až 5,4 (masivní, H v poloze 7 a $-\text{CONH}-$, isomer Z a E),
5,7 až 6,0 (2 AB, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$, isomer Z a E),
6,52 (d, J = 14, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^<$, isomer E),
6,92 (d, J = 14, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^<$, isomer E),
6,24 (d, J = 6,5, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^<$, isomer Z),

6,72 (d, $J = 6,5$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^<$, isomer Z).

7-terc.butoxykarbonylamino-3-metyl-8-oxo-2-pivaloyloxymetoxykarbonyl-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten je možno získat způsobem podle příkledu 1. Vychází se z 6,9 g tosylátu 7-amino-3-metyl-8-oxo-2-pivaloyloxymetoxykarbonyl-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, čímž se získá 4,6 g 7-terc.butoxykarbonylamino-3-metyl-8-oxo-2-pivaloyloxymetoxykarbonyl-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, který má formu olejovité kapaliny pomalu krystalizující na krystaly o teplotě tání 97 °C.

Tosylát 7-amino-3-metyl-8-oxo-2-pivaloyloxymetoxykarbonyl-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten je možno získat způsobem podle publikace M. Ogura a další, Chem. Pharm. Bull., 26 (6), 1 688 (1978).

Příklad 10

1,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-7-ftalimido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu se zpracovává v dusíkové atmosféře působením 0,71 g dimethoxydimethylaminometanu ve 13 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu způsobem podle příkledu 7. Tímto způsobem se získá 1,6 g surového produktu, který sestává převážně z 2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-ftalimido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu forme E jako oranžová pěna.

$R_f = 0,42$ při chromatografii na tenké vrstvě silikonu při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50. Výchozí produkt má $R_f 0,70$.

Spektrum v infračerveném světle v chloroformu má charakteristické pásy při cm^{-1} :
2 820, 1 785, 1 775, 1 730, 1 615, 1 390, 695, 620, 605.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (60 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,9 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$),
3,52 (AB, $J = 14$, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ cefem),
5,26 (d, $J = 5$, 1H, H v poloze 6),
6,8 (d, $J = 8$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^<$),
6,98 (s, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}-\text{O}$),
7,2 až 7,8 (masivní, 11H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}-$ + $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^<$),
7,8 až 8 (masivní, 4H, aromatické, ftalimidoskupina).

2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-7-ftalimido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten je možno získat způsobem podle japonského patentového spisu č. 72 22829.

Příklad 11

1,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-7-ftalimido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu se zpracovává působením 1,2 g bis-dimethylamino-terc.butoxymetanu ve 13 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu způsobem podle příkledu 2. Tímto způsobem se získá 1,6 g surového produktu, jehož vlastnosti jsou totožné s vlastnostmi produktu z příkledu 10, produkt má formu oranžové pěny.

Příklad 12

Roztok 6,14 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-(D-alfa-terc.butoxykarbonylaminofenylacetamido)-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu v 90 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu o teplotě 80 °C se zpracovává v dusíkové atmosféře působením 3,49 g bis-dimethylamino-terc.butoxymetanu ve 30 ml N,N-dimethylacetamidu.

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2, čímž se získá 6,27 g hnědé pěny, sestávající v podstatě z 2-benzhydryloxykarbonyl-7-(D-alfa-terc.butoxykarbonyleminofenylacetamido)-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, formy E.

$R_f = 0,33$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 420, 3 310, 2 800, 1 760, 1 710, 1 690, 1 610.

2-benzhydryloxykarbonyl-7-(D-alfa-terc.butoxykarbonyleminofenylacetamido)-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten je možno získat způsobem podle NSR patentového spisu č. 2 333 256.

Příklad 13

Roztok 6,13 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-(D-alfa-terc.butoxykarbonyleminofenylacetamido)-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu v 50 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu se zahřívá na teplotu 80 °C v bezvodé dusíkové atmosféře. Pak se rychle přidá roztok 2,92 g bis-dimethylaminoetoxymetanu v 5 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu. Reakční směs se udržuje na teplotě 80 °C po dobu 38 minut a pak se zředí 200 ml etylacetátu a 100 ml destilované vody. Organické fáze se slije, promyje se dvakrát 100 ml destilované vody a 150 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zfiltruje. Etylacetát se odpáří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá 6 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-(D-alfa-terc.butoxykarbonyleminofenylacetamido)-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, formy E, jejíž vlastnosti jsou totožné s vlastnostmi produktu z příkladu 12.

Příklad 14

Postupuje se způsobem podle příkladu 3, avšak vychází se z 1,83 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-(D-alfa-terc.butoxykarbonyleminofenylacetamido)-3-metylen-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-oktenu, čímž se získá 1,84 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-7-(D-alfa-terc.butoxykarbonyleminofenylacetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, formy E jako oranžová pěna, jejíž vlastnosti jsou totožné s vlastnostmi z produktu z příkladu 12.

2-benzhydryloxykarbonyl-7-(D-alfa-terc.butoxykarbonyleminofenylacetamido)-3-metylen-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-oktan je možno získat způsobem podle publikace R. Scartazzini a další, Helv. Chim. Acta, 57, 1 919 (1974).

Příklad 15

Roztok 17 g 3-metyl-2-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-8-oxo-7-fenoxyacetamido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve 100 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu se zahřívá na teplotu 80 °C v bezvodé dusíkové atmosféře a pak se působí 10,8 ml bis-dimethylamino-terc.butoxy-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-oktenu 1 minutu při teplotě 80 °C. Reakční směs se pak zředí 400 ml etylacetátu a 250 ml destilované vody. Organická fáze se slije, promyje se dvakrát 250 ml destilované vody a pak 250 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se a zfiltruje. Rozpouštědlo se odparí za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C, odperek se znova rozpustí v 50 ml metylenchloridu a roztok se po kepkách přidá k 1 600 ml isopropyloxidu. Vzniklá sraženina se oddělí filtrace za odsávání, promyje se čtyřikrát 100 ml isopropyloxidu a usuší se za sníženého tlaku 1,3 kPa při teplotě 25 °C. Tímto způsobem se získá 8,6 g okrového prášku. Spektrum v infračerveném světle a NMR-spektrum prokazuje, že jde v podstatě o 3-(2-dimethylaminovinyl)-2-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-8-oxo-7-fenoxyacetamido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten formy E.

$R_f = 0,3$ při chromatografii na tenké vrstvě při použití směsi cyklohexanu a etyleacetátu v objemovém poměru 40:60.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,97 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
 3,23 (AB, $J = 15$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,62 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CO}-$),
 5,15 (d, $J = 4,5$, 1H, H v poloze 6),
 5,31 (AB, $J = 14$, 2H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$),
 5,46 (dd, $J = 4,5$ až 10, 1H, H v poloze 7),
 6,55 až 6,9 (2d, $J = 14$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^<$),
 6,97 (d, 2H v ortho poloze $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$),
 7,03 (t, 1H, para $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$),
 7,3 (t, 2H, meta $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$),
 7,6 až 8,2 (2d, 2 x 2H, $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$).

3-metyl-2-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-8-oxo-7-fenoxyacetamido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten je možno získat způsobem popsaným v publikaci E. H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press New-York and London (1972) str., 670.

Příklad 16

Roztok 5,8 g 3-metyl-2-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-8-oxo-7-fenoxyacetamido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu v 50 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se zahřívá na teplotu 80 °C v bezvodé dusíkové atmosféře. Pak se přidá roztok 2,8 g dimetoxymethylaminometenu ve 20 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu a teplota se udržuje na 80 °C ještě 2 hodiny. Pak se přidá 5 ml triethylaminu a směs se míchá ještě 30 minut při teplotě 80 °C a pak se vlije do 300 ml etyleacetátu. Organický roztok se promyje čtyřikrát 300 ml vodného roztoku chloridu sodného, nasyceného na 50 %, vysuší se sírenem hořčatým za přítomnosti aktivního uhlí a pak se zfiltruje. Odpařením rozpouštědla ze sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C se získá 6,05 g pravého produktu.

Roztok 5 g tohoto produktu ve 25 ml metylenchloridu se po kepkách přidá k 800 ml isopropyloxidu. Vyšrážený produkt se oddělí filtrace za odsvávání, promyje se dvakrát 100 ml isopropyloxidu a vysuší v exsikátoru za sníženého tlaku 1,3 kPa při teplotě 25 °C. Získá se 3,7 g produktu ve formě okrového prášku. NMR-spektrum a spektrum v infračerveném světle prokazují, že jde o směs izomerů. Produkt se chromatografuje na 400 g silikagelu o průměru zrn 0,04 až 0,063 mm při průměru sloupce 6 cm a výšce 30 cm, tlak dusíku 40 kPa, čímž se získá čistý vzorek 3-(2-dimethylaminovinyl)-2-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-8-oxo-7-fenoxyacetamido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu formy E.

$R_f = 0,26$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexanu a etyleacetátu v objemovém poměru 50:50.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

2 820, 1 770, 1 690, 1 610, 1 520, 1 345, 1 240.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,97 (s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 6H),
 3,23 (AB, $J = 15$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{cefem}$, 2H),
 4,62 (s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-\text{CH}_2\text{CO}-$, 2H),

5,15 (d, J = 4,5, H v poloze 6, 1H),
 5,31 (AB, J = 14, p.NO₂C₆H₄CHOCO-, 2H),
 5,46 (dd, J = 4,5 až 10, H v poloze 7, 1H),
 6,55 až 6,9 (2d, J = 14, 2H, etylenová skupina v poloze trans, 2H),
 6,97 (d, ortho, 2H),
 7,03 (t, para, 1H),
 7,30 (d, meta, 2H), C₆H₅-O-,
 7,5 až 7,7 (m, 3H, -CONH- a aromatické v poloze meta skupiny NO₂),
 8,2 (d, 2H, aromatické v poloze ortho skupiny NO₂).

Hmotové spektrum (hlavní vrcholy):

molekulární vrchol M = 538

m/e = 348 a 347 (fragmentace beta-laktamu)

m/e = 493 [ztráta -N(CH₃)₂]

m/e = 403 [ztráta C₆H₅O-CH₂-CO] → m/e = 359 [ztráta -N(CH₃)₂]

Příklad 17

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 15, avšak vychází se z 2,44 g 3-metyl-2-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-8-oxo-7-fenoxyacetamido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu a 2,31 g dimetyleminodineopenoxyloxymetanu, čímž se získá okrově zbarvená látka v množství 1,05 g, vlastnosti této látky jsou totožné s vlastnostmi produktu z příkladu 15.

Příklad 18

Roztok 9,2 g 3-metyl-8-oxo-7-fenoxyacetamido-2-pivaloyloxymetoxykarbonyl-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve 100 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se v dusíkové atmosféře zahřívá na teplotu 80 °C. Pek se rychle přidá 6,2 ml bis-dimetylemino-terc.butoxymetanu a reakční směs se udržuje 5 minut na teplotě 80 °C a pak se zředí 400 ml etylacetátu a 100 ml destilované vody. Organická fáze se slije a postupně se promyje třikrát 100 ml destilované vody a 150 ml nesyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a pak se zfiltruje. Rozpuštědlo se odpeří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C, čímž se získá 5,5 g hnědé pěny. Tento produkt se smísí se 75 ml směsi cyklohexenu a etylacetátu v objemovém poměru 45:55 a chromatografuje se pomocí 4 litrů tohoto rozpouštědla na silikagelu o průměru zrn 0,04 až 0,63 mm při výšce sloupce 30 cm a průměru 5 cm pod tlakem dusíku 40 kPa.

Odebírají se frakce po 125 ml. Frakce 15 a 16 se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá 0,45 g 3-(2-dimetyleminovinyl)-8-oxo-7-fenoxyacetamido-2-pivaloyloxymetoxykarbonyl-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E.

Rf = 0,23 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr₃) má charakteristické pásy při cm⁻¹:

2 820, 1 760, 1 740, 1 695, 1 610.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl₃, δ v ppm, J v Hz):

1,21 (s, (CH₃)₃C-CO-, 9H),
 3,00 (s, (CH₃)₂N-, 6H),
 3,22 až 3,30 (AB, J = 14, -S-CH₂-cefem, 2H),
 4,55 (AB, J = 14, C₆H₅O-CH₂-CO-, 2H),
 5,09 (d, J = 4, H v poloze 6, 1H),

5,36 (dd, J = 9 až 4, H v poloze 7, 1H),
 5,71 až 6,00 (AB, J = 6, -CO₂CH₂OC-, 2H),
 ||
 O

6,92 (d, J = 9, aromatické v poloze ortho, 2H),
 7,01 (t, J = 9, aromatické v poloze para, 1H),
 7,29 (d, J = 9, aromatické v poloze meta, 2H),
 7,77 (d, J = 9, -CONH-, 1H).

3-metyl-8-oxo-7-fenoxyacetemido-2-pivaloyloxymetoxykarbonyl-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten je možno získat způsobem, popsaným v NSR patentovém spisu č. 1 951 012.

Příklad 19

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 7, avšak vychází se z 10 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-7-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve 100 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu, působí se 4,8 ml dimethoxydimethylamino-metenu, čímž se získá 10 g surového produktu, který v podstatě sestává z 2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-7-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E.

Rf = 0,27 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexenu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50.

Spektrum v infračerveném světle (CHCl₃) má charakteristické pásy při cm⁻¹:

2 800, 1 770, 1 730, 1 615, 1 525, 1 350.

2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-7-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten je možno získat následujícím způsobem:

50 g 7-ADCA se acyluje působením 50 g paranitrobenzylchloromravenčanu způsobem, který je obecně popsán v publikaci E. H. Flynn (Cephalosporins and Penicillins str. 664), čímž se získá 62,2 g 2-karboxy-3-metyl-7-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu v surovém stavu jako žluté krystaly.

38,5 g této kyseliny se esterifikuje způsobem podle příkladu 1, čímž se získá 36 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-7-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu.

Rf = 0,72 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexenu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50.

Příklad 20

K roztoku 24 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-benzoylamino-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve 100 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se přidá v bezvodé dusíkové atmosféře 10 g bis-dimethylamino-terc.butoxymetenu. Reakční směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 23 hodin a pak se vlije do směsi 300 ml etylacetátu a 700 ml nasyčeného vodného roztoku chloridu sodného. Vodná fáze se slije a extahuje 250 ml etylacetátu. Organické fáze se slijí, promyjí se 250 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 N, 500 ml destilované vody a 300 ml nasyčeného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem hořčatým za přítomnosti uhlí a pek se zfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Odparek se rozpustí ve 200 ml metylenchloridu a fixuje se na 50 g oxidu křemičitého. Získaný prášek se uloží na vrchol sloupce o výšce 60 cm a průměru 5 cm s obsahem 415 g silikagelu ve směsi cyklohexenu a etylacetátu v objemovém poměru 95:5.

Sloupec se vymývá 5 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 95:5, 5 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 90:10, 5 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 80:20, 7,5 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 70:30 k odstranění nečistot, pak se sloupec vymývá 8 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 60:40, tato frakce se odpaří dosud. Tímto způsobem se získá 10,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-benzoylemino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E jako pevná žlutá látka.

$R_f = 0,24$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50.

Spektrum v infračerveném světle v chloroformu má charakteristické pásy při cm^{-1} :

2 800, 1 760, 1 740, 1 660, 1 605.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonenci (60 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,85 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$),
5,1 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
5,65 (dd, $J = 9$ až 4, 1H, H v poloze 7),
6,8 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
7,05 až 8,2 (masivní, aromatické a $-\text{CONH}$).

Spektrum v ultrafialovém světle ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $c = 1,9 \cdot 10^{-5}$ M, $\lambda = 1 \text{ cm}$)

$\lambda_{\text{max}} = 392 \text{ nm}$ $E = 16\ 000$.

2-benzhydryloxykarbonyl-7-benzoylemino-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten je možno získat způsobem, popsaným v polských patentových spisech č. 86 945 a 86 946.

Příklad 21

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak $\text{N},\text{N},\text{N}',\text{N}'\text{-tetrametylformamidiummethylsulfát}$ se nahradí 1 g $\text{N},\text{N}\text{-dimethylmorpholiniummethyleneimoniummethylsulfát}$, čímž se při použití 0,96 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxycarbonylamino-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, získá 1,1 g oranžové pěny. Tento surový produkt v podstatě sestává z 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxycarbonylamino-3-(2-morpholinovinyl)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E.

$R_f = 0,43$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50.

Příklad 22

Roztok 8,06 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-acetamido-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru ve 160 ml bezvodého $\text{N},\text{N}\text{-dimethylformamidu}$ se zahřeje na teplotu 80 °C. Přidá se 2,26 g bis-dimethylamino-terc.butoxymetanu a směs se udržuje ještě 5 minut na teplotě 80 °C. Pak se reakční směs zředí 645 ml ledového etylacetátu a promyje se čtyřikrát 250 ml destilované vody a pak 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický roztok se vysuší síranem hořčnatým a zfiltruje. Odpařením dosud za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C se tímto způsobem získá 8,1 g hnědé pěny, jejíž spektrum v infračerveném světle a NMR spektrum prokazuje, že jde v podstatě o syn-isomer, formu E 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten.

$R_f = 0,18$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexenu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50.

Spektrum v infračerveném světle (roztok v CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

1 765 cm^{-1} karbonyl-beta-laktemu,
1 610 cm^{-1} dvojná vazba enaminu.

Spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,87 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$),
2,98 až 3,15 (AB, J = 14, 2H, -S-CH₂-cefem),
4,08 (s, 3H, =NOCH₃),
5,12 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
5,21 (dd, J = 4 až 8, 1H, H v poloze 7),
6,42 až 6,54 (AB, J = 14, 2H, H vinylové skupiny v poloze trans),
6,83 (s, 1H, H tiazolového kruhu),
6,94 (s, 1H, -COOCH(C₆H₅)₂),
7,01 (s široký, 1H, (C₆H₅)₂CNH-),
7,10 až 7,50 (15H aromatické),
7,63 (d, J = 8, 1H, -CONH-).

2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-acetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten ve formě syn-isomeru je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 3,15 g 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve 31,5 ml metylenchloridu se nejednou přidá roztok 7,2 g anhydridu kyseliny 2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminooctové ve formě syn-isomeru ve 22,5 ml metylenchloridu. Teplota stoupne z 8 na 14 °C. Směs se míchá hodinu a 15 minut, teplota stoupne na 20 °C, pak se směs promyje 10 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,5 N, 10 ml destilované vody, 20 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Nerozpustný podíl se oddělí filtrace, organická fáze se promyje dvakrát 20 ml destilované vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří desucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Odperek se chromatografiuje na sloupci o průměru 3 cm a výšce 33 cm s obsahem 125 g silikagelu, sloupec se promývá směsí cyklohexenu a etylacetátu, a to 1,2 litry směsi v objemovém poměru 20:80 a 1 litrem směsi v objemovém poměru 40:60 a odebírají se frakce po 50 ml. Frakce 31 až 44 se odpaří dosucha, čímž se získá 2,8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru jako bledě žlutá pevná látka.

7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten je možno získat způsobem, popsaným v nizozemském patentovém spisu č. 73 03263.

Příklad 23

K roztoku 2,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-7-[2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru ve 40 ml dimetylformamidu se přidá při teplotě 80 °C v dusíkové atmosféře 0,7 ml terc.-butoxybis-dimetylaminometanu, směs se míchá 10 minut při teplotě 80 °C a pak se vlije do směsi 250 ml etylacetátu a 250 ml ledové vody. Po slití se směs promyje třikrát 150 ml vody a 150 ml vody, nasycené chloridem sodným, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha při tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá 2,5 g hnědé pěny, která v podstatě sestává z 2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-dimyleminovinyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E.

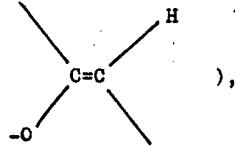
Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

1 770, 1 670, 1 635, 1 610, 1 530, 1 495, 1 450, 1 000, 945, 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

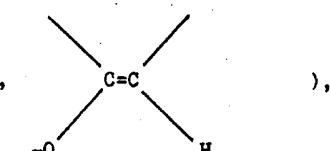
2,90 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$),

4,25 (dd, $J = 2$ až 6 , 1H,



),

4,73 (dd, $J = 2$ až 14 , 1H,



),

5,18 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),

5,60 (dd, $J = 4$ až 9 , 1H, H v poloze 7),

6,53 až 6,72 (2d, $J = 16$, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$),

6,88 (s, 1H, $-\text{COOCH}$),

7,10 (dd, $J = 6$ až 14 , 1H, $=\text{NOCH}=$).

2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-7-[2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-2-vinyloxy-iminoacetamido \rightarrow -tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten ve formě syn-isomeru se získá kondenzační kyselinu 2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-2-vinyloxyiminooctové ve formě syn-isomeru v množství 4,6 g s 3,8 g benzhydryloxyestru 7-ADCA za přítomnosti 2,3 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a 0,05 g 4-dimethylaminopyridinu ve 40 ml metylenchloridu v teplotním rozmezí 5 až 20 °C v průběhu 4 hodin. Pak se produkt chromatografuje na 200 g silikagelu při použití metylenchloridu, čímž se získá 5 g očekávaného produktu ve formě žluté pěny.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

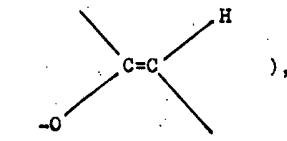
3 400, 1 785, 1 725, 1 690, 1 640, 1 525, 1 495, 1 450, 1 040, 1000, 940, 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,12 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),

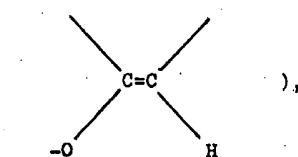
3,22 až 3,49 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{CH}_2-$),

4,25 (dd, $J = 2$ až 6 , 1H,



),

4,76 (dd, $J = 2$ až 14 , 1H



),

5,08 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,92 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,83 (s, 1H, H tiazolu),
 6,93 (s, 1H, -COOCH<),
 7,0 (s, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃).

Kyselina 2-(2-tritylamino-4-tiazoly1)-2-vinyloxyiminoctová ve formě syn-isomeru se získá způsobem podle belgického patentového spisu č. 869 079.

Příklad 24

K roztoku 21,8 g směsi 2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-7-tritylamino-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu (40 %) a isomerního 3-oktenu (60 %) ve 120 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu, zahřátého na 80 °C se v dusíkové atmosféře přidá 10,8 ml terc.butoxy-bisdimethylaminometanu. Po 5 minutách zahřívání na 80 °C se reakční směs vlije do 500 ml etylacetátu. Přidá se 250 ml destilované vody, organická fáze se slije a promyje třikrát 250 ml destilované vody, vysuší se síranem hořčatým a odparí dosucha za snížeho tlaku 5,4 kPa při teplotě 40 °C. Odparek se podrobí chromatografii na tenké vrstvě, tato chromatografie prokáže přítomnost nezreagovaného výchozího produktu. Produkt se znova rozpustí ve 100 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu, roztok se zahřeje na 80 °C v dusíkové atmosféře a na této teplotě se ještě 5 minut udržuje po přidání 6 ml terc.butoxy-bis-2-dimethylaminometanu. Reakční směs se pak zředí 500 ml etylacetátu a dále se zpracovává stejným způsobem, čímž se získá 24 g oranžové pěny, která v podstatě sestává z 2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-tritylamino-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu forma E.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr₃) má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 320, 2 800, 1 760, 1 680, 1 610, 1 445, 760, 705.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (CDCl₃, 350 MHz, δ v ppm, J v Hz):

2,84 (s, 6H, -N(CH₃)₂),
 2,95 až 3,12 (2d, J = 16, 2H, -SCH₂-),
 3,36 (d, J = 10, 1H, -NH-),
 3,98 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 4,41 (dd, J = 4 až 10, 1H, H v poloze 7),
 6,46 až 6,72 (2d, J = 14, -CH=CH-),
 6,82 (s, 1H, CH(C₆H₅)₂),
 |
 7,2 až 7,6 (masivní, 25H, aromatické).

Směs 2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-7-tritylamino-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu (40 %) a jeho isomeru 3-oktenu (60 %) je možno získat následujícím způsobem:

V průběhu 15 minut se přidá roztok 12,3 g difenyldiazometanu ve 200 ml acetonitrili k suspenzi 28,8 g předchozí směsi v 500 ml acetonitrilu a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 25 °C. Rozpuštědlo se odparí za sníženého tlaku 5,4 kPa při teplotě 30 °C a olejovitý odparek se znova rozpustí v 500 ml etylacetátu. Roztok se postupně promyví kyselinou chlorovodíkovou o koncentraci 1 N až do odbarvení, pak třikrát 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogrenuhličitanu sodného, 100 ml vody a 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, načež se vysuší a odparí dosucha, čímž se získá 35,4 g směsi 2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-7-tritylamino-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu (40 %) a jeho isomeru 3-oktenu (60 %) jako krémově zbarvená pěna.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr₃) má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 340, 1 765, 1 730, 1 620, 1 590, 1 490, 1 445, 745, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ' v ppm, J v Hz):

1,73 (s, $-\text{CH}_3$ 3-okten),
 2,04 (s, $-\text{CH}_3$ 2-okten),
 3,05 až 3,30 (2d, AB, $J = 18$, $-\text{SCH}_2-$ 2-okten),
 4,20 (2d, $J = 4$, H v poloze 6 2-oktenu a 3-oktenu),
 4,60 (2dd, $J = 4$ až 10, H v poloze 7 2-oktenu a 3-oktenu),
 4,80 (s, H v poloze 2 3-oktenu),
 5,75 (s, široký, H v poloze 4 2-oktenu),
 6,78 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ 3-oktenu),
 6,89 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ 2-oktenu),
 7,2 až 7,50 (aromatické).

Směs 2-karboxy-3-metyl-8-oxo-7-tritylamino-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu (40 %) a jeho isomeru 3-oktenu (60 %) je možno získat následujícím způsobem:

K suspenzi 42,8 g 7-amino-2-karboxy-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve 250 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu se přidá 55,6 ml trietylaminu a po zchlazení na teplotu -20°C se v průběhu 2 hodin přidá roztok 55,8 g chlorotrifenylnmetanu ve 250 ml chloroformu. Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě 25°C a pak se vlije do 400 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 N. Po filtraci se organická fáze oddělí a odparí na polovinu objemu za sníženého tlaku 5,4 kPa při teplotě 40°C , pak se přidá 400 ml etylacetátu a vodná fáze se extrahuje 400 ml etylacetátu, organické fáze se slijí, promyjí se dvakrát 250 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 N a pak se extrahuje čtyřikrát 500 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného nasyceného na 50 %. Vodná fáze se slijí, promyjí se 300 ml etylacetátu a pak se okyseli na pH 3 přidáním kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 12 N, extrahuje se dvakrát 500 ml etylacetátu, organické roztoky se slijí, promyjí se 250 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odparí dosucha za sníženého tlaku 5,4 kPa při teplotě 40°C . Odparek se smísí s 250 ml isopropyloxidem, směs se zfiltruje za odsávání, pevný podíl se promyje 100 ml isopropyloxidem a usuší. Tímto způsobem se získá 22,2 g směsi 2-karboxy-3-metyl-8-oxo-7-tritylamino-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu (40 %) a jeho isomeru 3-oktenu (60 %) jako krémová pevná látka.

Spektrum v infravedeném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 320, 3 300, 2 400, 1 765, 1 730, 1 625, 1 595, 1 490, 1 450, 750, 710.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ' v ppm, J v Hz):

1,84 (s, $-\text{CH}_3$, 3-okten),
 2,16 (s, $-\text{CH}_3$ 2-okten),
 3,10 až 3,40 (2d, $J = 1$, $-\text{SCH}_2-$ 2-okten),
 4,2 (2d, $J = 4$, H v poloze 6 2-oktenu a 3-oktenu),
 4,6 (2dd, $J = 4$ až 10, H v poloze 7 2-oktenu a 3-oktenu),
 4,73 (s, H v poloze 2 3-oktenu),
 5,77 (s široký, H v poloze 4 3-oktenu),
 7,2 až 7,5 (aromatické).

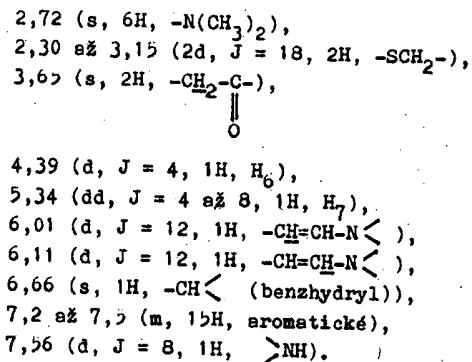
Příklad 25

Rozpustí se 4,6 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-7-fenylacetamido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, připraveného způsobem podle nizozemského patentového spisu č. 7 303 263 ve 44 ml dimetylformamidu při teplotě 80°C .

Roztok 2,68 g etoxy-bis-(dimethylamino)metanu ve 2,67 ml dimetylformamidu se přidá v průběhu 30 minut. Pak se roztok vlije do směsi 100 ml vody, 100 ml ledu a 300 ml etylacetátu. Organická fáze se slije, promyje se dvekrát 200 ml vody a 100 ml nesyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a odpeří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 5,0 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-fenylacetamido-5-tia-1-azabicyklo 4.2.0 -2-oktenu, ve formě isomeru E jako hnědý olej.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :
 3 320, 1 680, 1 755, 1 620 a 1 540.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonenci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):



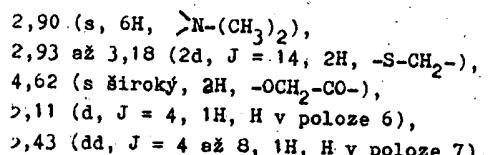
P r i k l e d . 26

K roztoku 21 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-metyl-8-oxo-7-fenoxyacetamido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve 400 ml dimetylformamidu, zahřátého na 80 °C se přidá 7,8 g bis-dimethylaminobutoxymetanu v průběhu 30 sekund. Roztok nabude hnědozelené barvy. Po 5 minutách zahřívání na 80 °C se roztok vlije do směsi 500 ml vody, 500 g ledu a 1 500 ml etylacetátu. Organická fáze se promyje dvakrát 1 000 ml vody, 500 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem hořečnatým a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa. Odperek se rozpustí v 75 ml etylacetátu, roztok se vlije do 250 ml etyleteru, zfiltruje, filtrát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa, odperek se rozpustí v 50 ml etylacetátu a roztok se vlije do 250 ml isopropyleteru. Vzniklá sraženina se oddělí filtrace a usuší. Tímto způsobem se získá 11 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-fenoxyacetamido-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě isomeru E jako žlutá pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 320, 1 765, 1 690, 1 615, 1 540, 1 500, 1 460, 1 240, 760, 705

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonenci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):



6,42 (d, J = 14, 1H, -CH=CH-N<),
 6,57 (d, J = 14, 1H, -CH=CH-N<),
 6,85 (s, 1H, -COOCH<),
 7,92 (d, J = 8, 1H, -CONH-).

II) Následující referenční příklady popisují jak je možno využít produkty, získané způsobem podle vynálezu pro výrobu cefalosporinů obecného vzorce XX.-

Referenční příklad 1

K roztoku 2,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-5-tiazolyl)-acetamido]-3-metyl-8-oxo-5-tia-1-szabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru v 50 ml dimetylformamidu o teplotě 80 °C se přidá 0,91 bis(dimetylamino)etoxymetenu. Roztok nebudé hnědozelené barvy. Pak se roztok nechá 20 minut stát při teplotě 80 °C, načež se rychle zchladí a vlije do 200 ml etyleacetátu, promyje se třikrát 80 ml vody a 50 ml nasyceného chloridu sodného. Etylacetátová fáze se pak míchá hodinu při teplotě 20 °C za přítomnosti 37,5 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 N.

Vodná fáze se oddělí, organická fáze se promyje 20 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pak 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, organická fáze se vysuší sírenem hořečnatým, zfiltruje za přítomnosti aktivního uhlí a pak se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 40 °C. Odperek se rozpustí v 10 ml benzvodého pyridinu. K roztoku, zchlezenému na 5 °C ledovou lázní se přidá 0,87 g tosylchloridu a reakční směs se nechá zteplet na 20 °C. Po 30 minutách se směs vlije do 200 ml směsi vody a ledové drti. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se dvakrát 20 ml vody a pak se rozpustí v 50 ml etyleacetátu. Získaný roztok se promyje 200 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem hořečnatým, zfiltruje za přítomnosti aktivního uhlí a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 40 °C. Odperek se rozpustí ve 13 ml metylenchloridu a získaný roztok se zchladí na -10 °C v lázni metanolu s ledem. Pek se k reakční směsi v průběhu 15 minut přidá roztok 0,226 g 85% kyseliny m-chlorperbenzoové v 10 ml metylenchloridu. Reakční směs se pak nechá stát 20 minut při teplotě -10 až +5 °C, načež se promyje dvakrát 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se sírenem hořečnatým, zfiltruje se za přítomnosti aktivního uhlí a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 40 °C.

Odperek se chromatografuje na sloupci s obsahem 26 g silikagelu při průměru sloupce 1,7 cm a výšce 21 cm. Sloupec se promývá směsí etyleacetátu a cyklohexanu v množství 120, 240, 200 a 120 ml při objemových poměrech 20:80, 30:70, 40:60 a 60:40, přičemž se odebírají frakce o objemu 20 ml. Frakce 17 až 34 se slijí a odpaří, čímž se získá 0,88 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-szabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru jako směs forem E a Z.

8,03 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-szabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, směs forem E a Z se zehřívá při teplotě 40 °C 5 hodin v autoklávu spolu s 80 ml dimetylformamidu, 1,59 g methylmerkeptenu a 1,53 ml N-etyl-N,N-diisopropyleminu. Pek se směs zředí 500 ml etyleacetátu, třikrát se promyje 250 ml vody, 100 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,1 N, 100 ml 1% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát 200 ml roztoku chloridu sodného, nasyceného na 50 %, načež se vysuší sírenem sodným a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 20 °C.

Odperek se rozpustí ve 100 ml směsi cyklohexanu a etyleacetátu v objemovém poměru 50:50 a roztok se chromatografuje na sloupci s obsahem 300 g silikagelu (Merck) o rozměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 6 cm a výšce 6 cm.

Sloupec se vymývá 8 litry směsi cyklohexenu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50 pod tlakem 40 kPa, přičemž se oddebírájí frakce o objemu 125 ml. Frakce 2 až 27 se oddělí a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 3,7 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-3-(2-metyltilioviny)-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isoméru jako směs forem E a Z ve formě krémově zbarvené pěny.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 380, 1 800, 1 720, 1 680, 1 515, 1 370, 1 205, 1 045, 835, 750, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ' v ppm, J v Hz):

2,17 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ forma E),
 2,37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ forma Z),
 3,23 až 3,98 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$ forma E),
 3,44 až 4,3 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$ forma Z),
 4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 4,58 (d, J = 9, 1H, H v poloze 6),
 6,12 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,17 (d, J = 10, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$, forma Z),
 6,67 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$, forma E),
 6,88 (d, J = 10, 1H, $=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$, forma Z),
 7,17 (d, J = 12, 1H, $=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$, forma E),
 6,72 (s, 1H, H v poloze 5 tiazolu),
 6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$),
 7,07 (s široký, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$).

2,30 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-3-(2-metyltilioviny)-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isoméru jako směs forem E a Z ve 20 ml metylenchloridu se při teplotě -10 °C zpracovává 30 minut působením 1,04 ml dimethylacetamidu a 0,46 ml chloridu fosforitného. Pak se směs zředí 500 ml etylacetátu, promyje se dvakrát 100 ml 2% roztoku hydrogenuhličitému sodného a dvakrát 100 ml roztoku chloridu sodného, nasyceného na 50 %, načež se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa, při teplotě 20 °C.

Odperek se rozpustí v 10 ml metylenchloridu a roztok se chromatografuje na sloupci s obsahem 150 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,6 mm při průměru sloupce 4 cm a výšce 20 cm. Sloupec se promyje 2 litry směsi cyklohexenu a etylacetátu v objemovém poměru 60:40 pod tlakem 40 kPa, přičemž se oddebírájí frakce o objemu 125 ml. Frakce 4 až 8 se zahustí za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 20 °C, přičemž se získá 1,32 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-3-(2-metyltilioviny)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isoméru jako směs forem E a Z jako krémově zbarvená pěna.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 390, 1 780, 1 715, 1 680, 1 515, 1 370, 1 200, 1 050, 1 035, 750, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ' v ppm, J v Hz):

2,18 (s, 3H, CH_3 forma E),
 2,31 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ forma Z),
 3,44 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$ forma E),
 3,80 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$ forma Z),
 4,08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),

>,06 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,80 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7 forma E),
 5,90 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7 forma Z),
 6,14 (d, J = 11, 1H, -CH=CHS-forma Z),
 6,64 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-forma E),
 6,70 (d, J = 11, 1H, =CHS-forma Z),
 6,79 (s, 1H, H v poloze > tiezolu),
 6,93 (s, 1H, -COOCH-),
 6,98 (d, J = 16, 1H, =CHS-forma E).

Rozpustí se 1,26 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiezolyl)acetemido]-3-(2-metyltovinyl)-8-oxo-2-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn jako směs forem E a Z v 35 ml kyseliny mrevenčí, přidá se 13 ml vody a směs se zahřívá 15 minut na 50 °C. Pek se směs nechá zchladnout, zfiltruje se a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 20 °C. Zbytek se rozetře s 20 ml dietyleretu, směs se zfiltruje, promyje 20 ml eteru a usuší. Tímto způsobem se získá 0,63 g 7-[2-(2-amino-4-tiezolyl)-2-methoxyiminoacetemido]-2-karboxy-3-(2-metyltovinyl)-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru jako směs forem E a Z ve formě solvátu a kyselinou mrevenčí jako béžově zbarvený prášek.

Rf = 0,34 a 0,48 při chromatografii na silikegelu, při níž se jako rozpouštědlo užije směs etylacetátu, acetonu, kyseliny mrevenčí a vody v objemovém poměru 60:20:1:1.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu dreselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :
 3 320, 1 770, 1 675, 1 530, 1 030.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

2,34 (s, 3H, -SCH₃),
 3,61 až 3,77 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 3,86 (s, 3H, -OCH₃),
 5,14 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,62 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,77 (s, 1H, H v poloze > tiezolu),
 6,89 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-),
 7,04 (d, J = 16, 1H, =CH-S-),
 9,57 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

forma Z : je možno pozorovat zvláště následující signály

2,25 (s, 3H, -SCH₃),
 6,74 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-S-CH₃) až
 6,83 (d, J = 13, 1H, =CHS-).

Referenční příklad 2

K roztoku 113,7 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylemino-3-(2-dimethylaminovinyl)-2-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E v 1 litru tetrahydrofuranu se přidá roztok 50 ml kyseliny mrevenčí v 500 ml vody. Homogenní roztok se míchá 20 minut při teplotě 20 °C a pek se zehustí na čtvrtuhodinu svého objemu za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Koncentrát se smísí se 2 litry etylacetátu, promyje se dvakrát 500 ml 5% roztokem hydrogenuhličitému sodného, dvakrát 500 ml vody a dvakrát 500 ml nesyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa.

Tímto způsobem se získá 112,4 g surového produktu, který se rozpustí ve 250 ml bezvodého pyridinu o teplotě 5 °C a přidá se 57,2 g tosylchloridu. Po 30 minutách míchání při teplotě 5 °C a 1 hodině při teplotě 20 °C se roztok vlije do 1 litru směsi vody a ledové drti. Vodná fáze se oddělí a nerozpustný podíl se promyje 300 ml destilované vody. Pastovitý produkt se uvede do roztoku ve 200 ml etylacetátu, roztok se promyje dvekrát 750 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 N, dvekrát 750 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a čtyřikrát 750 ml vody, vysuší se sírenem sodným a odpeří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 121 g produktu, který v podstatě sestává z 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve směsi forem E a Z jako špinavě hnědá pěna.

K roztoku 180,56 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu nebo -3-oktenu jako směs forem E a Z v 1,4 litru metylenchloridu se po kepkách přidá v průběhu 2 hodin roztok 55,22 g 85% kyseliny m-chlorperbenzoové v 600 ml metylenchloridu. Směs se promyje 1,5 litry 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvekrát 1,5 litry vody, vysuší se sírenem sodným a odpeří při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa sž na objem 300 ml. Tento roztok se chromatografuje na sloupci s obsahem 3 kg silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm při průměru sloupce 9,2 cm a výšce 145 cm. Sloupec se postupně promývá směsí cyklohexanu a etylacetátu, užije se 15 litrů směsi v objemovém poměru 80:20 a 32 litrů směsi v objemovém poměru 70:30, odebírají se frakce po 600 ml. Frakce 27 a 28 se slijí a odpeří dosucha, čímž se získá 5,56 g formy Z 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 420, 1 800, 1 720, 1 505, 1 380, 1 370, 1 195, 1 180, 1 070, 1 010, 730.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

1,49 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
 2,44 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
 3,36 až 4,04 (2d, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H v poloze 6),
 5,73 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$),
 5,81 (dd, J = 4,5 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,42 (d, J = 7, 1H, $-\text{CH=CHSO}_2^-$),
 6,46 (d, J = 7, 1H, $=\text{CHSO}_2^-$),
 6,89 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$),
 7,77 (d, J = 9, 2H, H v poloze ortho tosylové skupiny).

Z frekvencí 29 až 34 se získá 26 g směsi forem Z a E.

Z frekvencí 35 až 58 se získá 43 g formy E výsledného produktu:

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 420, 1 800, 1 720, 1 505, 1 380, 1 370, 1 195, 1 180, 1 075, 935, 745.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

1,48 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$),
 2,46 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
 3,16 až 3,81 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,46 (d, J = 4,5, 1H, H v poloze 6),

5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH-),
 5,8 (dd, J = 9 až 4,5, 1H, H v poloze 7),
 6,83 (d, J = 13, 1H, -CH=CHSO₂-),
 6,83 (s, 1H, -COOCH-),
 7,08 (d, J = 13, 1H, =CHSO₂-),
 7,73 (d, J = 9, 2H, H v poloze ortho tosylové skupiny).

Na teplotu 60 °C se za stálého míchání v dusíkové atmosféře hodinu zahřívá směs 5,44 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-8-oxo- δ -oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)- δ -tia-1-azabicyklo[4.2.0]2-oktenu ve formě Z, 40 ml dimetylformamidu, 1,88 g 1-metyl-2-merkaptotetrazolu a 2,8 ml N-etyl-N,N-diisopropyleminu. Směs se zředí 250 ml etyleacetátu a postupně se promývá třikrát 100 ml vody, 100 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,1 N, dvekrát 100 ml 2% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvekrát 100 ml roztoku chloridu sodného, nesyceného na 50 %, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Odparek se fixuje na 20 g silikagelu a nanese se na sloupec s obsahem 80 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm při průměru sloupce 3 cm a výšce 12 cm. Sloupec se postupně vymývá 250 ml směsi cyklohexanu a etyleacetátu v objemovém poměru 90:10, 500 ml směsi v objemovém poměru 80:20, 1 000 ml směsi v objemovém poměru 70:30, 2 000 ml směsi v objemovém poměru 60:40 a 2 000 ml směsi v objemovém poměru 40:60 a odebírájí se frakce o objemu 125 ml. Frakce 34 až 42 se slijí a odpaří dosucha, čímž se získá 3,44 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-[1-metyl-5-tetrazolyl]-2-tiovinylyl-8-oxo- δ -oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]2-oktenu ve formě Z jako jesně hnědá pěna.

Spektrum v infráčerveném světle (CHBr₃) má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 410, 1 800, 1 720, 1 500, 1 370, 1 230, 1 045, 755, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl₃, δ v ppm, J v Hz):

1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-),
 3,81 (s, 3H, >NCH₃),
 3,38 až 4,03 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 4,58 (d, J = 4,5, 1H, H v poloze 6),
 5,72 (d, J = 9, 1H, -CONH-),
 5,85 (dd, J = 4,5 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,70 (d, J = 9,5, 1H, -CH=CHS-),
 6,79 (d, J = 9,5, 1H, =CHS-),
 6,98 (s, 1H, -COOCH-),

16 hodin se míchá při teplotě 25 °C směs 3,11 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-[1-metyl-5-tetrazolyl]-2-tiovinylyl-8-oxo- δ -oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]2-oktenu, formě Z, 50 ml acetonitrilu a 1,9 g kyseliny p-toluensulfonové ve formě monohydruatu. Směs se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C a odperek se smísí ze přítomnosti 100 ml etyleacetátu se 100 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs se slijí, promýje se 50 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvekrát 50 ml roztoku chloridu sodného, nesyceného na 50 %, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 1,55 g 7-aminoo-2-benzhydryloxykarbonyl-3-[1-metyl-5-tetrazolyl]-2-tiovinylyl-8-oxo- δ -oxid- δ -tia-1-azabicyklo[4.2.0]2-oktenu ve formě Z jako hnědá pěna.

Rf = 0,21 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi dichlormetanu a metanolu v objemovém poměru 85:15.

K roztoku 2,89 g kyseliny 2-syn-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)octové v 10 ml metylenchloridu se přidá 0,71 g dicyklohexylkerbodiimidu při teplotě 4 °C. Směs se míchá 40 minut při teplotě 4 °C a pak 30 minut při teplotě 20 °C, načež se zfiltruje.

K tomuto zfiltrovanému roztoku, zchlezenému na -30 °C se přidá roztok 1,5 g 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-3-[*(1-metyl-2-tetrazolyl)-2-tiovinylo*] -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě Z ve 13 ml metylenchloridu s obsahem 0,46 ml trietylaminu. Chladicí lázeň se odstraní a směs se míchá 1 hodinu a 50 minut při teplotě 20 °C. Pak se reakční směs odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C a odpadek se smísí se 100 ml etylacetátu. Organická fáze se promyje třikrát 50 ml vody, 50 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,05 N, 50 ml 1% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát 50 ml vody, nasycené chloridem sodným na 50 %, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Koncentrát se znova rozpustí ve 20 ml směsi cyklohexenu a etylacetátu v objemovém poměru 10:90 a tento roztok se chromatografuje na sloupci s obsahem 300 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 5 cm a výšce 33 cm. Sloupec se vymývá 3 litry směsi cyklohexenu a etylacetátu v objemovém poměru 10:90 pod tlakem dusíku 4 kPa a odebírájí se frakce po 110 ml. Frakce 9 až 17 se odpaří dosucha a usuší, čímž se získá 0,98 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetemido]-3-[*1-metyl-5-tetrazolyl)-2-tiovinylo*] -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma Z jako žlutá pěna.

Spektrum v infračerveném světle v CHBr₃ má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 380, 1 805, 1 720, 1 680, 1 515, 1 050, 725, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonenci (350 MHz, CDCl₃, δ v ppm, J v Hz):

3,81 (s, 3H, >NCH₃),
3,89 až 4,01 (2d, J = 19, 2H, -S-CH₂-),
4,10 (s, 3H, -OCH₃),
4,66 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
6,24 (dd, J = 4 až 10, 1H, H v poloze 7),
6,72 až 6,76 (2d, J = 10, 2H, -CH=CHS-),
6,98 (s, 1H, -COOCH-),
6,72 (s, 1H, H v poloze 2 tiazolu),
7,07 (s, 1H, (C₆H₅)₃C-NH-).

K -10 °C teplému roztoku 0,93 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylaminoo-4-tiazolyl)acetemido]-3-[*(1-metyl-2-tetrazolyl)-2-tiovinylo*] -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma Z v 10 ml metylenchloridu a 0,39 ml dimetylacetamidu se přidá 0,17 ml chloridu fosforitěho a směs se míchá při téže teplotě ještě 45 minut. Pak se směs zředí 200 ml etylacetátu, promyje se dvakrát 50 ml 2% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Pak se odpadek fixuje na 2 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,02 až 0,2 mm a získaný prášek se nanese na vrchol sloupce o obsehu 15 g téhož silikagelu při průměru sloupce 2 cm a výšce 8 cm. Sloupec se vymývá postupně 100 ml cyklohexenu a etylacetátu v objemovém poměru 75:20, 250 ml směsi téhž rozpouštědel v objemovém poměru 50:50 a nakonec 250 ml směsi téhž rozpouštědel v objemovém poměru 25:70 a odebírájí se frakce po 60 ml. Frakce 3 až 7 se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 25 °C, čímž se získá 0,74 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetemido]-3-[*(1-metyl-2-tetrazolyl)-2-tiovinylo*] -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma Z jako žlutá pěna.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 1 790, 1 725, 1 685, 1 515, 1 370, 1 050, 755, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,56 až 3,69 (2d, $J = 17,5$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,81 (s, 3H, $>\text{NCH}_3$),
 4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 5,13 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 5,99 (dd, $J = 4$ až 10, 1H, H v poloze 7),
 6,76 (AB, $J = 11$, 2H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
 6,9 (d, $J = 10$, 1H, $-\text{CONH}-$),
 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}$),
 7,01 (s, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$).

Rozpustí se 0,67 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-3-[(1-metyl-5-tetrazolyl)-2-tioviny] -8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma Z ve 3,6 ml kyseliny trifluorooctové a 0,07 ml anisolu. Směs se hodinu míchá při teplotě 5 °C a pak ještě 30 minut při teplotě 20 °C a pak se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Odparek se znovu rozpustí ve 2 ml kyseliny trifluorooctové a roztok se vlije za stálého míchání do 10 ml etyleteru. Po filtrace a usušení se tímto způsobem získá 0,33 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[(1-metyl-5-tetrazolyl)-2-tioviny] -8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma Z jako trifluoreacetát.

$R_f = 0,50$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi etylacetátu, acetonu, kyseliny octové a vody v objemovém poměru 50:20:10:10.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 300, 1 785, 1 675, 1 180, 1 140, 1 050.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,8 až 3,85 (AB, $J = 17,5$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,93 (s, 3H, $>\text{NCH}_3$),
 4,0 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 5,26 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 5,85 (dd, $J = 4$ až 10, 1H, H v poloze 7),
 6,75 (d, $J = 11$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH-S}-$),
 6,87 (s, 1H, H v poloze 5 tiezolu),
 6,91 (d, $J = 11$, 1H, $=\text{CH-S}-$),
 9,34 (d, $J = 10$, 1H, $-\text{CONH}-$).

Referenční příklad 3

Při teplotě 20 °C se 16 hodin míchá roztok 4,06 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.-butoxykarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě směsi E s Z ve 150 ml acetonitrilu spolu s 2,28 g monohydratované kyseliny p-toluensulfonové. Pak se směs odpaří dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 20 °C až ne objem 10 ml, zředí se 150 ml etylacetátu, promyje se 100 ml 2% roztoku hydrogen-uhličitanu sodného a dvekrát 150 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem sodným a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 3,5 g 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu jako směs forem E s Z jako tmavě hnědá pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu dreselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 430, 3 360, 1 780, 1 725, 1 370, 1 170, 1 180, 1 070, 745, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,43 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
 3,12 až 3,75 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,36 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 4,74 (d, J = 4, 1H, H v poloze 7),
 6,87 (d, J = 12, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$),
 6,90 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$),
 6,99 (d, J = 12, 1H, $=\text{CH}-\text{OSO}_2-$),
 7,40 až 7,71 (2d, J = 9, $-\text{C}_6\text{H}_4-$).

K roztoku kyseliny 2-metoxymimo-2-(2-tritylaminom-4-tiazolyl)octové ve formě syn-isomeru v množství 7,97 g ve 100 ml metylenchloridu se po zchlazení na 4 °C přidá za stáleho míchání 1,85 g bicyklohexylkarbodiimidu. Směs se míchá ještě 40 minut při teplotě 4 °C a pak 30 minut při teplotě 20 °C, načež se zfiltruje.

Ke zfiltrovanému roztoku, zchlazenému na -30 °C se rychle přidá roztok 3,47 g surového 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu vesměsi forem E a Z ve 30 ml metylenchloridu s 0,84 ml trietylaminu. Po skončeném přidávání se odstraní chladiční lázen a směs se míchá ještě 1 hodinu a 50 minut při teplotě 20 °C. Reakční směs se pak odparí dosucha při teplotě 20 °C ze sníženého tlaku 2 666 Pa a pak se smíší s 250 ml etylacetátu. Organická fáze se promyje třikrát 100 ml vody, 100 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,05 N, 100 ml 1% roztoku hydrogen-uhlíčitanu sodného a dvakrát 100 ml roztoku chloridu sodného, nesyceného ne 50 %, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odparí dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 20 °C. Odperek se smíší s 20 ml etylacetátu, přidá se 20 ml cyklohexanu, směs se zfiltruje a chromatografuje na sloupci s obsahem 300 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupců 6 cm a jeho výšce 30 cm. Sloupec se vymýje 4 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 40:60 pod tlakem 40 kPa, přičemž se odeberou frakce o objemu 125 ml. Frakce 6 až 25 se slijí a odparí dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 4,8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxymimo-2-(2-tritylaminom-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru jako směs forem E a Z jako běžová pěna.

Provádí se druhá chromatografie, která je shodná s provedením chromatografie předchozí, ve frekvenčích 12 až 16 se oddělí 1,21 g isomeru Z a ve frekvenčích 22 až 40 se oddělí 1,49 g isomeru E. Frakce 17 až 21 obsahuje 0,8 g směsi obou isomerů.

Isomer Z

Spektrum v infračerveném světle v CHBr_3 má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 380, 1 800, 1 720, 1 680, 1 510, 1 375, 1 190, 1 175, 1 045, 1 000, 735.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,03 (s, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$),
 3,36 až 4,07 (2d, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 4,52 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 6,16 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),

6,43 (AB, J = 8, 2H, -CH=CH-),
 6,86 (s, 1H, -CH-OCO-),
 6,71 (s, 1H, H v poloze 5 tiezolu),
 7,75 (d, J = 9, 2H, H v poloze ortho tosylového zbytku).

Isomer E

Spektrum v infračerveném světle v CHBr₃ má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 380, 1 800, 1 725, 1 685, 1 515, 1 380, 1 190, 1 180, 1 070, 1 050, 755, 735.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl₃, δ' v ppm, J v Hz):

2,45 (s, 3H, -C₆H₄CH₃),
 3,19 až 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 4,08 (s, 3H, -OCH₃),
 4,6 (d, J = 4, H v poloze 6),
 6,18 (dd, J = 4 až 9, H v poloze 7),
 6,72 (s, 1H, H v poloze 5 tiezolu),
 6,93 (d, J = 12, 1H, -CH=CH.OSO₂⁻),
 7,11 (d, J = 12, 1H, -CH=CHOSO₂⁻),
 6,90 (s, 1H, -COOCH-),
 7,73 (d, J = 9, 2H, H v poloze ortho tosylového zbytku).

3 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiezoly)acetamido]-3-(2-tosyloxyvinyl)-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru forma E se rozpustí v 50 ml metylenchloridu a přidá se 1,2 ml N,N-dimetylcetamidu. Roztok se uloží do atmosféry bezvodého dusíku, zchladí se na -10 °C a pak se přidá 0,9 g chloridu fosforitého. Reakční směs se pak míchá 90 minut při teplotě -10 až -5 °C, načež se zředí 250 ml etyleketátu a promyje se 150 ml nesyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát 100 ml nesyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení sírenem hořečnatým a filtrace se organický roztok odpaří dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 30 °C. Odparek se smíší s 20 ml metylenchloridu a roztok se chromatografuje na sloupci 240 g silikagelu o rozsahu zrn 0,04 až 0,063 mm při výšce 25 cm a šířce 5 cm. Sloupec se vymývá 2 litry směsi cyklohexenu a etyleketátu v poměru 60:40, přičemž se odebírají frakce o objemu 100 ml. Frakce 8 až 13 se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2 666 Pa při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá 1,7 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiezoly)acetamido]-3-(2-tosyloxyvinyl)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E.

Rf = 0,52 při chromatografii na desce silikagelu, přičemž jako rozpouštědlo se užije cyklohexan a etylacetát v objemovém poměru 50:50.

Spektrum v infračerveném světle v CHBr₃ má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 400, 1 790, 1 725, 1 685, 1 520, 1 375, 1 190, 1 180, 1 075, 1 050, 755, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl₃, δ' v ppm, J v Hz):

2,42 (s, 3H, -CH₃ tosyl),
 3,33 až 3,42 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂-),
 4,07 (s, 3H, -OCH₃),
 5,03 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,87 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,71 (s, 1H, H v poloze 6 tiezolu),

6,87 (s, 1H, -CO₂CH-),
 6,87 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-OSO₂-),
 7,0 (s, široký, 1H, -NH-tiazol),
 7,78 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

1,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E se rozpustí ve směsi 30 ml kyseliny mravenčí a 10 ml destilované vody. Roztok se zehřívá 30 minut na teplotu 50 °C po zchladení se vzniklá sraženina zfiltruje a filtrát se odparí dosucha za sníženého tlaku 1 333 Pa při teplotě 30 °C. Odperek se rezetře s 50 ml dietyleteru. Pevný produkt se oddělí filtrace, promyje se dvakrát 25 ml dietyleteru a pak se suší za sníženého tlaku 655 Pa při teplotě 25 °C. Tímto způsobem se získá 0,79 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-metoxyiminoacetamido]-2-karboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako solvát s kyselinou mravenčí.

Rf = 0,57 na silikagelové desce, přičemž jako eluční činidlo se užije směs etylacetátu, acetonu, vody a kyseliny octové v objemovém poměru 50:20:10:10.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 400, 3 340, 3 000, 2 820, 2 200, 1 775, 1 720, 1 670, 1 630, 1 370, 1 190, 1 165, 1 070.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d₆, δ v ppm, J v Hz):

2,42 (s, 3H, -CH₃ tosyl),
 3,55 až 3,78 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂-),
 3,83 (s, 3H, -OCH₃),
 5,14 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,75 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,65 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-OSO₂-),
 6,73 (s, 1H, H v poloze 6 tiazolu),
 7,18 (s, široký, -NH₃⁺),
 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Roztok 0,1 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-metoxyiminoacetamido]-2-karboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru jako forma E a ve formě solvátu s kyselinou mravenčí a 0,02 g tiofenolu v 1 ml N,N-dimetylformamidu se zchladí na teplotu 0 °C. Po kepkách se přidá roztok 0,069 g N,N-diisopropyl-N-etylaminu ve 3 ml N,N-dimetylformamidu. Reakční směs se pak ze stálého míchání hodinu znova zehřívá na teplotu 25 °C. Rozpouštědlo se odparí ze sníženého tlaku 1 333 Pa při teplotě 30 °C, zímk se získá 0,19 g odperek, který se chromatografuje na silikagelu, přičemž jako rozpouštědlo se užije směs etylacetátu, acetonu, vody a kyseliny octové v objemovém poměru 50:20:10:10. Tímto způsobem je možno prokázat, že se tvoří 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-metoxyiminoacetamido]-2-karboxy-8-oxo-3-(2-fenyltiovinylo)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten ve formě syn-isomeru, forma E, Rf = 0,62.

Referenční příklad 4

Při teplotě 60 °C se 80 minut míchá v dusíkové atmosféře směs 5,8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 58 ml dimetylformamidu, 1,3 g 4-(2-metoxyethyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu a 0,819 mg diisopropyletilaminu. Směs se zchladí na 20 °C a zředí se 300 ml etylacetátu, organická fáze se promyje čtyřikrát 100 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odparí dosucha při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa.

Odperek se rozpustí ve 250 ml etylacetátu, zfiltruje se sloupcem s obsahem 32 g silikagelu a sloupec se promyje 500 ml etylacetátu. Eluat se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 5,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[5,6-dioxo-4-/2-methoxyethyl/-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-szabicyklo-[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako krémově zbarvená pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 2 830, 1 800, 1 720, 1 690, 1 590, 1 525, 1 495, 1 450, 1 370, 1 210, 1 100, 1 040.
945 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ' v ppm, J v Hz):

3,32 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$),
3,60 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$),
4,05 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}^<$),
3,34 ež 4,1 (dd, J = 18, 2H, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$),
4,00 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
4,66 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
6,06 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
6,71 (s, 1H, H tiazolu),
6,85 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}$).

K roztoku 5,3 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4-/2-methoxyethyl/-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny]-7-[2-methoxyimino-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-szabicyklo-[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E v 53 ml metylelenchloridu, zchladzeného na -10 °C se přidá 2,06 ml dimetylacetamidu a pak 0,91 ml chlорidu fosforitného. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě -10 °C a pak se zředí 750 ml etylacetátu, roztok se promyje dvakrát 100 ml nesyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, dvakrát 100 ml nesyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem hořečnatým, odpaří se na objem 50 ml za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C a přidá se 200 ml isopropyleteru. Vyloučená pevná látka se izoluje filtrace, promyje se 20 ml isopropyleteru a usuší. Tímto způsobem se získá 4,2 g pevné látky krémové barvy. Tato pevná látka se rozpustí ve směsi etylacetátu a cyklohexanu v objemovém poměru 70:30 a chromatografuje se na sloupci silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 ež 0,06 mm při průměru sloupu 6 cm a výšce 20 cm. Sloupec se vymývá 1 500 ml směsi etylacetátu a cyklohexanu v objemovém poměru 70:30 pod tlakem 40 kPa a odebírájí se frakce po 65 ml. Frakce 9 až 19 se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 2,9 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[5,6-dioxo-4-/2-methoxyethyl/-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-szabicyklo-[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako krémově zbarvená pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 2 820, 1 785, 1 720, 1 690, 1 590, 1 525, 1 495, 1 450, 1 370, 1 210, 1 100, 1 040,
945, 755, 705.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ' v ppm, J v Hz):

3,34 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$),
3,65 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$),
4,11 (t, J = 5 2H, $-\text{CH}_2\text{N}^<$),

3,60 až 3,68 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂),
 4,06 (s, 3H, =NOCH₃),
 5,11 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,95 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,76 (s, 1H, H tiazolu),
 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-),
 6,93 (d, J = 9, 1H, -CONH-),
 6,97 (s, 1H, -COOCH).

2,8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-[5,6-dioxo-4-/2-metoxyetyl/-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-trieszin-3-yl)-2-tioviny] -7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiezolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E se rozpustí v 50 ml kyseliny mravenčí, přidá se 25 ml vody a směs se 15 minut zahřívá za stálého míchání na teplotu 50 °C. Pak se směs zředí 25 ml vody, zchladí, zfiltruje a odpaří dosucha při teplotě 40 °C a tlaku 6 Pa. Odperek se třikrát smísí s 50 ml etenolem a pokaždé se roztok odpaří dosucha za sníženého tlaku 6 Pa. Odperek se smísí s 200 ml etanolu, zahřeje se na teplotu varu pod zpětným chladičem, za horke se zfiltruje přes skleněnou fritu, odperek se znova rozpustí při teplotě varu pod zpětným chladičem ve 100 ml etenolu, směs se znova za horke zfiltruje, oba filtráty se slijí a zahustí na objem 20 ml, nečež se zchladí na teplotu 0 °C a tektou získaná pevná látka se oddělí filtracei a usuší. Tímto způsobem se získá 1,45 g 7-[2-(2-amino-5-tiezolyl)-2-metoxyiminoacetamido]-2-karboxy-[5,6-dioxo-4-/2-metoxyetyl/-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-trieszin-3-yl)-2-tioviny] -8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutá pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:
 3 480, 2 830, 1 775, 1 710, 1 680, 1 635, 1 590, 1 535, 1 380, 1 110, 1 040, 940.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d₆, δ v ppm, J v Hz):

3,36 (s, 3H, -CH₂OCH₃),
 3,56 (t, J = 5, 2H, -CH₂O-),
 4,10 (t, J = 5, 2H, -CH₂N<),
 3,62 až 3,73 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 3,96 (s, 3H, =NOCH₃),
 5,18 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,81 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,78 (s, 1H, H tiazolu),
 6,87 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-),
 7,29 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-),
 6,70 (s, široký, 3H, -NH₃⁺),
 9,55 (d, J = 9, 1H, -CONH-),
 12,64 (s, 1H, =NNHCO- nebo =NN=C-).

0

4-(2-metoxyetyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazin je možno získat způsobem podle belgického patentového spisu č. 830 455.

Referenční příklad 5

Při teplotě 60 °C se v dusíkové atmosféře míchá směs 0,57 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiezolyl)acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 15 ml dimethylformamidu a 0,17 g 1-(2-hydroxyetyl)-5-merkaptotetrezolu.

Po kapekách se přidá za stálého míchání v průběhu 15 minut ještě roztok 0,1 ml N-etyl-N,N-diisopropyleminu v 5 ml dimetylformamidu. Směs se nechá stát 3,5 hodiny při teplotě 60 °C a pak se zředí 100 ml etylacetátu, promyje se pětkrát 50 ml destilované vody, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha ze sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Odperek se rozpustí v 5 ml metylechloridu a roztok se chromatografouje na sloupcí 80 g silikegelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 2 cm a výšce 15 cm. Sloupec se promývá směsí 300 ml cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 25:75 pod tlakem 40 kPa a odebírájí se frakce po 60 ml.

Ve frakci 1 se získá 0,06 g výchozího produktu. Frakce 2 až 4 se slijí a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C, čímž se získá 0,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[1-(2-hydroxyethyl)-3-tetrezolyl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylaminomethyl)-4-tiazolyl]acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]octenu ve formě syn-isomeru, forma E.

Spektrum v infradiskrém světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 1 785, 1 720, 1 580, 1 525, 1 370, 1 210, 1 035, 940, 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,57 až 3,67 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,07 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$)
 4,1 až 4,35 (2t, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$),
 5,09 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,94 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,74 (s, 1H, H v poloze 5 tiazolu),
 6,95 (s 1H, $-\text{COOCH}-$).
 6,97 (s, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$),
 7,00 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$).

Rozpustí se 0,39 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[1-(2-hydroxyethyl)-5-tetrezolyl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylaminomethyl)-4-tiazolyl]acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]octenu ve formě syn-isomeru, forma E v 7 ml kyseliny mravenčí, roztok se zředí 4 ml vody a zahřívá se 30 minut na teplotu 50 °C. Pek se zchladí, zfiltruje a filtrát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 0,007 kPa při teplotě 20 °C. Odperek se rozeteře s 10 ml diisopropyloxidu, čímž se po filtrace a usušení získá 0,2 g 7-[2-(2-amino-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[1-(2-hydroxyethyl)-5-tetrezolyl]-2-tioviny/-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]octenu ve formě syn-isomeru, forma E jako bledě žlutá pevná látka ve formě solvátu s kyselinou mravenčí.

Tento materiál se zahřívá na teplotu varu pod kypřitelným chladičem s 50 ml etanolu, měly nerzpustný podíl se odstření, směs se nechá zchladnout v průběhu 2 hodin na 20 °C a pak za delší 2 hodiny na 4 °C a pak se zfiltruje. Tímto způsobem se z 0,9 g výchozího produktu získá 0,41 g produktu ve formě vnitřní soli.

Spektrum v infradiskrém světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 350, 1 770, 1 720, 1 675, 1 530, 1 390, 1 040, 940.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,63 až 3,87 (AB, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$),

3,77 až 4,41 (2t, 4H, -CH₂CH₂O-),
 3,84 (s, 3H, -OCH₃),
 5,19 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,89 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,73 (s, 1H, H v poloze 5 tiazolu),
 6,94 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-),
 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-),
 9,61 (d, J = 9, 1H, -CONH-),

Referenční příklad 6

Produkt z příkladu 10 (směs forem E a Z) lze užít následujícím způsobem:

Při teplotě 20 °C se v dusíkové atmosféře 17 hodin míchá směs 13,58 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu jako směs forem E a Z, 40 ml dimetylformamidu, 0,13 ml trimethylchlorsilanu, 2,91 g 2-metyl-5-merkepto-1,3,4-tiadiazolu a 3,85 ml N-etyl-N,N-diisopropyleminu. Směs se zředí 500 ml etylacetátem a postupně se promývá čtyřikrát 250 ml vody, 250 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,1 N, dvekrát 250 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného o koncentraci 2 %, 500 ml vody a dvekrát 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Odparek se fixuje na 50 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm a získaný prášek se nanese na vrchol sloupce s obsahem 200 g téhož silikagelu při průměru sloupce 4 cm a výšce 47 cm. Sloupec se promývá směsí cyklohexanu a etylacetátu, a to 500 ml směsi v objemovém poměru 80:20, 2 000 ml směsi v objemovém poměru 60:40 a 8 000 ml směsi v objemovém poměru 40:60 a odebírají se frakce po 125 ml. Frakce 38 až 80 se slijí a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 7,91 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-[2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl]-2-tiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu jako směs forem E a Z ve formě jasně hnědé pěny.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr₃) má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 420, 1 805, 1 720, 1 505, 1 370, 1 050, 940, 760, 745.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl₃, δ v ppm, J v Hz):

forma E:

1,5 (s, 9H, (CH₃)₃C-),
 2,75 (s, 3H, -CH₃),
 3,30 až 4,15 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 4,55 (d, J = 4,5, 1H, H v poloze 6),
 5,7 až 5,9 (mt, 2H, -CONH- H v poloze 7),
 6,97 (s, 1H, -COOCH-),
 7,15 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-),
 7,53 (d, J = 16, 1H, =CHS-).

forma Z:

1,5 (s, 5H, (CH₃)₃C-),
 2,74 (s, 3H, -CH₃),
 3,45 až 4,11 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 4,55 (d, J = 4,5, 1H, H v poloze 6),
 5,7 až 5,9 (mt, 2H, -CONH-, H v poloze 7),

6,78 (d, J = 10, 1H, -CH=CHS-),
 6,88 (d, J = 10, 1H, =CHS-),
 6,95 (s, 1H, -COOCH-).

16 hodin se míchá při teplotě 20 °C směs 7,67 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylemimo-3-[$(2\text{-metyl-}1,3,4\text{-tiadiazol-}5\text{-yl})$ -2-tiovinyloxy-] -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu jako směs forem E a Z, 120 ml acetonitrilu a 4,57 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové. Pak se směs zředí 300 ml etylacetátu, promyje se 200 ml nesyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a třikrát 200 ml roztoku chloridu sodného, nesyceného na 50 %, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 4,32 g 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-3-[$(2\text{-metyl-}1,3,4\text{-triadiazon-}5\text{-yl})$ -2-tiovinyloxy-] -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě hnědé pěny.

Rf = 0,17 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi dichloretanu a metanolu v objemovém poměru 85:15.

K roztoku 7,81 g kyseliny 2-syn-metoxyimino-2-(2-tritylemimo-4-tiazolyl)octové ve 30 ml metylenchloridu se přidá 1,90 g dicyklohexylkarbodiimidu při teplotě 5 °C. Směs se míchá 40 minut při teplotě 5 °C a pak 30 minut při teplotě 20 °C, načež se zfiltruje.

K tomuto roztoku, zchlazenému na -30 °C se přidá roztok 4,32 g 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-3-[$(2\text{-metyl-}1,3,4\text{-tiadiazol-}5\text{-yl})$ -2-tiovinyloxy-] -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu jako směs forem E a Z ve 25 ml metylenchloridu, obsehujícího 1,25 ml trietylaminu. Směs se míchá po odstavení chladicí lázně 1 hodinu a 50 minut při teplotě 20 °C. Pak se směs za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C odpaří dosucha, odporek se smísí se 300 ml etylacetátu, postupně se promyje třikrát 100 ml vody, 100 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,1 N, 100 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného o koncentraci 1 % a dvakrát 100 ml roztoku chloridu sodného, nesyceného na 50 %, vysuší se sírenem sodným a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Odporek se fixuje na 30 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm a prášek se uloží na vrchol sloupce o obsahu 130 g téhož silikagelu při průměru sloupce 3 cm a výšce 54 cm.

Sloupec se postupně promývá směsí cyklohexanu a etylacetátu, nejprve se užije 500 ml směsi v objemovém poměru 80:20, pak 1 000 ml směsi v objemovém poměru 60:40, 2 000 ml směsi v objemovém poměru 40:60, a nekonec 300 ml směsi v objemovém poměru 20:80 a oddebírají se frakce po 125 ml. Frakce 32 až 49 se slijí a odpaří dosucha při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C čímž se získá 3,2 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-acetamido]-3-[$(2\text{-metyl-}1,3,4\text{-tiadiazol-}5\text{-yl})$ -2-tiovinyloxy-] -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, jako směs forem E a Z ve formě jasně hnědé pěny.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 390, 1 605, 1 725, 1 685, 1 520, 1 375, 1 050, 940, 755, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,74 až 2,75 (2s, celkem 3H, $-\text{CH}_3$),
 4,9 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 6,73 (s, 1H, H v poloze 5 tiazolu).

K roztoku 2,59 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-acetamido]-3-[$(2\text{-metyl-}1,3,4\text{-tiadiazol-}5\text{-yl})$ -2-tiovinyloxy-] -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, jako směs forem E a Z ve 30 ml metylen-

chloridu a 1,25 ml dimetylacetamidu, zchlezenému na -10 °C se přidá 0,54 ml chloridu fosforitného a směs se při této teplotě míchá 30 minut. Pak se směs zředí 500 ml etylacetátu. Postupně se promývá dvakrát 100 ml 2% roztoku hydrogenuhličitému sodného a dvakrát 200 ml roztoku chloridu sodného, naayceného na 50 %, vysuší se síranem sodným, zfiltruje (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm a prášek se uloží na vrchol sloupce s obsahem 50 g téhož silikagelu při průměru sloupce 3 cm a výšce 23 cm. Sloupec se postupně promývá směsí cyklohexanu a etyleketátu, s to 500 ml směsi v objemovém poměru 75:25, 750 ml směsi o objemovém poměru 50:50 a 1.000 ml směsi o objemovém poměru 25:75 a odebírájí se frakce o objemu 125 ml. Frakce 9 až 14 se odpaří dosud za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C, čímž se získá 1,55 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoximino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetemido]-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiezel-5-yl)-2-tioviny] -8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, jako směs forem E a Z ve formě žluté pány.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 1 790, 1 720, 1 685, 1 515, 1 370, 1 045, 755, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,77 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
4,09 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
6,77 (s, 1H, H v poloze 5 tiazolu).

Rozpustí se 1,47 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoximino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetemido]-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiezel-5-yl)-2-tioviny] -8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru jako směs forem E a Z v 8 ml kyseliny trifluoroctové a 0,15 ml anisolu. Směs se hodinu míchá při teplotě +5 °C a pak ještě 30 minut při 20 °C, nečež se vlije se stálého míchání do 35 ml dietyleteru. Směs se zfiltruje a usuší, čímž se získá 1 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-metoximinoacetemido]-2-karboxy-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiezel-5-yl)-2-tioviny] -8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru jako směs forem E a Z ve formě trifluoracetátu.

$R_f = 0,50$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu a při použití směsi etyleketátu, acetolu, kyseliny octové a vody v objemovém poměru 50:20:10:10.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 380, 3 300, 1 780, 1 675, 1 200, 1 140, 1 050, 945.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

formu E:

2,74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
3,69 až 3,83 (2d, $J = 17$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
3,91 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
5,23 (d, $J \approx 4$, 1H, H v poloze 6),
5,82 (dd, $J = 4$ až 10, 1H, H v poloze 7),
6,85 (s, 1H, H v poloze 5 tiazolu),
7,16 až 7,32 (2d, $J = 16$, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$),
9,75 (d, $J = 10$, 1H, $-\text{CONH}-$),

forma Z:

3,88 až 3,92 (2d, J = 17, 2H, -SCH₂-)
 6,91 (AB limit, 2H, -CH=CH-).

Referenční příkled 7

K roztoku 4,4 g 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-3-[^{(1-metyl-5-tetrazolyl)-2-tiovinyly]}-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forme E ve 100 ml metylenchloridu se přidá 6,2 g kyseliny 2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-2-trityloxyiminoctové ve formě syn-isomeru, směs se zchladí na 4 °C a ze stálého míchání se postupně přidá 0,1 g 4-dimetylaminopyridinu a 1,89 g dicyklohexylkarbodiimidu. Chladičí lázeň se odstření a směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě 20 °C. Pak se zfiltruje a filtrát se odpaří dosucha při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa, odparék se smísí s 500 ml etylacetátu, promyje se 250 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 N, dvekrát 100 ml 2% roztoku hydrogenu uhlíčitenu sodného, dvekrát 100 ml vody a 100 ml vody, nasycené chloridem sodným, vysuší se sírenem sodným a odpaří dosucha při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa. Odperek se fixuje na 20 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm a prášek se neneše na vrchol sloupce s obsemem 70 g silikagelu při průměru sloupce 2,6 cm a výšce 30 cm při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v poměru 80:20. Sloupec se postupně vymývá 500 ml směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 80:20, 1 000 ml směsi týchž rozpouštědel v objemovém poměru 70:30 a 1 200 ml směsi týchž rozpouštědel v objemovém poměru 60:40 a odebírájí se frakce po 60 ml.

Frakce 33 až 42 se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C, čímž se získájí 2 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[^{(1-metyl-5-tetrazolyl)-2-tiovinyly]-8-oxo-5-oxid-7-[2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-2-tritylemino-4-tiazolyl]-2-trityloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forme E jako krémově zbarvený prášek.}

Spektrum v infračerveném světle v CHBr₃ má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 390, 1 800, 1 720, 1 680, 1 655, 1 525, 1 490, 1 450, 750, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl₃, δ v ppm, J v Hz):

3,72 až 3 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-),
 3,96 (s, 3H, >NCH₃),
 4,44 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,35 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,40 (s, 1H, H v poloze 5 tiazolu),
 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-),
 6,97 (s, 1H, -COOCH-),
 7,60 (d, J = 16, 1H, =CHS-).

K roztoku 2 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[^{(1-metyl-5-tetrazolyl)-2-tiovinyly]-8-oxo-5-oxid-7-[2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-2-trityloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forme E v 17 ml etylenchloridu a 0,64 ml dimetylacetamidu, zchlazenému na -10 °C se přidá za míchání 0,302 ml chloridu fosforitého. Po 10 minutách při této teplotě se směs zředí 500 ml etylacetátu, promyje se dvekrát 100 ml 5% roztoku hydrogenu uhlíčitenu sodného a dvekrát 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa. Odperek se smísí s 10 ml metylenchloridu a roztok se chromatografiuje na sloupci 150 g silikagelu o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 4 cm a výšce 20 cm při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 65:35. Sloupec se vymývá 2 litry, též směsi pod tlakem 40 kPa a odebírájí se frakce po 120 ml.}

Frakce 6 až 21 se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C, čímž se získá 0,85 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[¹-metyl-5-tetrazolyl]-2-tiovinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako krémově zbarvený prášek.

Spektrum v infračerveném světle v CHBr₃ má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 400, 1 790, 1 715, 1 690, 1 510, 1 490, 1 450, 950, 750, 710.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl₃, δ v ppm, J v Hz):

3,43 až 3,50 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-),
3,94 (s, 3H, >NCH₃),
5,09 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
6,10 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
6,41 (s, 1H, H v poloze 5 tiazolu),
6,71 (s, 1H, (C₆H₅)₃CNH-),
6,95 (s, 1H, -COOCH-),
6,97 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-).

Roztok 0,85 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[¹-metyl-5-tetrazolyl]-2-tiovinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E v 10 ml tetrahydrofurenu se smísí s 10 ml vodného roztoku kyseliny mravenčí o koncentraci 50 objemových % a směs se 30 minut zehřívá na teplotu 50 °C. Pek se směs odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C, odpadek se rozpustí ve 20 ml etanolu při teplotě 60 °C, roztok se nechá zchladnout a vzniklé krystaly se oddělí filtrace, promyjí se dvakrát 10 ml dietyleteru a pak se usuší, Tímto způsobem se získá 0,24 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[¹-metyl-5-tetrazolyl]-2-tiovinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 440, 3 360, 3 200, 1 785, 1 720, 1 680, 1 610, 1 405

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d₆, δ v ppm, J v Hz):

3,65 až 3,91 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-),
4,97 (s, 3H, >NCH₃),
5,29 (d, J = 4 1H, H v poloze 6),
5,90 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
6,76 (s, 1H, H v poloze 5 tiazolu),
6,96 (d, J = 14, 1H, -CH=CHS-),
7,07 (d, J = 14 1H, =CHS-),
9,50 (d, J = 5, 1H, -CONH-).

Referenční příklad 8

Roztok 3,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino)-4-tiazolyl]-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E v 85 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se smísí 0,43 g 2-merkaptoypyridin-N-oxidu a 0,6 ml N,N-diisopropyletylesaminu a směs se míchá 30 minut při teplotě 25 °C. Pek se přidá ještě 0,43 g 2-merkaptoypyridin-N-oxidu a 0,6 ml N,N-diisopropyletylesaminu a směs se míchá ještě 10 minut při teplotě 25 °C, načež se zředí 250 ml etylacetátu.

Pek se směs dvakrát promyje 200 ml vody a pak ještě 200 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,1 N s 200 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Po vysušení síranem hořčnatým se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 3 999 Pa při teplotě 40 °C. 3,5 g takto získaného odparku se smísí s 0,5 g produktu, získaného tímto způsobem a směs se chromatografuje na 80 g silikagelu (Merck) o rozdílných zrn 0,04 až 0,66 mm při průměru sloupce 5 cm, načež se sloupec vymývá 10 litry směsi etylacetátu a metanolu v objemovém poměru 98:2 při tlaku 50 kPa, odebíráj se frakce o 120 ml. Frakce 2 až 4 se slijí a izoluje se 1,1 g nezměněné výchozí látky. Frakce 35 až 75 se odpaří dosucha za sníženého tlaku 3 999 Pa při teplotě 40 °C, čímž se získá 1,6 g 2-benzhydroxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-triazolyl)acetamido]-8-oxo-3-[1-oxid-2-pyridyl]-2-tiovinylyl-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako šedivá pěnovitá hmota.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 390, 1 780, 1 720, 1 680, 1 585, 1 510, 1 465, 1 420, 1 040, 945, 750.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,60 až 3,69 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
4,08 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
5,12 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
5,97 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
6,57 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
6,76 (s, 1H, H tiazolu),
7,0 (s, 2H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ v $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$),
7,1 až 7,5 (masivní, erometický),
8,25 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

2,3 g 2-benzhydroxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-triazolyl)acetamido]-8-oxo-3-[1-oxid-2-pyridyl]-2-tiovinylyl-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E v 54 ml kyseliny mravenčí. Roztok se zředí 21 ml destilované vody a míchá se 20 minut při 50 °C. Pak se roztok zfiltruje za tepla a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 1 333 Pa při teplotě 40 °C. Odperek se rozterte s 50 ml etanolu a pek se odpaří dosucha za sníženého tlaku 3 999 Pa při teplotě 40 °C. Postup se ještě jednou opakuje, načež se odperek smísí s 50 ml etanolu, pevná látka se oddělí filtrace za odsávání, promyje se 15 ml etanolu a pek dvekrát 25 ml etyleteru, načež se usuší za sníženého tlaku 1 333 Pa při teplotě 25 °C. Títko způsobem se získá 0,98 g 7-[2-(2-amino-4-triazolyl)-acetamido]-2-karboxy-8-oxo-3-[1-oxid-2-pyridyl]-2-tiovinylyl-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako šedivý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 330, 1 770, 1 670, 1 540, 1 470, 1 420, 1 040, 950, 760.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO-d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,75 až 4,16 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
3,88 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
5,24 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
5,73 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
6,78 (s, 1H, H tiazolu),
7,05 až 7,32 (AB, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH-S}-$),
7,1 až 7,5 (masivní, 4H, H v poloze 4 a 5 pyridinu + $-\text{NH}_2$),
7,63 (d, J = 7, 1H, H v poloze 3 pyridinu),

8,32 (d, J = 6, 1H, H v poloze 6 pyridinu),
9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Referenční příklad 9

K roztoku 4,9 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazoly)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-szabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 40 ml dimetylformamidu se postupně přidává při teplotě 22 °C v dusíkové atmosféře píidává při teplotě 22 °C v dusíkové atmosféře a ze stálého míchání 0,738 g 3-merkapto-6-metyl-1-oxidopyridazinu a 0,89 ml N,N-diisopropylethylaminu. Směs se míchá 15 minut při teplotě 25 °C, zředí se 600 ml etylacetátu a postupně se promývá dvakrát 120 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného o koncentraci 0,1 N, dvakrát 120 ml 2% vodného na 50 %, vysuší se sárenem sodným, zfiltruje se odpaří dosucha při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,6 kPa. Odperek se smíší s 10 ml etylacetátu a roztok se zfiltruje na sloupcí s obsahem 50 g silikagelu (Merck) o rozdílu zrn 0,05 až 0,2 mm při průměru sloupuce 2,4 cm. Sloupec se vymývá 500 ml etylacetátu, odebrájí se postupně frakce 1 až 100 ml, tato frakce je bez barvy, frakce 2 je světle žlutá a má objem 20 ml a frakce 3 má objem 360 ml. Tato frakce se odpaří dosucha při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa.

Tímto způsobem se získají 4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-trityl-amino-4-tiazoly)-acetamido]-3-[6-metyl-1-oxid-3-pyridazinyl]-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-szabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako hnědoorenžová pěna.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :
3 400, 1 780, 1 720, 1 680, 1 530, 1 495, 1 450, 1 330, 1 210, 1 050, 1 040, 1 000, 945, 810, 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (359 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,45 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
3,62 až 3,77 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
5,08 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
5,93 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
6,03 (s, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$),
6,76 (s, 1H, H tiazolu),
6,92 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$).

Roztok 3,9 g 3-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazoly)-acetamido]-3-[6-metyl-1-oxid-3-pyridazinyl]-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-szabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E se míchá 30 minut při teplotě 50 °C ve směsi 60 ml kyseliny mravenčí a 25 ml destilované vody. Směs se zchladí na 20 °C, zfiltruje filtrát se odpaří dosucha při teplotě 30 °C za sníženého tlaku 6 Pa. Odperek se smíší s 50 ml etenolem, roztok se odpaří dosucha při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa a celý postup se ještě dvakrát opakuje. Získaný pevný podíl se zahřívá se 40 ml etenolem 5 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se zchladí na teplotu 20 °C a pak se zfiltruje. Po usušení se tímto způsobem získá 1,96 g 7-[2-(2-aminino-4-tiazoly)-2-methoxy-acetamido]-2-kerboxy-3-[6-metyl-1-oxid-3-pyridazinyl]-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-szabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako šedý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :
3 420, 3 320, 3 230, 1 765, 1 675, 1 655, 1 620, 1 535, 1 320, 1 210, 1 040, 1 000, 810.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (300 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

2,33 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
 3,70 až 3,97 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 5,23 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,81 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,76 (s, 1H, H tiezolu),
 7,18 až 7,20 (mesivní, 5H, $-\text{CH}=\text{CH}-$ až $-\text{NH}_3^+$),
 7,51 až 7,86 (2d, J = 7, H pyridazinu),
 9,62 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Referenční příklad 10

K roztoku 4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemimo-4-tiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomelu, forma E ve 40 ml N,N-dimetylformamidu v bezvodém stavu se přidá 0,7 g 5,6-dioxo-4-metyl-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu a 0,77 ml N,N-diisopropyletyleminu. Reakční směs se zahřívá 90 minut na teplotu 60 °C a pak se zředí 200 ml etylacetátu a promyje čtyřikrát 100 ml destilované vody. Po vysušení síranem hořečnatým, filtrace a odpaření dosucha ze sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C se odperek chromatografuje na silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 4 cm a sloupec se pak vymývá pod tlakem 50 kPa při použití 3 litrů etylacetátu, odebírájí se frakce po 100 ml. Frakce 11 až 29 se odpaří dosucha ze sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 2,8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[5,6-dioxo-4-metyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tiovinylyl]-2-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemimo-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn.isomelu, forma E.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 360, 3 200, 2 820, 1 795, 1 710, 1 680, 1 590, 1 515, 1 450, 1 450, 1 040, 760.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ triazinu),
 3,30 až 4,0 (AB, J = 18, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$),
 3,88 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 4,65 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 6,02 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,32 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$),
 6,68 (s, 1H, H tiezolu),
 6,92 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
 7,15 až 7,52 (mesivní, aromatické + $-\text{CONH}-$ + $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$ + $-\text{CH}=\text{CHS}-$).

K roztoku 2,8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[5,6-dioxo-4-metyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tiovinylyl]-2-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemimo-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomelu, forma E ve 30 ml metylenchloridu a 1,1 ml N,N-dimetylacetamidu, zchlazenému na -30 °C se přidá 0,54 ml chloridu fosforitého a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě -15 až -10 °C, načež se zředí 250 ml etylacetátu. Pek se směs dvekrát promyje 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 250 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a rozpuštědlo se odpaří ze sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Odperek se chromatografuje na sloupci s obsahem 120 g silikagelu o rozmezru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 4 cm a výšce 20 cm, sloupec se vymývá 2 litry

směsi cyklohexenu a etylacetátu v objemovém poměru 20:80 pod tlakem 20 kPa a odebírájí se frakce o objemu 100 ml, frakce 4 až 16 se odpaří dosucha za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 1,75 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[$(\beta,6\text{-dioxo-4-metyl-1,4,\beta,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl})$ -2-tiovinyly]-7-[2-methoxyimino-2-(2-trityl-amino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tio-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako krémově zbarvená pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 380, 1 785, 1 710, 1 680, 1 515, 1 490, 1 445, 1 040, 940, 755, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,41 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ triazinu),
 3,58 až 3,68 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,04 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 5,10 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,95 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,74 (s, 1H, H tiezolu),
 6,84 (d, J = 17, 1H, $-\text{CH=CH-S-}$),
 6,96 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
 7,03 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH-}$),
 7,15 až 7,55 (mesivní, aromatické + $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH-}$ + $-\text{CH=CHS-}$),
 10,8 (s, 1H, $-\text{NH-}$ triazinu).

1,7 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[$(\beta,6\text{-dioxo-4-metyl-1,4,\beta,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl})$ -2-tiovinyly]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylaminoo-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tio-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E se rozpustí ve 24 ml kyseliny mřavenčí. Po přidání 16 ml vody se reakční směs zahřívá 25 minut na teplotu 50 °C, pak se za tepla zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 1,3 kPa při teplotě 40 °C. Odperek se rozteče se 40 ml etanolu a směs se znova odpaří dosucha za sníženého tlaku 5 kPa při teplotě 40 °C. Tento postup se ještě jednou opakuje a získaný odperek se smíší se 30 ml etanolu. Nerozpustný podíl se oddělí filtrace, promyje se 30 ml etenolem a dvakrát 50 ml eteru, načež se usuší za sníženého tlaku 1,3 kPa při teplotě 25 °C. Tímto způsobem se získá 0,85 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[$(5,6\text{-dioxo-4-metyl-1,4,\beta,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl})$ -2-tiovinyly]-8-oxo-5-tio-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako krémově zbarvená pevná látka.

Rf = 0,37 při chromatografii na-vrstvě silikagelu, jako rozpouštědlo se užije směs etylacetátu a kyseliny octové a vody v objemovém poměru 3:2:2.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 300, 3 260, 2 900, 1 770, 1 705, 1 680, 1 630, 1 585, 1 530, 1 375, 1 040, 950.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO-d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,35 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ triazinu),
 3,65 až 3,88 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,87 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 5,22 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,80 (d, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,75 (s, 1H, H tiezolu),
 6,83 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH=CH-S-}$),
 7,11 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH=CH-S-}$),

7,20 (s, široký, 3H, $-\text{NH}_3^+$),
9,58 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Referenční příklad 11

Při teplotě 60 °C se 80 minut míchá v dusíkové atmosféře směs 5,8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-2-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 58 ml dimetylformamidu, 1,3 g 4-(2-methoxyethyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu a 0,819 mg diisopropyleteru. Směs se zchladí na 20 °C a zředí se 300 ml etylacetátu, organická fáze se promyje čtyřikrát 100 ml vody, vysuší se sírenem hořecnatým, zfiltruje a odparí dosucha při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa. Odpadek se rozpustí ve 250 ml etylacetátu, zfiltruje se sloupcem s obsahem 32 g silikagelu a sloupec se promyje 500 ml etylacetátu. Eluat se odparí dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 5,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4,6-dioxo-4-/2-methoxyethyl/-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny] -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako krémově zbarvená pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 2 830, 1 800, 1 720, 1 690, 1 590, 1 525, 1 495, 1 450, 1 370, 1 210, 1 110, 1 040, 940, 750, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,32 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$),
3,60 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$),
4,02 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{---})-$),
3,34 až 4,1 (dd, J = 18, 2H, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$),
4,00 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
4,66 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
6,08 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
6,71 (s, 1H, H tiazolu),
6,82 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}$).

K roztoku 5,3 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4-/2-methoxyethyl/-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny] -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E v 53 ml metylenchloridu, zchlazeného na -10 °C se přidá 2,06 ml dimetylacetamidu a pak 0,91 ml chloridu fosforitého. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě -10 °C a pak se zředí 750 ml etylacetátu, roztok se promyje dvekrát 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenu hličitanu sodného, dvekrát 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem hořecnatým, odparí se objem 50 ml ze sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C a přidá se 200 ml isopropyleteru. Vyloučená pevná látka se izoluje filtrace, promyje se 20 ml isopropyleteru a usuší. Tímto způsobem se získá 4,2 g pevné látky krémové barvy. Tato pevná látka se rozpustí ve směsi etylacetátu a cyklohexanu v objemovém poměru 70:30 a chromatografuje se na sloupci silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 cm při průměru sloupuce 6 cm a výšce 20 cm. Sloupec se vymývá 1 500 ml směsi etylacetátu a cyklohexanu v objemovém poměru 70:30 pod tlakem 40 kPa a odebírají se frakce po 65 ml. Frakce 9 až 19 se odparí dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 2,9 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[5,6-dioxo-4-/2-methoxyethyl/-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny] -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako krémově zbarvená pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 2 820, 1 785, 1 720, 1 690, 1 590, 1 520, 1 490, 1 450, 1 370, 1 210, 1 110, 1 040, 940, 700, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,34 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$),
 3,60 (t $J = 2$, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$),
 4,11 (t, $J = 5$, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}^<$),
 3,60 až 3,68 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2$),
 4,06 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 2,11 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 2,90 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,76 (s, 1H, H tiazolu),
 6,86 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH=CHS-}$),
 6,93 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH-}$),
 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}$).

2,8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-[$(\beta,6\text{-dioxo-4-/2-methoxyethyl/-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4,5-triazin-3-yl)-2-tiovinyl]$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tie-1-szabicyklo[4.2.0]2-oktenu ve formě syn-isomeru, forme E se rozpustí v 50 ml kyseliny mravenčí, přidá se 25 ml vody a směs se 15 minut zahřívá za stálého míchání na teplotu 50 °C. Pak se směs zředí 25 ml vody, zchladí, zfiltruje a odparej dosucha při teplotě 40 °C a tlaku 6 Pa. Odparek se třikrát smísí s 50 ml etanolu a po každé se roztok odparej dosucha za sníženého tlaku 6 Pa. Odparek se smísí s 200 ml etanolu, zahřeje se na teplotu veru pod zpětným chladičem, že horke se zfiltruje přes skleněnou fritu, odperek se znova rozpustí při teplotě veru pod zpětným chladičem ve 100 ml etanolu, směs se znova za horke zfiltruje, oba filtráty se slijí a zahustí ne objem 20 ml, načež se zchledí na teplotu 0 °C a takto získaná pevná látka se oddělí filtrace a usuší. Tímto způsobem se získá 1,45 g 7-[2-(2-amino-5-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-[$(\beta,6\text{-dioxo-4-/2-methoxyethyl/-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tiovinyl]$ -8-oxo-5-tie-1-szabicyklo[4.2.0]2-oktenu, ve formě syn-isomeru, forme E jako žlutá pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 480, 2 830, 1 775, 1 710, 1 680, 1 630, 1 590, 1 530, 1 380, 1 110, 1 040, 940.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (300 MHz, DMSO-d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,36 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$),
 3,56 (t, $J = 5$, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$),
 4,10 (t, $J = 5$, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}^<$),
 3,62 až 3,73 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,96 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 2,18 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 2,81 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,78 (s, 1H, H tiazolu),
 6,87 (d, $J = 15$, 1H, $-\text{CH=CH-S-}$),
 7,29 (d, $J = 10$, 1H, $-\text{CH=CH-S-}$),
 6,70 (s široký, 3H, $-\text{NH}_3^+$),
 9,50 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH-}$),
 12,64 (s, 1H, $=\text{NNHCO-}$ nebo $=\text{NN=C-}$).
 O

4-(2-metoxyethyl)- β , δ -dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazin je možno získat způsobem podle belgického patentového spisu č. 830 432.

Referenční příklad 12

Při teplotě 60 °C se míchá v dusíkové atmosféře 2,5 hodiny směs 10 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazoly)acetamido]-8-oxo- β -oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)- β -tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 50 ml dimetylformamidu, 2,26 g 4-(2,2-dimetoxyethyl)- β , δ -dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu a 1,9 ml N,N-diisopropyletaminu. Směs se zředí 600 ml etylacetátu, promyje se dvekrát 125 ml vody, 150 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 %, dvekrát 150 ml roztoku hydrogenu hličitenu sodného, nasyceného na 50 %, dvekrát 150 ml roztoku chloridu sodného, nasyceného na 50 %, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Odperek se uvede do roztoku ve 30 ml metylenchloridu a pek se chromatografuje na sloupci silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,02 až 0,06 mm při průměru sloupce 7 cm a výšce 35 cm. Sloupec se vymývá 7 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 40:60 pod tlakem 40 kPa a odebírájí se frakce po 100 ml. Frakce 27 až 46 se odpaří při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa. Tímto způsobem se získá 8,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4-(2,2-dimetoxyethyl)- β , δ -dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny]-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazoly)acetamido]-8-oxo- β -oxid- β -tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako běžově zbarvená pěna.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 380, 3 250, 1 795, 1 720, 1 685, 1 520, 1 490, 1 445, 1 040, 940, 760, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,34 až 4,12 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
3,40 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$),
3,94 až 4,06 (s, 2H, $-\text{OCH}_3$ až $>\text{NCH}_2-$),
4,60 až 4,68 (m, 2H, H v poloze 6 a $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$),
6,07 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
6,70 (s, 1H, H tiazolu),
6,82 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
6,96 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$).

Při teplotě -10 °C se ze stálého míchání smísí roztok 8,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4-(2,2-dimetoxyethyl)- β , δ -dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny]-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazoly)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E s 3 ml dimetylacetamidu ve 100 ml metylenchloridu s 1,40 ml chloridu fosforitého. Za 1,5 hodiny a za 2 hodiny se pokaždé přidá ještě 0,7 ml chloridu fosforitého. Směs se zředí 600 ml etylacetátu, promyje se dvekrát 150 ml 2% roztoku hydrogenu hličitenu sodného a dvekrát 150 ml roztoku chloridu sodného, nasyceného na 50 %, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha při teplotě 20 °C a při tlaku 2,7 kPa. Odperek se smísí s 50 ml etylacetátu a roztok se chromatografuje na sloupci 100 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm při průměru sloupce 3 cm a výšce 25 cm. Sloupec se vymývá 1 litrem etylacetátu a odebírájí se frakce po 200 ml. Frakce 3, 4 a 5 se odpaří dosucha při teplotě 20 °C a při tlaku 2,7 kPa, čímž se získá 7,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4-(2,2-dimetoxyethyl)- β , δ -dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny]-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazoly)acetamido]-8-oxo- β -tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako oranžová pěna.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 380, 1 780, 1 720, 1 680, 1 510, 1 490, 1 440, 755, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,40 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$),
 3,74 ež 3,66 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,98 (d, J = 2, 2H, $>\text{NCH}_2-$),
 4,02 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 4,62 (t, J = 2, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$),
 5,08 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,92 (dd, J = 4 ež 9, 1H, H v poloze 7),
 6,73 (s, 1H, H tiezolu),
 6,83 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
 6,92 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$).

1) a) Na teplotu $> 0^\circ\text{C}$ se 30 minut zahřívá roztok 1,05 g 2-benzhydryloxykarbonyl-
 $-3-[4-(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,2,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-$
 $-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemimo-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0] -$
 $-2\text{-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 20 ml kyseliny mravenčí o koncentraci 98 \%. Směs se odpaří dosudna při teplotě } 50^\circ\text{C a při tlaku } 6,5 \text{ Pa, odperek se smíší s 50 ml acetonu a odpaří se dosudna při teplotě } 30^\circ\text{C za sníženého tlaku } 2,7 \text{ kPa, načež se celý postup ještě jednou opakuje. }$

Získaná pevná látka se zahřívá 10 minut na teplotu 60°C za stálého míchání s 50 ml acetonu, zchlazená suspenze se zfiltruje a získaný materiál se usuší, čímž se získá 0,51 g 7-[2-(2-amino-5-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-kerboxy-3-[2,6-dioxo-4-formylmetyl-1,4,2,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0] -2\text{-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E. }

Spektrum v infradifrakčním světle má charakteristické pásy při cm^{-1} v bromidu draselném:

3 500, 2 300, 1 770, 1 710, 1 680, 1 540, 1 050, 950.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (300 MHz, CF_3COOD , δ v ppm, J v Hz):

3,87 (AB-limit, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,30 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 5,20 (s široký, 2H, $>\text{NCH}_2-$),
 5,38 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 6,03 (d, J = 4, 1H, H v poloze 7),
 7,22 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
 7,20 (s, 1H, H tiezolu),
 7,72 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$),
 9,74 (s široký, 1H, $-\text{CHO}$).

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (300 MHz, CF_3COOD a D_2O , δ v ppm, J v Hz):

3,82 (AB limit, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,26 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 5,10 (s široký, 2H, $>\text{NCH}_2-$),
 5,31 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,96 (d, J = 4, 1H, H v poloze 7),
 7,06 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),

7,43 (s, 1H, H tiazolu),
 7,26 (d, J = 16, 1H, =CHS-),
 9,67 (s široký, 1H, -CHO).

b) Je také možno postupovat následujícím způsobem:

Na teplotu >0 °C se 30 minut za stálého míchání zehřívá směs 1 g 2-benzhydryloxykarbo-nyl-3-[4-(2,2-dimetoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazoly)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 40 ml kyseliny mravenčí, 1,27 ml vody a 6 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm. Směs se odpaří dosucha při teplotě 30 °C a při tlaku 2,7 kPa a získaný prášek se nanese na vrchol sloupce s obsahem 20 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm při průměru sloupce 2 cm a výšce 17 cm. Sloupec se vymývá směsí etyleacetátu, kyseliny mravenčí a vody v objemovém poměru 3:1:1 a odebírájí se frakce o objemu 10 ml. Frakce 3 až 26 se odpaří dosucha při teplotě 27 °C a při tlaku 0,007 kPa. Žlutá pevná látka, získaná tímto způsobem se rozetře se 60 ml eteru, zfiltruje a pevný podíl se usuší, čímž se získá 0,4 g 7-[2-(2-amino-4-tiazoly)-2-metoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[5,6-dioxo-4-formylmetyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, jehož NMR spektrum a spektrum v infračerveném záření jsou totožné jako u produktu, získaného v odstavci a).

2) Do roztahu se v dusíkové atmosféře získá směs 0,297 g 7-[2-(2-amino-4-tiazoly)-2-metoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[5,6-dioxo-4-formylmetyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 10 ml vody a 0,042 g hydrogenuhlíčitenu sodného, roztok se zfiltruje a lyofilizuje. Tímto způsobem se získá 0,28 g sodné soli 7-[2-(2-amino-4-tiazoly)-2-metoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[5,6-dioxo-4-formylmetyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako aldehydhydrát.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 420, 3 200, 1 760, 1 710, 1 670, 1 600, 1 530, 1 040, 945.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 + D_2O , δ v ppm, J v Hz):

3,54 (AB limit, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 5,06 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,08 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{OH})_2$),
 5,63 (d, J = 4, 1H, H v poloze 7),
 6,44 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
 6,76 (s, 1H, H tiazolu),
 7,24 (d, J = 16, 1H, =CHS-),
 9,60 (s, 0,05H, -CHO).

NMR-spektrum sodné soli ve formě aldehydhydrátu prokazuje, že roztok je ve formě aldehydu, spektrum je totožné se spektrem, které bylo popsáno v odstavci 1a).

4-(2,2-dimetoxyethyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazin je možno získat následujícím způsobem:

Připraví se roztok metylátu sodíku tek, že se rozpustí 4,15 g sodíku ve 140 ml metanolu, přidá se 32,3 g 4-(2,2-dimetoxyethyl)-tiosemikarbezidu a přidá se ještě 26,3 g etyloxalátu.

Směs se zahřívá 4 hodiny za stálého míchání na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se nechá zchladnout přes noc. Následujícího dne se získaná suspenze zfiltruje a sraženina se promyje třikrát 25 ml eteru. Pevný podíl se uvede do roztoku ve 40 ml vody a po zchlazení na 4 °C se roztok okyslí na pH 3 kyselinou chlorovodíkovou o koncentraci 4 N a nechá se stát 30 minut při teplotě 4 °C. Po filtrace a usušení se tímto způsobem získá 12 g 4-(2,2-dimetoxyethyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu ve formě bílé pevné látky. Teplota tání na Koflerově bloku je 127 °C za rozkladu.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselém má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 280, 3 250, 1 695, 1 380, 1 130, 1 050.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (80 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,30 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$),
4,38 (d, J = 5,5, 2H, $>\text{NCH}_2-$),
4,94 (t, J = 5,5, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).

4-(2,2-dimetoxyethyl)tiosemikarbazid je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 14,3 g hydrazinhydrátu ve 40 ml etanolu se přidá v průběhu 1 hodiny za stálého míchání při teplotě 5 až 9 °C 37,7 g 2,2-dimetoxyethylisotiocyanátu. Po 12 hodinách stání při teplotě 4 °C se směs odpaří dosud až teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa. Žlutý sirupovitý materiál, získaný tímto způsobem postupně vykrystalizuje. Pevný podíl se za tepla rozpustí v 50 ml metanolu, roztok se zfiltruje a zředí 200 ml dietyltertu. Po 10 hodinách při teplotě 4 °C se směs zfiltruje, čímž se získá 32,3 g 4-(2,2-dimetoxyethyl)tiosemikarbazidu ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání na Koflerově bloku je 69 °C.

Referenční příklad 13

Způsobem podle příkladu 14 se uvede do reakce 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4-(2,2-dietoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-sazebicyklo[4.2.0]-2-okten ve formě syn-isomeru, forme E a 1,06 g tosylátu a 8 g 4-(2,2-dietoxyethyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu za přítomnosti 2,85 ml N,N-diisopropyletaminu v 75 ml dimetylformamidu. Chromatografie se provádí na sloupci 250 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,02 až 0,2 mm při průměru sloupce 5 cm a výšce 40 cm, sloupec se vymývá 5 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 30:70. Tímto způsobem se získá 8,35 g výsledného produktu ve formě hnědočervené pěny.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

1,15 (t, J = 7, 6H, $-\text{CH}_3$),
3,38 (d, J = 18, 1H, $-\text{SCH}-$),
3,70 až 3,72 (2q AB, J = 9 až 7, 4H, $-\text{OCH}_2-$),
3,90 až 4,20 (masivní, 6H, $>\text{NCH}_2-$, OCH_3 až $-\text{SCH}-$),
4,65 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
4,72 (t, J = 5, 1H, $-\text{CH}(\text{OEt})_2$),
6,04 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
6,70 (s, 1H, H tis zolu),
6,85 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$),
11,94 (s široký, 1H, 1H, $=\text{NNHCO}-$ nebo $=\text{NN=C}-$).
||
OH

Na teplotu -10°C se 2 hodiny chladí roztok 8,30 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/[4-(2,2-dietoxyethyl)-,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo- β -oxid- β -tia-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isoméru, forma E ve 100 ml metylechloridu s 2,88 ml dimetylacetamidu, přičemž se přidává 1,53 ml chloridu fosforitného. Pak se směs zpracovává stejným způsobem jako v příkladu 13 a produkt se chromatografuje na sloupci 200 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm při průměru sloupce 4 cm a výšce 44 cm, sloupec se vymývá 2 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 30:70. Tímto způsobem se získá 5,3 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/[3-(2,2-dietoxyethyl)-,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo- β -tia-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutooranžová pěna. Získaný produkt se dále čistí rozpuštěním ve 20 ml etylacetátu a přidáním 100 ml diisopropyloxidu, čímž se získá 4,5 g pevné látky krémové barvy.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 390, 1 785, 1 720, 1 685, 1 585, 1 515, 1 495, 1 445, 1 050, 940, 750, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (300 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

1,18 (t, $J = 7$, 6H, $-\text{CH}_3$),
 3,52 až 3,75 (2q AB, $J = 7$ až 10, 4H, $-\text{COO}_2-$),
 3,60 (d, $J = 18$, 1H, $-\text{SCH}=$),
 3,97 až 4,06 (masivní, 6H, $-\text{OCH}_3-$, $>\text{NCH}_2-$, $-\text{SCH}=$),
 4,76 (t, $J = 5$, 1H, $-\text{CH}(\text{O Et})_2$),
 5,09 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 5,92 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,75 (s, 1H, H tiazolu),
 6,85 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH=CHS}-$),
 6,92 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$),
 6,92 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$),
 11,30 (s široký, 1H, $=\text{NNHCO}-$ nebo $=\text{NN=C}-$).
 OH

Na teplotu 50°C se 30 minut zahřívá roztok 1 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/[4-(2,2-dietoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo- β -tia-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isometu, forma E ve 25 ml kyseliny mravenčí. Směs se odpeří dosucha při teplotě tě 40°C a tlaku 2,7 kPa, odpárek se smísí s 20 ml acetonu, odpaří se dosucha při teplotě 20°C a při tlaku 2,7 kPa, postup se ještě dvakrát opakuje, odpárek se rozestří se 40 ml acetonu, směs se zahřívá 10 minut ze stálého míchání na tplotu varu pod zpětným chladičem a po zchlazení se suspenze zfiltruje. Tímto způsobem se získá 0,6 g žlutého prášku, který se čistí následujícím způsobem:

50 mg tohoto produktu se rozpustí v 1 ml čisté kyseliny mravenčí, přidá se 2,5 g silikagelu (Merck) o velikosti zrn 0,05 až 0,2 mm a směs se odpeří dosucha při teplotě 30°C a tlaku 0,007 kPa. Pek se prášek nanese na vrchol sloupce, který obsahuje 5 g silikagelu při průměru sloupce 2,5 cm a výšce 3 cm, sloupec se vymývá 100 ml směsi etylacetátu, kyseliny octové a vody v objemovém poměru 3:2:2 a odebírájí se frakce po 10 ml. Frakce 2 až 7 se odpaří dosucha při teplotě 30°C , a tlaku 0,007 kPa, čímž se získá 30 mg 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-kerboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmetyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny]-8-oxo- β -tia-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-oktenu, ve formě syn-isomeru, forma E jako krémově zbarvený prášek, jehož vlastnosti v infračerveném světle a NMR-spektru jsou totožné s vlastnostmi produktu z referenčního příkladu 12, odstavce 1a).

4-(2,2-dietoxyethyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazin je možno získat následujícím způsobem.

K roztoku 2,07 g sodíku v 70 ml bezvodého metanolu se postupně přidává 18,6 g 4-(2,2-dietoxyethyl)tiosemikerbazidu a 13,15 g dietyloxalátu a směs se zehřívá v dusíkové atmosféře 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs nechá zchladnout a zředí se 300 ml vody a 150 ml etylacetátu, načež se okyselí na pH 2 za stálého chlazení na teplotu 4 °C přidáváním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se slije, vodná fáze se extrahuje třikrát 100 ml etylacetátu, organická fáze se promyje třikrát 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha při teplotě 20 °C a při tlaku 2,7 kPa. Tímto způsobem se získá 22,6 g žlutého oleje, který sestává z 4-(2,2-dietoxyethyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu.

4-(2,2-dietoxyethyl)tiosemikerbazid je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 94 g isocitokyanátu 2,2-dietoxyethylu ve 150 ml etanolu se přidá v průběhu 1 hodiny při teplotě 4 °C 27,3 ml hydrexinhydrátu. Směs se míchá ještě 20 minut při teplotě 4 °C a pak se zfiltruje, čímž se získá 86 g výsledného produktu jako bílá pevná látka o teplotě tání 96 °C.

Referenční příklad 14

K roztoku 3,7 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazoly)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-4-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forme E v 70 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu se přidá 1,5 g 4-kerbamoylmetyl-2,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu a 0,6 ml N,N-diisopropylethylaminu. Reakční směs se zehřívá 3 hodiny v dusíkové atmosféře na teplotu 60 až 65 °C, načež se zředí 300 ml etylacetátu a promyje třikrát 100 ml destilované vody. Po usušení síranem hořecnatým a filtrace se rozpuštědlo odpaří při tlaku 4,4 kPa při teplotě 40 °C, čímž se získá 3,1 g surového výsledného produktu.

3,7 g tohoto produktu se chromatografuje na sloupci silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 4 cm a výšce 30 cm, sloupec se promývá pod tlakem 40 kPa etylacetátem a odebírají se frakce o objemu 200 ml, frakce 11 až 32 se odpaří dosucha za sníženého tlaku 4,4 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 2,7 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[{(4-kerbamoylmetyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny] -7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazoly)-acetamido]-8-oxo-5-tia-4-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forme E.

Spektrum v infrečerveném světle v (CHBr₃), má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 450, 3 390, 3 190, 2 820, 1 780, 1 720, 1 680, 1 590, 1 470, 1 450, 1 050, 940, 700,

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm, J v Hz).

3,62 až 3,88 (AB, J = 16, 2H, -SCH₂-),
 3,83 (s, 3H, =NOCH₃),
 4,41 (s široký, 2H, -CH₂CONH₂),
 5,22 (d, J = 5, 1H, H v poloze 6),
 5,70 (dd, J = 5 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,71 (s, 1H, H tiazolu),
 6,80 až 6,96 (AB, J = 16, -CH=CH-S-),
 6,94 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂),
 7,10 až 7,50 (mt, 1H, aromatické),

7,71 až 8,80 (2s, 2 x 1H, -CONH₂),
9,28 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇),
12,62 (s, 1H, =NH=C-OH a =N-NH-C-).

0

2,7 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4-karbamoylmethyl]-,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny] -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E se rozpustí ve 47 ml kyseliny mrevenčí. Po přidání 30 ml destilované vody se reakční směs 30 minut zahřívá na teplotu 50 °C, pak se zředí 17 ml destilované vody a zfiltruje. Filtrát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 0,67 kPa při teplotě 40 °C. Odperek se rozetře s 50 ml bezvodého etanolu a etanol se odpaří za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Tento postup se ještě dvekrát opakuje. Odperek se smísí s 50 ml bezvodého etanolu. Nerozpustný podíl se oddělí filtrace za odsávání a promyje se 25 ml bezvodého etanolu a dvekrát 50 ml eteru, nečež se suší za sníženého tlaku 0,67 kPa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 1,3 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[4-karbamoylmethyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-kerboxy-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako běžový prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:
3 410, 3 320, 3 200, 3 100, 2 000, 1 770, 1 710, 1 680, 1 630, 1 590, 1 380, 1 040, 945.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (300 MHz, DMSO d₆, δ v ppm, J v Hz):

3,63 až 3,83 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-),
3,87 (s, 3H, =NOCH₃),
4,42 (s široký, 2H, -CH₂CONH₂),
5,20 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
5,78 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
6,72 (s, 1H, H tiazolu),
6,90 až 7,08 (2d, J = 16, 2 x 1H, -CH=CH-S-),
7,32 (s, široký, 2H, -NH₂ tiazolu),
7,70 (s široký, 2H, -CONH₂),
9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇),

=NN=C-CH nebo =NNH-C-, δ > 12 ppm.

0

4-karbamoylmethyl-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazin je možno získat následujícím způsobem:

8,33 g 4-etoxykarbamoylmetylitosemikarbazidu [Gante a Lentsch, Chem. Ber., 97, 989 (1964)] se uvede do suspenze ve 200 ml nasyceného roztoku amoniaku v etanolu a reakční směs se míchá 22 hodin při teplotě 25 °C. Nerozpustný podíl se oddělí filtrace za odsávání, promyje se dvekrát 25 ml alkoholu a dvekrát 50 ml eteru, po usušení se tímto způsobem získá 6,2 g 4-karbamoylmetylitosemikarbazidu o teplotě tání 188 °C.

3,88 g 4-karbamoylmethyl-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu se získá kondenzací 6,8 g 4-karbamoylmetylitosemikarbazidu a 6,7 g etylaxalátu způsobem podle publikace M. Pesson a M. Antoinne, Bull. Soc. Chim. France 1 990 (1970).

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 550, 3 480, 3 420, 3 270, 3 100, 2 000, 1 710, 1 690, 1 670, 1 365, 1 200.

Referenční příklad 15

Roztok 4 g sodné soli 4-N,N-dimethylkarbamoylmethyl-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu, ve 240 ml N,N-dimethylformamidu se smísí s 0,60 ml kyseliny mravenčí a pak se směs zehřívá v dusíkové atmosféře na teplotu 60 °C. Pek se přidá 8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)- β -tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E a pak ještě po kapkách v průběhu 10 minut roztok 2,8 ml N,N-diisopropyletylaminu ve 20 ml N,N-dimethylformamidu. Směs se míchá 2 hodiny a 20 minut při teplotě 60 °C a pak se zředí 600 ml destilované vody a směs se extrahuje dvakrát 250 ml etylacetátu. Organické extrakty se postupně promyjí 200 ml 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, 200 ml roztoku hydrogenuhičitenu sodného, nasyceného na 50 % a 200 ml roztoku chloridu sodného, nasyceného na 50 %, načež se směs vysuší síranem hořčatým. Pek se směs odpaří dosucha za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 30 °C a odperek se chromatografuje na sloupce silikagelu o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při výšce sloupce 30 cm a průměru 5 cm, sloupec se vymývá při tlaku 50 kPa nejprve 2,5 litry etylacetátu a pak 1,5 litry směsi etylacetátu a metanolu v objemovém poměru 95:5. Frakce 32 až 37 po 100 ml se slijí a odpaří dosucha. Tímto způsobem se získá 2,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4-(N,N-dimethylkarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo- β -oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutohnědá pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v (CHBr₃) má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 380, 3 200, 1 800, 1 725, 1 685, 1 670, 1 590, 1 520, 1 490, 1 450, 1 040, 945, 755, 740.

Roztok 2,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4-(N,N-dimethylkarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo- β -oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 48 ml metylenchloridu při teplotě -10 °C se smísí s 1,47 ml N,N-dimetylacetamidu a pek se přidá 0,44 ml chloridu fosforitného a směs se míchá 3 hodiny při teplotě -10 °C. Reakční směs se pak zředí 100 ml metylenchloridu a vlije se do 100 ml roztoku hydrogenuhičitenu sodného, nasyceného na 50 %. Organická fáze se promyje 100 ml roztoku chloridu sodného, nasyceného na 50 %, vysuší se síranem hořčatým a pek se odpaří dosucha za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 30 °C. Odperek se chromatografuje na sloupce silikagelu o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 2,2 cm, a výšce 30 cm, sloupec se vymývá 600 ml etylacetátu a odebírájí se frakce po 25 ml. Frakce 10 až 21 se slijí a odpaří dosucha. Tímto způsobem se získá 1,3 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4-(N,N-dimethylkarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo- β -tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr₃) má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 400, 1 790, 1 730, 1 690, 1 670, 1 550, 1 520, 1 500, 1 460, 1 050, 760, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (300 MHz, CDCl₃, δ v ppm, J v Hz):

2,97 až 3,40 (2s, 2 x 3H, -CON(CH₃)₂),
3,60 až 3,75 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
4,08 (s, 3H, =NOCH₃),
4,73 (s široký, 2H, -CH₂CON <),

5,08 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,93 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,77 (s, 1H, H v poloze 5 tiazolu),
 6,88 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-),
 6,92 (s, 1H, -CO CH(C₆H₅)₂),
 7,0 až 7,6 (masivní, 27H, aromatické -CONH- a -CH=CHS-).
 7,81 (s široký, trityl -NH-),
 11,2 (s široký, 1H, -N=C-CH a -N-C- triazin).



9 ml destilované vody se přidá k roztoku 1,3 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(N,N-dimetylkarbemoylmetyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyly/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] -2-oktenu ve formě syn-isomeru, forme E v 15 ml kyseliny mravenčí o koncentraci 98 % a reakční směs se zehřívá 45 minut na teplotu 50 °C. Po filtrace k odstranění nerozpustného podílu se směs odpaří dosud za sníženého tlaku 1,33 kPa p*í teplotě 40 °C. Odperek se rozeteče s 20 ml etanolu a pak se odpaří za sníženého tlaku 4 kPa p*í teplotě 30 °C. Pevný podíl se smísí s 25 ml etanolu a roztok se postupně promývá třikrát 5 ml etanolu a pak třikrát 10 ml styleretu, načež se usuší. Tímto způsobem se získá 0,62 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-/ [4-(N,N-dimetylkarbemoylmetyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-5-yl]-2-tiovinyly/-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] -2-oktenu ve formě syn-isomeru, forme E.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 420, 3 320, 3 210, 1 780, 1 720, 1 690, 1 660, 1 530, 1 040, 945.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d₆, δ v ppm, J v Hz):

2,88 až 3,08 (2s, 2 x 3H, -CON(CH₃)₂),
 3,61 až 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 3,85 (s, 3H, =NOCH₃),
 4,80 (s široký, 2H, -CH₂CON<),
 5,21 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,79 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,75 (s, 1H, H tiazolu),
 6,88 až 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-),
 7,19 (s, široký, 2H, -NH₂),
 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇),
 12,73 (s, 1H, -N=C-OH a -NH-C- triazin).



Sodnou sůl 4-(N,N-dimetylkarbemoylmetyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu je možno získat způsobem podle publikece M. Pesson a M. Antoine, Bull. Soc. Chim. Fr. (1970) 1 590 působením etyloxalátu na 4-(N,N-dimetylkarbemoylmetyl)tiosemikarbazid v metanolu za přítomnosti methylátu sodíku.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 200, 1 696, 1 640, 1 580, 1 530.

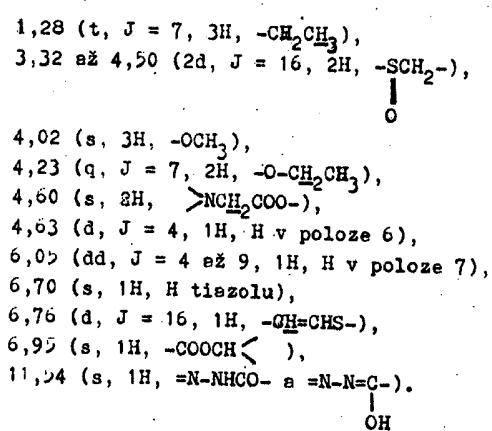
Referenční příklad 16

Na teplotu 80 °C se 1 hodinu a 20 minut zahřívá roztok 18,2 g 2-benzhydryloxykerbo-nyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)- \rightarrow -tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 8,4 g 5,6-dioxo-4-etoxykerbamoylmethyl-3-tioxo-1,2,4-perhydrotrienzu a 3,11 g diisopropyleteminu ve 182 ml dimetylformamidu. Směs se zchladí, zředí se 2 000 ml etylacetátu a třikrát 100 ml nesyceného vodného roztoku hydrogenuhličitému sodného a dvakrát 100 ml nesyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem hořčatým, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa. Odparek se chromatografuje na sloupci s obsahem 313 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,06 až 0,2 mm při průměru sloupce 4,9 cm a výšce 31 cm, sloupec se vymývá 2 000 ml směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 20:80 a pak 2 200 ml etylacetátu přičemž se odebírají frakce po 100 ml. Frakce 10 až 40 se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa, čímž se získá 6,15 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[5,6-dioxo-4-etoxykarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutá pěna.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 1 795, 1 720, 1 685, 1 590, 1 512, 1 490, 1 445, 1 210, 1 040, 935, 750, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):



K roztoku 6 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[5,6-dioxo-3-etoxykarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylaminoo-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E a 2,27 ml dimetylacetamidu v 60 ml metylenchloridu, zchlazenému na -10 °C se přidá 1 ml chloridu fosforitného a teplota se udržuje na -10 °C ještě 1 hodinu a 20 minut. Směs se pak zředí 750 ml etylacetátu, promyje se třikrát 100 ml nesyceného roztoku hydrogenuhličitému sodného, dvakrát 100 ml nesyceného roztoku chloridu sodného a pak se odpaří dosucha při sníženém tlaku 2,7 kPa.

Odparek se chromatografuje na sloupci s obsahem 35 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,06 až 0,2 mm při průměru sloupce 2,1 cm a výšce 18 cm, sloupec se vymývá 0,5 litry etylacetátu a odebírají se frakce po 30 ml. Frakce 2 až 7 se odpaří dosucha při tlaku 2,7 kPa, čímž se získá 5,2 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[5,6-dioxo-4-etoxykarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutá pěna.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 1 780, 1 720, 1 685, 1 590, 1 525, 1 490, 1 445, 1 210, 1 035, 940, 750, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

1,28 (t, $J = 7$, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 3,55 až 3,64 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,06 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 4,26 (q, $J = 7$, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$),
 4,63 (s, 2H, $>\text{N}-\text{CH}_2\text{COO}-$),
 5,09 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 5,94 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,72 (s, 1H, H tiazolu),
 6,75 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
 6,94 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2-$),
 11,05 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ a $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).
 OH

Na teplotu 50 °C se 15 minut zehřívá roztok 5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[(>,6-dioxo-4-etoxykarbonylmetyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tiaz-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 100 ml kyseliny mravenčí o koncentraci 98 % a 30 ml destilované vody. Směs se zchladí, zředí se 70 ml vody, zfiltruje a filtrát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa. Odperek se smísí s téměř 50 ml etanolu a po každé se roztok odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa a získaná pevná látka se pak uvede v suspenzi v 50 ml etanolu při teplotě varu pod zpětným chladičem, roztok se zchladí, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa. Tímto způsobem se získá 1,9 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[(>,6-dioxo-4-etoxykarbonylmetyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tiaz-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutá pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 340, 3 220, 3 130, 1 780, 1 725, 1 690, 1 590, 1 530, 1 040, 945.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ v ppm, J v Hz):

1,22 (t, $J = 7$, 3H, CH_3-CH_2-),
 3,60 až 3,85 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,85 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 4,15 (q, $J = 7$, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$),
 4,66 (s, 2H, $>\text{N}-\text{CH}_2\text{COO}-$),
 5,18 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 5,77 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,72 (s, 1H, H tiazolu),
 6,87 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
 7,08 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
 7,15 (s široký, 2H, $-\text{NH}_2$),
 9,58 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$),
 12,80 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ a $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).
 OH

5,6-dioxo-4-etoxykarbonylmetyl-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazin- je možno získat následujícím způsobem:

K suspenzi 24,4 g etylhydrexinoxalátu ve 185 ml bezvodého etanolu se přidá v průběhu 5 minut při teplotě 25 °C roztok etylisotiockyanacetátu ve 185 ml bezvodého etanolu. Směs se změní v roztok, načež se znova vytvoří bílá sraženina. Směs se míchá 20 hodin ze stálého míchání v dusíkové atmosféře a pak se v průběhu 15 minut přidá roztok připravený z 8,5 g sodíku ve 185 ml etanolu a směs se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem na 4 hodiny. Získá se hnědočervená suspenze, která se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa a odperek se rozpustí přidáním 100 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 4 % a 2 000 ml etylacetátu. Nerozpustný podíl se oddělí filtrace a organická fáze se promyje čtyřikrát 250 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem hořečným, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa.

Tímto způsobem se získá 43 g hnědočerveného pryzovitého produktu, který se rozpustí ve 300 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Získaný hnědý roztok se promyje třikrát 100 ml isopropyleteru a upraví se na pH 1 kyselinou chlorovodíkovou o koncentraci 1 N. načež se extrahuje 500 ml etylacetátu. Organická fáze se promyje dvekrát 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem hořečnatým, zfiltruje ze přítomnosti aktivního uhlí a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa. Tímto způsobem se získá 9,5 g 2,6-dioxo-4-etoxykarbonylmetyl-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu ve formě hnědé pevné látky.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 500 až 2 800, 1 740, 1 700, 1 645, 1 380, 1 235, 1 200.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (80 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

1,38 (t, $J = 7$, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
4,30 (q, $J = 7$, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
5,03 (s, 2H, $>\text{N}-\text{CH}_2\text{CO}-$),
12,50 (s, 1H, $-\text{NHCO}-$).

Etylisotiockenacetát je možno získat způsobem podle publikace D. Hoppe a R. Follmann, Chem. Ber. 109, 3 047 (1976).

Referenční příkled 17

Při teplotě 60 °C se míchá 3 hodiny v dusíkové atmosféře směs 10,04 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxymimo-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-szabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 200 ml dimethylformamidu, 2,22 g 4-allyl-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu a 2,1 ml N,N-diisopropyleteramINU. Směs se zředí 600 ml etylacetátu, promyje se dvekrát 200 ml vody a dvekrát 100 ml vody, nesycené chloridem sodným na 50 %, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa. Odperek se smíší s 50 ml metylenchloridu, přidá se 20 g silikagelu (Merck) o velikosti zrn 0,05 až 0,2 mm a směs se odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa. Získaný prášek se uloží na vrchol sloupce s obsahem 200 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm, průměr sloupce je 6,1 cm. Sloupec se vymývá směsí cyklohexenu a etylacetátu, užijí se 2 litry směsi v objemovém poměru 20:80, 1 litr směsi o objemovém poměru 10:90 a pak se sloupec vymývá ještě 2 litry čistého etylacetátu, přičemž se odebírájí frakce o objemu 120 ml. Frakce 8 až 28 se odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa. Tímto způsobem se získá 3,7 g 3-[4-allyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-tioviny]-2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxymimo-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-szabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako oranžová pěna.

Spektrum v infračerveném světle v (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 380, 1 800, 1 720, 1 670, 1 515, 1 045, 940.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,60 až 4,29 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,85 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 4,45 (d, J = 5, 2H, $>\text{NCH}_2-$),
 5,05 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,17 až 5,27 (mt, 2H, $=\text{CH}_2$),
 5,78 až 5,92 (2 mt, 2H, H v poloze 7 a $-\text{CH}=\text{CH}_2$),
 6,78 (s, 1H, H tiazolu),
 6,95 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}^<$),
 7,09 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$),
 8,78 (s, 1H, $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$),
 9,04 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$),
 12,62 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-$ a $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).
 OH

Ke směsi 2,34 g 3-[4-(3-allyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-1,3-tiazol-4-yl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]octenu ve formě syn-isomeru, forma E s 0,85 ml dimetylacetamidu ve 23 ml metylenchloridu, zchlazené na -10 °C se v průběhu 30 minut při teplotě -10 °C přidá 0,40 ml chloridu fosforitýho za stálého míchání. Směs se vlije do 250 ml etylacetátu, promyje se 50 ml vody, 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, roztok se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha při teplotě 30 °C a tlaku 2,7 kPa. Odperek se rozpustí v 10 ml metylenchloridu a fixuje se na 30 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm a vloží se na vrchol sloupce s obsahem 30 g téhož silikagelu při průměru sloupce 1,4 cm. Sloupec se vymývá 500 ml směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 20:80 a odebírají se frakce o objemu 60 ml. Frakce 2 až 4 se odpaří dosucha při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa. Tímto způsobem se získá 1,34 g 3-[4-(3-allyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]octenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutá pěna.

Spektrum v infračerveném světle v (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 380, 1 780, 1 720, 1 680, 1 515, 1 490, 1 445, 1 040, 940, 750, 735.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,57 až 3,66 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,03 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 4,52 (d, J = 4, 2H, $>\text{NCH}_2-$),
 5,09 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,26 až 5,38 (2d, 2H, $=\text{CH}_2$),
 5,78 až 5,88 (mt, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$),
 5,92 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,74 (s, 1H, H tiazolu),
 6,86 (d, J = 16, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
 6,96 (s, 1H, $-\text{COOCH}^<$),
 8,05 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$),
 11,68 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ a $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).
 OH

Rozpustí se 1,34 g 3-[4-(3-allyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, ve formě syn-isomeru, forma E ve 13 ml kyseliny mravenčí, přidá se 6,5 ml vody a směs se zahřívá za stálého míchání 30 minut na teplotu 50 °C. Po zchlazení se směs zfiltruje a roztok se odpaří dosucha při teplotě 30 °C za sníženého tlaku 0,006 kPa. Odperek se smísí s 50 ml etanolu, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C a celý postup se ještě třikrát opakuje. Odperek se smísí se 100 ml etanolu při teplotě varu pod zpětným chladičem, malý nerozpustný podíl se oddělí filtrací, filtrát se zahustí na objem 50 ml při teplotě 30 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa a pak se zchladí v průběhu 1 hodiny na teplotu 4 °C. Po filtraci a usušení sraženiny se tímto způsobem získá 0,37 g 3-[4-(3-allyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyloxy-7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 600, 2 300, 1 775, 1 710, 1 680, 1 535, 1 040, 945.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ' v ppm, J v Hz):

3,63 až 3,80 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,88 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 4,48 (d, $J = 4$, 2H, $>\text{NCH}_2-$),
 5,19 až 5,27 (mt, 3H, $=\text{CH}_2$ a H v poloze 6),
 5,74 až 5,92 (mt, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ a H v poloze 7),
 6,74 (s, 1H, H tiazolu),
 6,91 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
 7,09 (d, $J = 16$, 1H, $=\text{CHS}-$),
 7,18 (s, $-\text{NH}_3^+$),
 9,60 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$),
 12,61 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ a $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).
 OH

4-allyl-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazin je možno získat způsobem, popsaným v belgickém patentovém spisu č. 830 455.

Referenční příklad 18

Na teplotu 60 °C se v dusíkové atmosféře po dobu 3 hodiny zahřívá směs 5,02 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 93 ml dimetylformamidu, 1,5 g 4-(2,2-dimetyl-4-dioxolanoylmetyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu a 1,05 ml N,N-diisopropylethylaminu. Směs se zředí 200 ml etylacetátu, promyje se čtyřikrát 200 ml vody, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa. Odperek se fixuje na 10 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,06 až 0,2 mm a získaný prášek se uloží na vrchol sloupce s obsahem 100 g téhož silikagelu při průměru sloupce 2,5 cm a výšce 40 cm. Sloupec se vymývá 1,3 litry etylacetátu a odebírají se frakce po 60 ml. Frakce 6 až 20 se odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa, čímž se získá 2,48 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4-(2,2-dimetyl-4-dioxolanoylmetyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyloxy-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutá pena.

Spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl₃, δ' v ppm, J v Hz):

1,32 až 1,43 (2s, 6H, -C(CH₃)₂),
 3,34 až 4,05 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 0.
 3,74 (t, J = 6, 2H, -CH₂O-),
 3,84 (s, 3H, =NOCH₃),
 3,95 (t, J = 6, 2H, >N-CH₂-),
 4,38 (q, J = 6, 1H, >CH-O-),
 4,65 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 6,06 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,71 (s, 1H, H tiazolu),
 6,84 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-),
 6,96 (s, 1H, -COOCH<),
 11,60 (s, 1H, =H-NHCO-).

Při teplotě -10 °C se v průběhu 40 minut k roztoku 2,48 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(2,2-dimetyl-4-dioxolanylmetyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 2,9 ml metylenchloridu a 0,85 ml dimetylacetamidu přidá 0,4 ml chloridu fosforitého. Směs se vlije do 250 ml etylacetátu, postupně se promyje 200 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, dvakrát 100 ml vody a 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vyšuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa. Odparek se smísí s 20 ml metylenchloridu, přidá se 10 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,06 až 0,2 mm, směs se odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa a uloží se na vrchol sloupce s obsahem 40 g téhož silikagelu při průměru sloupce 1,5 cm a výšce 15 cm. Sloupec se vymývá 500 ml metylenchloridu a odebírájí se frakce po 60 ml. Frakce 2 až 7 se slijí, odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa, čímž se získá 1,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(2,2-dimetyl-4-dioxolanylmetyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutá pěna.

Na 50 °C se 30 minut zahřívá směs 1,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(2,2-dimetyl-4-dioxolanylmetyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 1,3 ml kyseliny mravenčí a 6,5 ml vody. Směs se zchladí na 20 °C, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 0,007 kPa při teplotě 30 °C. Odparek se smísí se 100 ml etanolu, rozpouštědlo se odpaří při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa a postup se ještě dvakrát opakuje. Získaná žlutá pevná látka se rozpustí ve 100 ml vroucího etanolu, směs se zfiltruje, filtrát se odpaří na objem 50 ml při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa, znova se zfiltruje, pevný podíl se promyje 20 ml dietyltertu a usuší. Tímto způsobem se získá 0,49 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-metoxyimino-acetamido]-3-karboxy-3-/ [4-(2,3-dihydroxypropyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E.

NMR-spektrum prokazuje, že produkt obsahuje přibližně 25 % esteru kyseliny mravenčí a alkoholovou skupinu.

Spektrum v infracerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 450 až 2 200, 1 770, 1 710, 1 680, 1 590, 1 530, 1 045, 945.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d₆ + D₂O, δ' v ppm, J v Hz):

Diol:

3,87 (s, 3H, =NOCH₃),
 5,20 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,75 (d, J = 4, 1H, H v poloze 7),
 6,74 (s, 1H, H tiazolu),
 6,95 až 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-),

Ester kyseliny mravenčí:

3,87 (s, 3H, =NOCH₃),
 5,18 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,75 (d, J = 4, 1H, H v poloze 7),
 6,74 (s, 1H, H v tiazolu),
 6,93 až 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-),
 8,22 (s, 1H, -HCOO-).

4-(2,2-dimetyl-4-dioxolanylmetyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazin je možno získat následujícím způsobem:

Připraví se roztok 1,12 g sodíku v 50 ml bezvodého metanolu v dusíkové atmosféře se za stálého míchání při teplotě 25 °C přidá 10 g 4-(2,2-dimetyl-4-dioxolanylmetyl)tiosemikarbazidu a pak se po kapkách v průběhu 10 minut ještě 6,6 ml dietylokalátu, načež se směs zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs nechá zchladnout na teplotu 20 °C, zředí se 1 litrem dietyleteru, zfiltruje a po usušení se získá 3,7 g bílé pevné látky. Tento produkt se smíší s 200 ml metylenchloridu a za stálého míchání se přidá 10 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 N. Po slití se směs promyje dvakrát 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří dosucha při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa. Získaná olejovitá kapalina se smíší s 50 ml metylenchloridu, směs se nechá krystalizovat při teplotě 4 °C po dobu 3 hodiny, po filtrace a usušení se tímto způsobem získá 1,5 g 4-(2,2-dimetyl-4-dioxolanylmetyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu ve formě bílých krystálů.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 600 až 3 100, 1 680, 1 575, 1 535, 1 210, 1 060.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (80 MHz, DMSO d₆, δ v ppm, J v Hz):

1,30 až 1,42 (2s, 6H, >C(CH₃)₂),
 3,95 (s, 2H, -CH₂O-),
 4,50 (m, 3H, -CHO- a -N-CH₂-).

4-(2,2-dimetyl-4-dioxolanylmetyl)tiosemikarbazid je možno získat následujícím způsobem:

Na teplotu varu pod zpětným chladičem se 2,5 hodiny zahřívá směs 23,6 g N-(2,2-dimetyl-4-dioxolanylmetyl)metylidiokarbamát, připravený způsobem podle US patentového spisu č. 4 064,242, 500 ml etanolu (absolutní) a 5,6 g hydrazinhydrátu. Směs se odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa a pak se smíší se 100 ml dietyleteru. Po filtrace a usušení se tímto způsobem získá 15,2 g 4-(2,2-dimetyl-4-dioxolanylmetyl)tiosemikarbazidu ve formě pevné látky krémové barvy o teplotě tání 145 °C.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 340, 3 200, 1 630, 1 555, 1 510, 1 380, 1 370, 1 240, 1 210, 1 060.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (80 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

1,38 až 1,48 (2s, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$),
 3,72 (dd, $J = 5$ až 6, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}-$),
 3,90 (s, 2H, $-\text{NH}_2$),
 4,10 (dd, $J = 6$ až 7, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$),
 4,38 (m, 1H, $>\text{CHO}-$),
 7,78 (t, $J = 5$, 1H, $-\text{CH}_2\text{NH}-$),
 7,98 (s, 1H, $-\text{NH}-\text{N}-$).

Referenční příklad 19

Roztok 0,58 g 7-[2-(2-amino-4-tiazoly1)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E a 0,31 g sodné soli 5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu v 10 ml N,N-di-metylformamidu se 4 hodiny zahřívá na teplotu 30 až 60 °C. Reakční směs se zchladí a zředí 150 ml etyleteru, sraženina se oddělí a na filtru se promyje dvakrát 25 ml eteru a usuší. Tímto způsobem se získá 0,6 g 7-[2-(2-amino-4-tiazoly1)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako inertní prášek běžové barvy.

$R_f = 0,42$ při chromatografii na silikagelu při použití směsi etylacetátu, kyseliny octové a vody v objemovém poměru 60:30:20.

Produkt je možno čistit následujícím způsobem. Produkt se rozpustí v 50 ml zředěného roztoku hydroxidu sodného a pH 8 a roztok se upraví na pH 5 zředěnou kyselinou chlорovodíkovou, malý neropustný podíl se odfiltruje a získaný roztok se chromatografuje na sloupci pryskyřice XAD-2 při průměru sloupce 2,4 cm, sloupec se postupně vymývá 1 litrem destilované vody a pak 1 litrem směsi vody a etanolu v objemovém poměru 95:5. Po odpaření za sníženého tlaku 0,7 kPa při teplotě 30 °C a usušení se tímto způsobem získá 0,2 g 7-[2-(2-amino-4-tiazoly1)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako světle žluté krystaly.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,60 (t, $J = 5$, 2H, $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$),
 3,84 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 3,92 (t, $J = 5$, 2H, $>\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
 5,10 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 5,65 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,39 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$),
 6,73 (s, 1H, H v poloze 5 tiazolu),
 7,17 (s široký, 2H, $-\text{NH}_2$),
 7,37 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$),
 9,54 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH-C}_7$).

Rozpustí se 0,13 g 7-[2-(2-amino-4-tiazoly1)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 1 ml N/100 roztoku hydrogenu hličitanu sodného. Roztok se zchladí na teplotu -80 °C a lyofilizuje se. Tímto způsobem se získá 0,145 g sodné soli 7-[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako bílý lyofilizát.

$R_f = 0,28$ při chromatografii na silikagelu při použití směsi etylacetátu, kyseliny octové a vody v objemovém poměru 60:20:20.

Protonové spektrum v nukleární resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,50 (AB nerozdělené, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,60 (t, J = 6, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
 3,91 (t, J = 6, 2H, $>\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
 3,87 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 5,07 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,60 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,31 (dd, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$),
 6,71 (s, 1H, H v poloze 5 tiazolu),
 7,17 (s široký, 2H, $-\text{NH}_2$),
 7,36 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
 9,54 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazin je možno získat modifikací metody, popsané v publikaci M. Pesson a M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France 1 590 (1970) následujícím způsobem:

K roztoku methylátu sodného, připraveného z 0,85 g sodíku ve 37 ml metanolu se přidá 5 g 4-(hydroxyethyl)tiosemikarbazidu a 5,5 ml etyloxalátu a směs se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se sraženina oddělí filtrace a promyje se dvakrát 5 ml metanolu. Tímto způsobem se získá surová sodná sůl, která se smíší s 25 ml destilované vody. Roztok se zfiltruje a okyslí na pH 2 přidáním kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1N. Sraženina se oddělí filtrace, promyje se vodou a usuší na vzduchu. Tímto způsobem se získá 2,4 g 5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu a teplotě tání 230 °C.

Sodnou sůl je možno získat tak, že se působí na 4,73 g 5,6-dioxo-3-[2-hydroxyethyl]-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu v bezvodém metanolu 2-etylhexanátom sodným. Tímto způsobem se získá 4,7 g sodné soli.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 420, 3 200, 3 070, 1 655, 1 575, 1 560; 1 395, 1 205, 1 080, 1 045, 835.

4-(2-hydroxyethyl)tiosemikarbazid je možno získat způsobem, popsaným v publikaci Y. Kazarov a I. Y. Potovskii, Doklady Acad-Nauk. SSSR, 134, 824 (1960).

7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-metoxyiminoacetamido]-2-karboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten ve formě syn-isomeru, formu E je možno získat následujícím způsobem:

Na teplotu 50 °C se 30 minut zahřívá roztok 5,93 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve směsi 80 ml čisté kyseliny mravenčí a 25 ml vody. Směs se zchladí na teplotu 20 °C, zfiltruje a odparej dosucha při teplotě 30 °C a tlaku 2,7 kPa. Pak se odperek smíší se 150 ml acetonu, rozpouštědlo se odparej při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa a postup se ještě dvakrát opakuje. Výsledný odperek se smíší se 75 ml eteru a zfiltruje. Tímto způsobem se získá 3,4 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-metoxyiminoacetamido]-2-karboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutý prášek.

Referenční příklad 20

Při teplotě 60 °C se 3 hodiny míchá v dusíkové atmosféře směs 10,04 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 200 ml dimetylformamidu, 2,76 g 4-(2-acetamidoethyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu ve 2,1 ml diisopropylethylaminu. Zchlazená směs se zředí 800 ml etylacetátu, organická fáze se promyje 1,2 litry vody, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Odperek se rozetře se 150 ml eteru, nerozpustný podíl se oddělí filtrace, čímž se po usušení získá 9,5 g 2-[4-(2-acetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyly/-2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako jasně hnědá pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v CHBr₃ má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 370, 1 795, 1 710, 1 680, 1 520, 1 495, 1 445, 750, 735.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d₆, δ v ppm, J v Hz):

1,75 (s, 3H, -COCH₃),
 3,65 až 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 3,86 (s, 3H, -OCH₃),
 3,88 (t, 2H, >NCH₂-),
 5,26 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,78 (dd, J 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,73 (s, 1H, H tiazolu),
 6,92 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-),
 6,95 (s, 1H, -COOCH-),
 7,0 (d, J = 16, 1H, =CHS-),
 7,78 (t, J = 6, -NHCOCH₃),
 8,81 (s, 1H, -NHC(C₆H₅)₃),
 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-),
 12,60 (s, 1H, =N-NHCO- a =N-N=C-).
 OH

K roztoku 9,03 g 3-[4-(2-acetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyly/-2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E v 85 ml metylenchloridu se přidá 3,5 ml dimetylacetamido a 1,49 ml chloridu fosforititého. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě -10 °C, pak se zředí 500 ml metylenchloridu, promyje se 250 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, nasyceného na 50 % a 250 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Pevný podíl se rozpustí ve směsi etylacetátu, metylenchloridu a metanolu v poměru 120:120:80 a roztok se chromatografuje na sloupcí silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 4 cm. Sloupec se vymývá 1,5 litry směsi etylacetátu a metanolu v objemovém poměru 95:5 při tlaku 40 kPa, odebírají se frakce po 125 ml. Frakce 6 až 10 se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 3,33 g 3-[4-(2-acetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyly/-2-benzhydryloxykarbonyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako běžová pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle (CHBr₃) má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 380, 1 785, 1 710, 1 680, 1 520, 1 495, 1 445, 755, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d₆, δ' v ppm, J v Hz):

1,75 (s, 3H, -COCH₃),
 3,32 (mt, 2H, -CH₂NHCO-),
 3,62 až 4,30 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 3,86 (t, 2H, >NCH₂-),
 5,05 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,85 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,80 (s, 1H, H tiazolu),
 6,96 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-),
 6,97 (s, 1H, -COOCH₇),
 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-),
 7,98 (t, J = 6, 1H, -NHCOCH₃),
 8,75 (s, 1H, -NHC(C₆H₅)₃),
 9,04 (d, J = 9, 1H, -CONH-),
 12,60 (s, 1H, =N-NHCO- a =N-N=C-).
 OH

Rozpustí se 3,15 g 3-/[4-(2-acetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E v 80 ml kyseliny mravenčí, přidá se 30 ml vody a směs se zahřívá za stálého míchání 30 minut na teplotu 60 °C. Zchlazená směs se zfiltruje a odparí dosucha za sníženého tlaku 0,007 kPa při teplotě 50 °C. Odparek se smíší s 250 ml etanolu, odparí dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C, postup se ještě jednou opakuje a pevný podíl se smíší se 40 ml etanolu za stálého míchání při teplotě 40 °C. Po zchlazení, filtrace a usušení se tímto způsobem získá 1,56 g 3-/[4-(2-acetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyloxy-7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 500, 2 500, 1 775, 1 710, 1 685 až 1 630, 1 540, 1 045, 950.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d₆, δ' v ppm, J v Hz):

1,90 (s, 3H, -CH₃),
 3,48 (s, 2H, -CH₂NH-),
 3,62 až 3,73 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 4,0 (s, 2H, -OCH₃),
 5,15 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,82 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,78 (s, 1H, H tiazolu),
 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-),
 7,31 (d, J = 16, 1H, =CHS-),
 7,73 (s, 3H, -NH⁺),
 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-),
 12,54 (s, široký, 1H, -CONHN= a -C=N-N=).
 OH

Rozpustí se 0,128 g svrchu uvedeného produktu ve 2 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného o koncentraci 0,1 N, roztok se zfiltruje a lyofilizuje. Tímto způsobem se získá 0,127 g sodné soli 3-[4-(2-acetamidoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinylo-7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E.

Získá se 3,61 g 4-(2-acetamidoethyl)-5,6-dioxo-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu o teplotě tání vyšší než 260 °C na Koflerově bloku.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 365, 3 050, 2 000, 1 710, 1 630, 1 600 až 1 580, 1 545, 1 350, 1 330, 1 200.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (80 MHz, DMSO d_6 , δ' v ppm, J v Hz):

1,7 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
3 až 3,7 (mt, $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$ a H_2O),
4,3 (t, 2H, $>\text{NCH}_2-$),
7,85 (t, 1H, $-\text{NHCO-}$),
12,5 (m, 2H, $-\text{NH-}$ cyklu).

Tento materiál se získá z 4,41 g 4-(2-acetamidoethyl)tiosemikarbazidu a 3,4 ml etyloxalátu za přítomnosti methylátu sodného způsobem, popsáným v publikaci M. Pesson a M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France 1 590 (1970).

Výchozí tiosemikarbazid je možno získat následujícím způsobem:

Na teplotu varu pod zpětným chladičem se 2 hodiny zahřívá roztok 57,7 g N-(2-acetamidoethyl)metylidiokarbamatu a 14,6 ml hydrazinhydrátu ve 300 ml absolutního etanolu. Směs se zchladí na 4 °C, zfiltruje a nerozpustný podíl se usuší při teplotě 30 °C a tlaku 0,007 kPa. Tímto způsobem se získá 39,5 g 4-(2-acetamidoethyl)tiosemikarbazidu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 171 °C na Koflerově bloku.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 280, 3 180, 1 650, 1 560 až 1 535, 1 360, 1 280.

Referenční příklad 21

Při teplotě 60 °C se v dusíkové atmosféře míchá 2,5 hodiny směs 6,02 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 60 ml dimethylformamidu, 2,27 g 2-acetamidometyl-5-merkapto-1,3,4-tiadiazolu a 1,15 ml diisopropyletaminu.

Zchlazená směs se zředí 250 ml etylacetátu, promyje se 150 ml vody, 100 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,1 N, 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát 100 ml vody, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odparí dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa. Odparek se fixuje na 20 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,05 až 0,2 mm a uloží se na sloupec s obsahem 70 g téhož silikagelu při průměru sloupce 2,5 cm. Sloupec se vymývá 2,5 litry etylacetátu a odebírájí se frakce po 100 ml. Frakce 9 až 23 se odparí dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa, čímž se získají 3 g 3-[(2-acetamidometyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)-2-tiovinylo]-2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako hnědá pěna.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 1 795, 1 720, 1 670, 1 525, 1 495, 1 450, 1 370, 1 040, 940, 750, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

1,97 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$),
 3,30 až 4,15 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 4,64 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 4,72 (AB, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$),
 6,14 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,72 (s, 1H, H tiazolu),
 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$).

K roztoku 3 g 3-[$(2\text{-acetamido}-1,3,4\text{-tiadiazol}-5\text{-yl})-2\text{-tiovinylyl}$]-2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 29 ml metylenchloridu se přidá 1,1 ml dimetylacetamidu a 0,519 ml chloridu fosforitného a pak se směs hodinu míchá při teplotě -10°C . Pak se směs vlije do 250 ml etylacetátu, promyje se 250 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát 100 ml vody, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha při teplotě 20°C za sníženého tlaku 2,7 kPa. Odperek se rozpustí v 10 ml metylenchloridu a roztok se chromatografuje na sloupcí silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 4 cm. Sloupec se vymývá 2,5 litry směsi etylacetátu a cyklohexanu v objemovém poměru 80:20 pod tlakem 40 kPa a odebírají se frakce po 100 ml. Při teplotě 20°C sníženého tlaku 2,7 kPa se odpaří frakce 11 až 21, čímž se získá 2,1 g 3-[$(2\text{-acetamido}-1,3,4\text{-tiadiazol}-5\text{-yl})-2\text{-tiovinylyl}$]-2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutá pěna.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 3 280, 1 785, 1 720, 1 670, 1 530, 1 495, 1 450, 1 370, 1 040, 945, 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,0 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$),
 3,58 až 3,68 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 4,75 (d, $J = 5$, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$),
 5,10 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 5,97 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,55 (t, $J = 5$, 1H, $-\text{NHCO}-$),
 6,76 (s, 1H, H tiazolu),
 7,0 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$),
 7,05 (s, 1H, $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$),
 7,18 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH=CHS}-$).

Rozpustí se 2,1 g 3-[$(2\text{-acetamido}-1,3,4\text{-tiadiazol}-5\text{-yl})-2\text{-tiovinylyl}$]-2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 21 ml kyseliny mravenčí, přidá se 12 ml vody a směs se zahřívá 30 minut na teplotu 50°C . Pak se zchladí na 20°C , zfiltruje se a odpaří dosucha při teplotě 50°C za sníženého tlaku 0,007 kPa, odpad.

rek se smísí s 50 ml etanolu a rozpouštědlo se odparí při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa a celý postup se ještě dvakrát opakuje, načež se odperek smísí při teplotě varu pod zpětným chladičem s 50 ml etanolu. Roztok se za tepla zfiltruje k odstranění malého nerozpustného podílu, zahustí se na 20 ml za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 20 °C a po usušení se tímto způsobem získá 0,75 g 3-[[(2-acetamidometyl-1,3,4-tiadiazol -5-yl)-2-tioviny] -7-[2-(2-amino-4-tiazoly) -2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako krémově zbarvený prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 320, 1 770, 1 660, 1 540, 1 380, 1 040.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm,

1,90 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$),
 3,68 až 3,92 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$),
 3,87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
 4,22 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 4,60 (AB limit, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$),
 5,82 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,75 (s, 1H, $-\text{OCH}_3$),
 7,15 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
 7,20 (s, 3H, $-\text{NH}_3^+$),
 7,25 (d, $J = 16$, 1H, $=\text{CHN}-$),
 9,63 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$).

2-acetamidometyl-5-merkapto-1,3,4-tiadiazol je možno získat modifikací způsobu, popsaného ve zveřejněné japonské přihlášce č. 51 80857 (Derwent 65961 X).

Referenční příklad 22

Při teplotě 50 °C se v dusíkové atmosféře 24 hodin míchá směs 10 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazoly)acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 200 ml dimetylformamidu a 5,75 g sodné soli 1-(2,2-dimethoxyethyl)-5-merkaptotetrazolu. Směs se zředí 200 ml etylacetátu a 200 ml vody, slije, promyje se třikrát 200 ml vody a 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, zfiltruje se a odparí dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 6 cm a výšce 30 cm. Sloupec se vymývá 3,8 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50 a pak 4,6 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 25:75 a odeberají se frakce po 120 ml.

Frakce 40 až 69 se odparí dosucha při teplotě 20 °C za sníženého tlaku 2,7 kPa, čímž se získá 3,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/[1-(2,2-dimethoxyethyl)-5-tetrazolyl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazoly)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako hnědá pěna, která se užije jako taková pro následující postup.

Při teplotě -8 °C se 30 minut míchá roztok 3,37 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/[1-(2,2-dimethoxyethyl)-5-tetrazolyl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazoly)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 25 ml metylenchloridu a 1,31 ml dimetylacetamidu s 0,58 ml chloridu fosforitého. Směs se zředí 75 ml metylenchloridu, promyje se dvakrát 50 ml roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, nasyceného na 50 %, dvakrát 50 ml vody a pak se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odparí do dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 4 cm a výšce 20 cm.

Sloupec se vymývá 1,8 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50 a odebírají se frakce po 60 ml pod tlakem 40 kPa. Frakce 16 až 24 se odpaří dosucha, čímž se získá 1,1 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/[(2,2-dimetoxyetyl)-5-tetrazolyl-2-tioviny/-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako krémově zbarvená pěna.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 1 790, 1 725, 1 690, 1 520, 1 500, 1 450, 1 210, 1 050, 1 040, 945, 755, 705.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,31 (s, 6H, $>\text{C}(\text{OCH}_3)_2$),
 3,65 až 3,91 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 3,83 (s, 3H, =NOCH₃),
 4,48 (d, J = 6, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}-$),
 4,70 (t, J = 6, $>\text{NCH}_2\text{CH}<$),
 5,23 (d, J = 4, H₆),
 5,78 (dd, J = 4 až 9, H₇),
 6,74 (s, H tiazolu),
 6,96 (s, -COOCH<),
 7,02 až 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-),
 8,79 (s, -NH-),
 9,60 (d, J = 9, -NHCO-).

Na teplotu 50 °C se 30 minut zahřívá roztok 1,06 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/[(2,2-dimetoxyetyl)-5-tetrazolyl]-2-tioviny/-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 42 ml kyseliny mravenčí. Pak se roztok odpaří dosucha při teplotě 30 °C a tlaku 0,007 kPa, smísí s se 100 ml acetonu, znovu se odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa a tento postup se ještě čtyřikrát opakuje. Získaná žlutá pevná látka se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem ve 30 ml acetonu. Po zchlazení, filtrace a usušení se tímto způsobem získá 0,43 g 7-[2-(2-amino-5-tiazolyl)-2-metoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-/[(2,2-dimetoxyetyl)-5-tetrazolyl]-2-tioviny/-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 350, 1 780, 1 680, 1 655, 1 620, 1 530, 1 120, 1 040, 940.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ v ppm, J v Hz):

3,61 (s, 6H, $>\text{C}(\text{OCH}_3)_2$),
 3,92 (s široký, 2H, -SCH₂),
 4,31 (s, 3H, =NOCH₃),
 4,73 (d, J = 6, 2H, $>\text{NCH}_2-$),
 5,0 (t, J = 6, 1H, -CH₂-CH<),
 5,38 (d, J = 4, H₆),
 6,05 (dd, J = 4 až 9, H₇),
 7,16 až 7,88 (2d, J = 16, -CH=CH-),
 7,50 (s, H tiazolu).

Sodnou sůl 1-(2,2-dimetoxyetyl)-5-merkaptotetrazolu je možno získat následujícím způsobem:

Na teplotu varu pod zpětným chladičem se zahřívá roztok 65 g azidu sodíku v 1 680 ml 95% etanolu. Pak se po kepkách přidá za stálého míchání v průběhu 1,5 hodiny roztok 147,2 g 2,2-dimethoxyethylisotiockyanátu v 320 ml 95% etanolu a směs se zahřívá 12 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se odpeří dosudna při teplotě 40 °C a tlaku 2,7 kPa, odpadek se smísí se 600 ml acetonu, zfiltruje a přidá se 1 litr dietyleteru. Směs se nechá krystalizovat a přidá se ještě 2,5 litru dietyleteru, načež se směs nechá stát při teplotě 20 °C po dobu 24 hodin a pak se zfiltruje. Po usušení se získá 208,2 g sodné soli 1-(2,2-dimethoxyethyl)-5-merkeptotetrazolu ve formě hydrátu.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 480, 3 220, 2 840, 1 660, 1 400, 1 290, 1 150, 1 070, 1 025, 790.

Referenční příklad 23

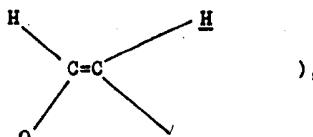
Na 60 °C se 4 hodiny zahřívá směs 0,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 5 ml dimetylformamidu, 0,1 g 5-merkepto-1-metylterazolu a 0,15 ml N,N-diisopropyletrileminu. Směs se slije s 50 ml etylacetátu, promyje se 50 ml vody, 50 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,1 N, 50 ml roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného nesyceného na 50 % a 50 ml nesyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpeří dosudna ze sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Odpadek se chromatografuje na sloupci s obsahem 50 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,06 až 0,2 mm při průměru sloupce 1,5 cm a výšce 15 cm. Sloupec se vymývá 2,5 litry směsi metylenchloridu a etylacetátu v objemovém poměru 90:10 pod tlakem 40 kPa a odebírájí se frakce o objemu 25 ml. Frakce 17 až 42 se slije a odpeří dosudna při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 0,15 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[1-(1-metyl-5-tetrazolyl)-2-tiovinylyl]-8-oxo-5-oxid-7-[2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E s následujícími vlastnostmi:

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

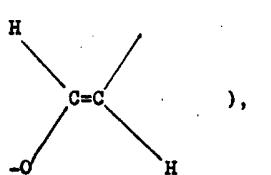
3 340, 2 940, 2 860, 1 800, 1 730, 1 690, 1 640, 1 575, 1 525, 1 500, 1 450, 1 215, 1 045, 1 005, 950, 765, 760.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonenci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,31 až 4,05 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
3,92 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
4,26 (dd, $J = 2$ až 6, 1H, H)



4,76 (dd, $J = 2$ až 14, 1H, H)



4,67 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 6,18 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,78 (s, 3H, H tiazolu),
 6,95 (s, 1H, -COOCH<),
 7,0 (d, J = 15, 1H, -CH=CHS-),
 7,05 (dd, J = 4 až 6, 1H, -COH=),
 7,10 (s, 1H, >CNH-),
 7,58 (d, J = 15, 1H, -CH=CHS-).

Při teplotě -10 °C se v průběhu 20 minut smíší roztok 3 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[¹-metyl-5-tetrazolyl]-2-tiovinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 31,7 ml metylenchloridu a 1,22 ml dimethylacetamidu s 0,554 ml chloridu fosforitného. Směs se pak vlije do 250 ml etylacetátu, promyje se 250 ml nasyceného roztoku hydrogenu hličitanu sodného, 250 ml vody a 250 ml nasyceného roztoku hydrogenu hličitanu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se odpaří dosucha při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C. Produkt se fixuje na 10 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,06 až 0,2 mm a pak se chromatogrefuje na 30 g téhož silikagelu při průměru sloupce 1,5 cm. Sloupec se vymývá 250 ml směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 80:20, 250 ml směsi týchž rozpouštědel o objemovém poměru 70:30 a 250 ml směsi týchž rozpouštědel o objemovém poměru 60:40 a odebírájí se frakce po 60 ml. Frakce 5 až 10 se odpaří dosucha při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C, čímž se získá 1,92 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[¹-metyl-5-tetrazolyl]-2-tiovinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako krémová pěna.

Rf = 0,38 při chromatografii na silikagelu při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50.

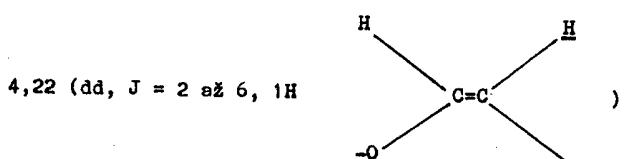
Při teplotě 50 °C se 15 minut míchá směs 1,92 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[¹-metyl-5-tetrazolyl]-2-tiovinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 15 ml kyseliny mravenčí a 7 ml vody. Směs se zfiltruje a odpaří dosucha při tlaku 0,007 kPa a teplotě 30 °C. Výsledná olejovitá kapalina se smíší se 100 ml etanolu. Rozpouštědlo se odpaří při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C a celý postup se ještě jednou opakuje. Výsledný odpadek se smíší se 100 ml etenolem, za stálého míchání se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem, nečež se nechá zchladnout a zfiltruje se. Po usušení se tímto způsobem získá 0,72 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-2-kerboxy[-3-(¹-metyl-5-tetrazolyl)-2-tiovinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, jako žlutý prášek.

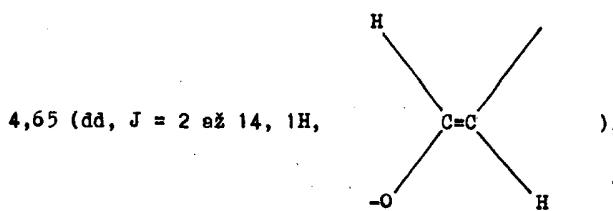
Spektrum v infračerveném světle v bromidu dreselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 340, 1 770, 1 680, 1 620, 1 530, až 1 380.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonenci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,64 až 3,89 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 4,0 (s, 3H, -CH₃),





5,22 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,82 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,75 (s, 1H, H tiezolu),
 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-),
 6,96 (dd, J = 6 až 14, 1H, -OCH=CH₂),
 7,13 (d, J = 16, 1H, =CHS-),
 9,83 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

2-benzhydryloxykarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylemino-4-tiezoly)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-tie-1-szabicyklo[4.2.0]-2-okten, ve formě syn-isomeru, forma E je možno získat následujícím způsobem:

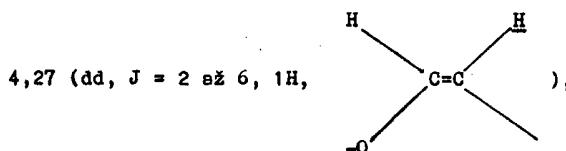
K -10 °C teplému roztoku 1,6 g 2-benzhydryloxykarbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylemino-4-tiezoly)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-tie-1-szabicyklo[4.2.0]-2-oktenu nebo -3-oktenu ve formě syn-isomeru, jako směs forem E a Z v 5 ml metylenchloridu se po kepkách přidá v průběhu 10 minut roztok 0,33 g kyseliny n-chlorperbenzoové o koncentraci 85 % v 7 ml metylenchloridu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě -10 °C. Pak se zředí 30 ml metylenchloridu, promyje se dvekrát 50 ml nesyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml roztoku chloridu sodného, nesyceného na 50 %, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a opět dosucha při tlaku 2,7 kPa a teplotě 30 °C. Odperek se chromatografuje na sloupci s obsahem 20 g silikegelu (Merck) o průměru zrn 0,06 až 0,2 mm při průměru sloupce 1 cm a výšce 10 cm. Sloupec se vymývá 500 ml metylenchloridu, 1 litrem směsi metylenchloridu a etylacetátu v objemovém poměru 97:3 a 1,5 litry téže směsi v objemovém poměru 95:5 a odebírají se frakce o objemu 25 ml. Frakce 14 až 24 se opět dosucha při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C, čímž se získá 0,45 g 2-benzhydryloxykarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylemino-4-tiezoly)-2-vinyloxyacetamido]-5-tie-1-szabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

1 800, 1 725, 1 690, 1 635, 1 520, 1 495, 1 450, 1 195, 1 180, 1 070, 1 050, 1 000, 945, 740, 700.

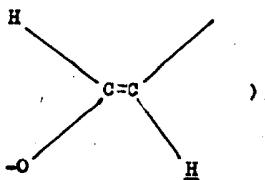
Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl₃, δ v ppm, J v Hz):

2,45 (s, 3H, -CH₃),
 3,19 až 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),



4,62 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),

4,76 (dd, J = 2 až 13, 1H,



),

6,20 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),

6,80 (s, 1H, H tiazolu),

6,90 (s, 1H, -COOCH<),

6,92 až 7,10 (2d, J = 12, 2H, -CH=CH-),

7,05 (dd, J = 6 až 13, 1H, =NOCH=),

7,73 (d, J = 8, 2H, H v poloze ortho skupiny -OSO₂).

2-benzhydryloxykarbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylemino-4-tiazoly1)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]2-okten nebo -3-okten jako směs forem E a Z je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 2,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-oxoetyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylemino-4-tiazoly1)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]2-oktenu ve formě syn-isomeru ve 30 ml metylenchloridu, zchlazenému na -15 °C se přidá 0,65 g p-toluensulfonylchloridu a psk po kepkách v průběhu 10 minut roztok 0,44 ml trietylaminu v 5 ml metylenchloridu. Směs se míchá 30 minut při teplotě -15 °C a pak se nechá v průběhu 1 hodiny zteplet na teplotu 20 °C, zředí se 50 ml metylenchloridu, promyje se třikrát 50 ml nasyčeného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, třikrát 50 ml vody, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a odpáří se dosucha při tlaku 2,7 kPa a teplotě 30 °C.

Odperek se smísí s 5 ml etyleacetátu, přidá se 50 ml diisopropyloxidu, směs se míchá ještě 10 minut, zfiltruje a po usušení se získá 1,6 g běžového prášku, který v podstatě sestává z 2-benzhydryloxykarbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylemino-4-tiazoly1)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]2-oktenu a -3-oktenu ve směsi forem E a Z.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

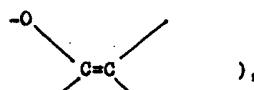
1 790, 1 725, 1 690, 1 640, 1 525, 1 495, 1 450, 1 195, 1 180, 1 075, 1 005, 950, 755, 705.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (δ 50 MHz, CDCl₃, δ' v ppm, J v Hz):

2,45 (s, 3H, -CH₃),

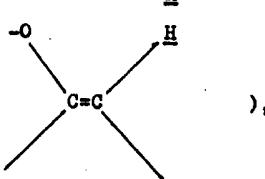
3,40 až 3,55 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),

4,27 (dd, J = 2 až 6, 1H,



),

4,77 (dd, J = 2 až 16, 1H,



),

5,09 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),

5,94 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,81 (s, 1H, H tiazolu),
 6,91 (s, 1H, -COOCH<),
 7,07 (dd, J = 6 až 16, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$),
 7,74 (d, J = 8, 2H, H sulfonové skupiny).

2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-oxoetyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-2-vinyl-oxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten ve formě syn-isomeru je možno získat následujícím způsobem:

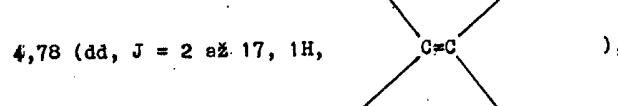
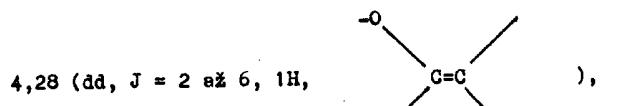
Při teplotě 25 °C se hodinu míchá roztok 2,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-dimethyl-aminovinyl)-β-oxo-7-[2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E v 70 ml etylacetátu za přítomnosti 50 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 N. Směs se slije, organická fáze se promyje dvekrát 50 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného, nasyceného na 50 % a 50 ml roztoku chloridu sodného, nasyceného na 50 %, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a odpaří dosudna při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 2,4 g hnědé pěny, která v podstatě sestává z 2-benzhydryloxykarbonyl-3-(2-oxoetyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu dreselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

1 785, 1 725, 1 685, 1 640, 1 530, 1 495, 1 450, 1 000, 950, 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonenci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

3,26 až 3,58 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,53 až 3,69 (2d, J = 18, 2H, $-\text{CH}_2-$),



5,12 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 6,0 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,8 (s, 1H, H tiazolu),
 6,90 (s, 1H, -COOCH<),
 7,08 (dd, J = 6 až 17, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$),
 9,55 (s, 1H, -CHO).

Referenční příklad 24

7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten, formu E je možno získat následujícím způsobem:

Při teplotě 35 °C se 2 hodiny míchá roztok 54,3 g 2-benzhydrylkarbonyl-7-terc.butoxykarbonylemimo-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E s 30,4 g kyseliny bete-toluensulfonové ve formě hydrátu v 1,4 litru acetonitrilu. Pak se směs odpaří dosucha při teplotě 30 °C a tlaku 2,7 kPa, odpadek se smísí s 1 litrem etylacetátu, promyje se dvekrát 500 ml roztoku hydrogenučitanu sodného, nasyceného na 50 % a dvekrát 500 ml roztoku chloridu sodného, nasyceného na 50 %, vysuší se sírenem sodným a odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa, odpadek se rozetře s 200 ml eteru, čímž se získá 28,13 g 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E jako jasně hnědý prášek.

$R_f = 0,32$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi metylenchloridu a metanolu v objemovém poměru 85:15.

Při teplotě 60 °C se hodinu míchá v dusíkové atmosféře směs 1,16 g 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forme E, 35 ml dimetylformamidu, 1,67 g 5-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-acetyl] -2-methyl-1,3,4-tiadiazolu ve formě syn-isomeru s 0,35 ml N,N-diisopropyletyleminu. Směs se zředí 140 ml etylacetátu a roztok se promyje tříkrát 70 ml vody, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa. Odpadek se smísí s 25 ml metylenchloridu, přidá se 5 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,06 až 0,2 mm, směs se odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa a získaný prášek se uloží na vrchol sloupce s obsahem 35 g téhož silikagelu při průměru sloupce 2 cm. Sloupec se postupně promývá 100 ml směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 80:20, 250 ml téže směsi o objemovém poměru 60:40, 500 ml téže směsi v objemovém poměru 40:60, 500 ml směsi týchž rozpouštědel v objemovém poměru 20:80 a 500 ml čistého etylacetátu a odebírájí se frakce po 60 ml. Frakce 17 až 26 se odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa, čímž se získá 0,56 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-acetamido]-3-[2-methyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl]-2-tiovinylyl]-8-oxo-5-oxid-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako růžová pěna.

Spektrum v infračerveném světle v (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 380, 1 800, 1 725, 1 680, 1 515, 1 490, 1 445, 1 045, 935, 750.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,72 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
3,28 až 4,08 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
4,07 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
4,60 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
6,16 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
6,71 (s, 1H, H tiazolu),
6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$),
7,07 (s, 1H, $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$),
7,23 až 7,33 (2d, $J = 16$, $-\text{CH}=\text{CH}-$).

K roztoku 5,11 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-acetamido]-3-[2-methyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl]-2-tiovinylyl]-8-oxo-5-oxid-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 2,1 ml dimetylacetamidu a 50 ml metylenchloridu se přidá při teplotě -8 °C za stálého míchání 0,93 ml chloridu fosforitého. Směs se míchá ještě hodinu při teplotě -8 °C a pak se zředí 1 litrem etylacetátu, promyje se dvekrát 250 ml roztoku hydrogenučitanu sodného, nasyceného na 50 % a dvekrát 250 ml při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa. Produkt se uvede do roztoku v 50 ml směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 40:60 a chromatografuje se na sloupci s obsahem 150 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 5 cm.

Sloupec se vymývá 3 litry předchozí směsi pod tlakem 4 kPa a odebírájí se frakce po 125 ml. Frakce 10 až 20 se odpáří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa, čímž se získá 2,69 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemimo-4-tiazolyl)acetamido]-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiezel-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutá pěna.

Spektrum v infračerveném světle v (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 390, 1 785, 1 720, 1 685, 1 515, 1 495, 1 445, 1 045, 940, 755.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
3,60 až 3,69 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
5,09 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
5,93 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
6,75 (s, 1H, H tiazolu),
6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$),
7,0 (s, 1H, $-\text{NH-C(C}_6\text{H}_5)_3-$),
7,22 (d, $J = 14$, 1H, $-\text{CH=CHS}-$).

Při teplotě 50 °C se 15 minut míchá směs 2,37 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemimo-4-tiazolyl)acetamido]-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiezel-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 30 ml kyseliny mravenčí s obsahem 14 ml vody. Směs se nechá zhlednout, zřídí se 16 ml vody a pak se zfiltruje. Filtrát se odpáří dosucha při teplotě 30 °C a tlaku 0,007 kPa a odparek se míchá při teplotě 50 °C ve 35 ml étanolu 25 minut, pek se zfiltruje, promyje se dvekrát 20 ml etyleteru a usuší. Tímto způsobem se získá 1,18 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-metoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiezel-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 3 200, 3 100, 2 200, 1 775, 1 675, 1 530, 1 045, 940.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO-d_6 , δ v ppm, J v Hz):

2,74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
3,67 až 3,94 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$),
5,21 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
5,80 (2d, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
6,75 (s, 1H, H tiazolu),
7,12 až 7,17 (2d, $J = 16$, 2H, $-\text{CH=CHS}-$),
7,20 (s, 2H, $-\text{NH}_2$),
9,63 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$).

5-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemimo-4-tiazolyl)acetyltio]-2-metyl-1,3,4-tiadiezelu ve formě syn-isomeru je možno získat následujícím způsobem:

K suspenzi 8,88 g kyseliny 2-metoxyimino-2-(2-tritylemimo-4-tiazolyl) octové ve formě syn-isomeru a 2,64 g 5-merkapto-2-metyl-1,3,4-tiadiezelu ve 200 ml etyleacetátu se přidá ze stálého míchání nejednou 4,96 g N,N'-dicyklohexylkerbodiimidu.

Směs se míchá 4 hodiny při teplotě 4 °C, suspenze se zfiltruje, promyje se dvakrát 200 ml vody, dvakrát 100 ml roztoku hydrogenuhičitanu sodného, nesyceného na 50 % a 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje, odpaří na objem 20 ml při teplotě 20 °C za tlaku 2,7 kPa a znova zfiltruje. Filtrát se zředí 200 ml petroleteru, načež se zfiltruje, čímž se získá 6,2 g žlutého prášku, který odpovídá očekávanému surovému produktu.

Produkt se čistí následujícím způsobem. Vádí se pod zpětným chladičem s 200 ml cyklohexenu, směs se za tepla zfiltruje a filtrát se odpaří na 30 ml při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa, směs se znova zfiltruje, čímž se získá 4,5 g 5-[2-methoxyimino-2-(2-trityl-amino-4-tiazolyl)acetyl] -2-methyl-1,3,4-triadiazolu ve formě syn-isomeru.

Spektrum v infračerveném světle v (CHBr_3) má charakteristické pásy při cm^{-1} :

1 695, 1 605, 1 580, 1 530, 1 490, 1 450, 1 050, 900.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,85 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
4,08 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
6,60 (s, 1H, H tiazolu).

Referenční příklad 25

0,18 g tiomočoviny se přidá k roztoku 1,4 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyremido)-3-[(2-metyl-1,3,4-triadiazol-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azebicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 25 ml etanolu, 25 ml tetrahydrofuranu s 5 ml vody a směs se míchá 4 hodiny při teplotě 20 °C. Roztok se odpaří dosucha ze sníženého tlaku 2,7 kPa. Odperek se rozetře s 10 ml vody, roztok se upraví na pH 7 roztokem hydrogenuhičitanu sodného, sraženina se oddělí filtrace, promyje se 5 ml vody a usuší. Získá se 1,3 g běžové pevné látky, která se rozpustí v 10 ml chloroformu. Získaný roztok se po kapkách přidá ke 100 ml isopropyleteru za stálého míchání. Nerozpustný podíl se oddělí filtrace, zmovu se rozpustí ve 25 ml tetrahydrofuranu, roztok se zfiltruje za přítomnosti aktivního uhlí a zehustí se na objem 5 ml za sníženého tlaku 2,7 kPa. K tomuto roztoku se přidá 25 ml etylacetátu, vzniklá pevná látka se oddělí filtrace, promyje se 10 ml etylacetátu a usuší. Tímto způsobem se získá 0,9 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-amino-4-tiazolyl)acetamido]-3-[(2-metyl-1,3,4-triadiazol-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azebicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako běžová pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 380, 3 200, 3 100, 1 785, 1 720, 1 685, 1 630, 1 535, 1 500, 1 445, 1 210, 950, 760, 745, 705.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ v ppm, J v Hz):

2,71 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Het),
3,72 až 3,98 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
5,26 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
5,90 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
6,80 (s, 1H, H tiazolu),
6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH} \langle \rangle$),
7,05 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH=CHS}-$),
7,26 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH=CHS}-$),

9,65 (d, J = 9, 1H, -CONH-),
11,85 (s široký, 1H, =NCH).

Rozpustí se 0,3 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-amino-4-tiazolyl)-acetamido]-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E v 6 ml 98% kyseliny mravenčí. Přidá se 6 ml destilované vody a směs se zahřeje v průběhu 15 minut na teplotu 60 °C. Zakalený roztok se zchladí, zfiltruje za přítomnosti aktivního uhlí a filtrát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa. K odparku se přidá 10 ml etanolu, směs se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa a tento postup se ještě dvekrát opakuje, načež se suspenze odparku v 10 ml etanolu povádí pod zpětným chladičem, zchladí, zfiltruje a usuší za sníženého tlaku 0,07 kPa. Tímto způsobem se získá 0,07 g 2-karboxy-7-[2-hydroxyimino-2-(2-amino-4-tiazolyl)acetamido]-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutá pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 600, 2 200, 1 770, 1 660, 1 630, 1 530, 1 390, 950.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

2,74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Het),
3,64 až 3,90 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
5,20 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
5,80 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
6,65 (s, 1H, H tiazolu),
7,08 (s široký, 2H, $-\text{NH}_2$),
7,10 až 7,20 (2d, J = 14, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$),
9,46 (d, J = 9, 1H, -CONH-),
11,28 (s široký, 1H, =NCH).

2-benzhydryloxykarbonyl-7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-3-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten ve formě syn-isomeru, forma E je možno získat následujícím způsobem:

Při teplotě 10 °C se uvede v suspenzi 1,8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-(4-brom-3-oxobutyremido)-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě E ve směsi 23 ml tetrahydrofurenu s 4,7 ml vody. Pak se přidá 7,8 ml kyseliny octové, směs se zchladí ledem na teplotu 0 °C, přidá se roztok 0,187 g dusitanu sodného ve 2,3 ml vody a reakční směs se nechá zteplat v průběhu 4 hodin na teplotu 20 °C. Výsledný roztok se zředí 150 ml směsi vody a ledové drti. Vzniklá sraženina se oddělí filtrace, rozpustí se ve 100 ml etyleacetátu, organická fáze se promyje dvekrát 25 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvekrát 25 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hofečnatým, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa. Tímto způsobem se získá 1,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako hnědá pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

1 785, 1 715, 1 685, 1 540, 1 495, 1 455, 1 205, 950, 760, 745, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,76 (s, 3H, -CH₃Het),
 4,53 (s, 2H, -COCH₂Br),
 5,12 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,85 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 7,01 (s, 1H, -COOCH),
 9,43 (d, J = 9, 1H, -CONH-),
 16,50 (s široký, 1H, =NCH).

Roztok 5,79 g bromu v 3,53 ml metylenchloridu se po kapkách přidá k roztoku 3,04 g diketonu ve 3,53 ml metylenchloridu při teplotě -30 °C v průběhu 35 minut. Roztok se míchá při téže teplotě ještě 30 minut. Desetina tohoto roztoku se po kapkách přidá ze stálého míchání k roztoku 1,38 g 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-3-[¹(2-metyl-1,3,4-tiadiezel-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E a 1,11 ml bistrimethylsilylacetamidu ve 20 ml etyleacetátu při teplotě -15 °C v průběhu 10 minut a roztok se míchá při téže teplotě ještě 30 minut. Pak se přidá 20 ml vody, směs se slije a organická fáze se promyje třikrát 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem hořecnatým, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa. Tímto způsobem se získá 1,9 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-(4-brom-3-oxobutyramido)-3-[¹(2-metyl-1,3,4-tiazolyl-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě isomeru E jako hnědá pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

1 780, 1 720, 1 680, 1 535, 1 490, 1 450, 1 250, 940, 760, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl₃, δ v ppm, J v Hz):

2,75 (s, 3H, -CH₃Het),
 3,58 až 3,84 (2d, J = 19, 2H, -SCH₂-),
 3,75 (s, 2H, -COCH₂CO-),
 4,03 (s, 2H, -CH₂Br),
 5,04 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,85 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,98 (s, 1H, -COOCH <).

7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-3-[¹(2-metyl-1,3,4-tiadiezel-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten ve formě E isomeru je možno získat následujícím způsobem:

K suspenzi 9,2 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylemimo-3-[¹(2-metyl-1,3,4-tiadiezel-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E isomeru ve 138 ml acetonitrilu se při teplotě 35 °C přidá v průběhu 3 minut roztok 8,43 g kyseliny p-toluensulfonové ve formě monohydruátu ve 46 ml acetonitrilu. Směs se stane homogenní a pak se udržuje 40 minut na teplotě 38 °C a pak se vlije do roztoku 7,44 g hydrogenuhličitanu sodného v 600 ml vody. Směs se extrahuje 300 ml etyleacetátu a pak třikrát 100 ml etyleacetátu. Organické fáze se slije, promyjí se 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pak dvekrát 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem hořecnatým, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa. Tímto způsobem se získá 6,8 g 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-3-[¹(2-metyl-1,3,4-tiadiezel-5-yl)-2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu forma E isomeru jako hnědý pryzovitý produkt.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 400, 3 340, 1 780, 1 720, 1 670, 1 560, 1 500, 1 455, 950, 760, 745, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (60 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

2,72 (s, 3H, $-\text{CH}_3\text{Het}$),
 3,46 (s široký, 3H, $-\text{SCH}_2-$),
 4,77 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,00 (d, J = 4, 1H, H v poloze 7),
 7,00 (s, 1H, $-\text{COOCH} <$),
 7,18 (s široký, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$).

2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-[$(2\text{-metyl-1,3,4-tiediesol-5-y1})-2\text{-tioviny1}]$ -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-okten, forma E je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 17 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-[$(2\text{-metyl-1,3,4-tiediesol-5-y1})-2\text{-tioviny1}]$ -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu, forma E a 10,9 ml dimetylacetamidu ve 170 ml metylenchloridu se při teplotě -10°C přidá v průběhu 5 minut, 4,7 ml chloridu fosforitěho, načež se teplota ještě hodinu udržuje na -10°C . Pak se reekční směs zředí 2 000 ml etylacetátu o teplotě 0°C , směs se třikrát promyje 250 ml nesyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 250 ml nesyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem hofečnatým, zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku. Odperek se chromatografuje na sloupce s obsahem 291 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,063 až 0,02 mm při průměru sloupce 4,5 cm a výšce 37 cm, sloupec se vymývá 3 litry směsi metylenchloridu a etylacetátu v objemovém poměru 92,5:7,5 a odebírájí se frakce po 100 ml. Frakce 12 až 29 s obsahem produktu se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2,7 kPa. Tímto způsobem se získá 5,25 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-[$(2\text{-metyl-1,3,4-tiediesol-5-y1})-2\text{-tioviny1}]$ -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu, forma E jako jasně žlutá pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 370, 1 790, 1 715, 1 700, 1 520, 1 160, 945, 740, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (80 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):

1,50 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$),
 2,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3\text{Het}$),
 3,68 (s široký, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 5,03 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,28 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$),
 5,65 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 7,00 (1H, s, $-\text{COOCH} <$).

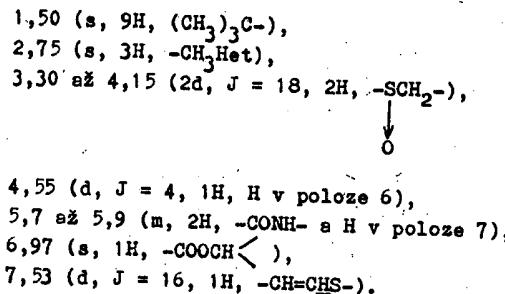
2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-[$(2\text{-metyl-1,3,4-tiediesol-5-y1})-2\text{-tioviny1}]$ -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-okten, forma E je možno získat následujícím způsobem:

Na 60°C se 2 hodiny zehlivá roztok 20 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu, forma E, 4,87 g 2-metyl-4,3,4-tiadiazolin-5-tionu a 5,04 ml diisopropyletylaminu ve 200 ml dimetylformamidu. Směs se vlije do 2 000 ml směsi vody a ledové drti, extrehuje se 2 000 ml a pak 500 ml etylacetátu, organické fáze se slijí, promyjí se 250 ml nesyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, čtyřikrát 250 ml destilované vody a 250 ml nesyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje za přítomnosti aktivního uhlí a odpaří dosucha za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 30°C . Tímto způsobem se získá 17 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-3-[$(2\text{-metyl-1,3,4-tiediesol-5-y1})-2\text{-tioviny1}]$ -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu, forma E.

-tioviny] -8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E jako zelenohnědý průzročitý produkt. Tento produkt se znova rozpustí v 60 ml etylacetátu a znova se vyšráží 600 ml isopropyloxidu, oddělí filtrace a usuší. Tímto způsobem se získá výsledný produkt jako žlutý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu dreselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :
 3 410, 1 795, 1 720, 1 500, 1 160, 1 050, 940, 755, 740, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl_3 , δ v ppm, J v Hz):



Referenční příklad 26

Rozpustí se 0,51 g 7-amino-2-karboxy-3-[$(1\text{-metyl-5-tetrazoly})$ -2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E ve směsi 10 ml vody, 0,63 g hydrogenuhličitanu sodného a 7,5 ml acetonu. Směs se zchladí na -8°C a po kapkách se přidá v průběhu 5 minut roztok 0,363 g 4-brom-2-metoxyimino-3-oxobutyrylchloridu ve formě syn-isomeru v 5 ml acetonu. Směs se míchá 50 minut a současně se nechá zteplat z -80°C na teplotu $+5^\circ\text{C}$. Pak se směs zfiltruje a aceton se odpaří při teplotě 20°C a tlaku 2,7 kPa, přidá se 50 ml vody a směs se promyje 50 ml etylacetátu, vodní fáze se zředí 100 ml vody, přidá se 150 ml etylacetátu a směs se okyselí na pH 2,3 přidáním kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 4 N. Organická vrstva se promyje 100 ml roztoku chloridu sodného, nesyceného na 50 %, vysuší se síranem sodným a pak se odpaří dosucha při teplotě 20°C za sníženého tlaku 2,7 kPa.

Roztok získaného produktu v 5 ml etanolu se přidá při teplotě 20°C k roztoku 0,11 g tiomočoviny v 5 ml etanolu a 10 ml vody. Směs se míchá 35 minut při teplotě 20°C . Pak se upraví pH na hodnotu 6 přidáním hydrogenuhličitanu sodného a pak se znova okyselí přidáním 1 ml kyseliny mravenčí, nečež se směs odpaří dosucha při teplotě 20°C a tlaku 2,7 kPa a odperek se třikrát smísí s 50 ml etanolu a po každé se roztok odpaří dosucha při teplotě 20°C a tlaku 2,7 kPa. Odperek se pak extrahuje 250 ml etanolu při teplotě varu pod zpětným chladičem, směs se zfiltruje a odpaří na objem 25 ml při teplotě 20°C a tlaku 2,7 kPa, nechá se stát 15 minut při teplotě 5°C , znova zfiltruje a získaný pevný podíl se promyje 5 ml etanolu a dvakrát 10 ml eteru. Tímto způsobem se získá 0,28 g 7-[2-(2-amino-4-tiazoly)-2-metoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[$(1\text{-metyl-5-tetrazoly})$ -2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutý prášek, jehož vlastnosti jsou totožné s vlastnostmi výsledného produktu z příkladu 48.

7-amino-2-karboxy-3-[$(1\text{-metyl-5-tetrazoly})$ -2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten, forma E je možno získat následujícím způsobem.

Na teplotu 50°C se 30 minut zehřívá směs 3 g 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-3-[$(1\text{-metyl-5-tetrazoly})$ -2-tioviny]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E se 105 ml kyseliny mravenčí a 40 ml vody.

Směs se odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 0,007 kPa, dvakrát se smísí se 100 ml etanolu a pokaždé se etenol odpaří při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa, získaný pevný podíl se smísí s 50 ml etenolu, směs se zfiltruje a promyje dvakrát 25 ml dietyleteru.

Tímto způsobem se získá 1,5 g 7-amino-2-karboxy-3-[$(1\text{-metyl-5-tetrazolyl})\text{-2-tioviny}]$ -8-oxo-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E jako mravenčen.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,64 až 3,89 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
4,02 (s, 3H, $-\text{CH}_3$),
5,15 (d, $J = 4$, 1H; H v poloze 6),
5,77 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
6,57 až 7,13 (2d, $J = 16$, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$),
9,07 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$).

7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-3-[$(1\text{-metyl-5-tetrazolyl})\text{-2-tioviny}]$ -8-oxo-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-okten, forma E je možno získat následujícím způsobem:

Za podmínek popsaných v příkladu 26 se zpracovává 8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.-butoxykarbonylamino-3-[$(1\text{-metyl-5-tetrazolyl})\text{-2-tioviny}]$ -8-oxo-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E v roztoku v 80 ml acetonitrilu působením 4,9 g hydrátu kyseliny p-toluensulfonové. Po tomto zpracování se získá 5,7 g 7-amino-2-benzhydryloxykarbonyl-3-[$(1\text{-metyl-5-tetrazolyl})\text{-2-tioviny}]$ -8-oxo-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E jako jasně hnědá pevná látka.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu dreselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

1 775, 1 710, 1 495, 1 455, 1 210, 755, 705.

Při teplotě -20 °C se 10 minut působí roztokem 13,8 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.-butoxykarbonylamino-3-[$(1\text{-metyl-5-tetrazolyl})\text{-2-tioviny}]$ -8-oxo-5-oxid-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E ve 250 ml metylenchloridu s 7,65 g dimetylacetamidu na 11,9 g bromidu fosforitého. Směs se vlije do 250 ml nesyceného roztoku hydrogenu ličitanu dreselného za energického míchání, organická fáze se promyje 100 ml nesyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se sírenem sodným, zfiltruje a odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa. Odperek se chromatografuje na sloupcu s obsahem 260 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,06 až 0,2 mm při průměru sloupce 3 cm a výšce 32 cm. Sloupec se vymývá 1,5 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 70:30 a odebírájí se frakce po 100 ml. Frakce 7 až 14 se odpaří dosucha při teplotě 20 °C a tlaku 2,7 kPa, čímž se získá 8,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-terc.-butoxykarbonylamino-3-[$(1\text{-metyl-5-tetrazolyl})\text{-2-tioviny}]$ -8-oxo-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu, forma E jako žlutý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu dreselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 340, 1 790, 1 705, 1 690, 1 510, 1 160, 940, 730, 700.

Referenční příklad 27

K roztoku 5,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiezolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tie-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syntetického isomeru, forma E a 2,08 g 5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-3-tioxo-1,2,4-perhydrotriazinu ve 150 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se přidá při teplotě 60 °C v průběhu 15 minut roztok N,N-diisopropylemine v 50 ml bezvodého dimethylformamidu.

Směs se míchá 3 hodiny při teplotě 60 °C a pak se zředí 600 ml etylacetátu. Organická fáze se promyje 150 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a pak třikrát 150 ml destilované vody, nečež se vysuší síranem hořečnatým. Po filtrace a odparení dosucha ze sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C se odpárek chromatografuje na silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm při průměru sloupce 6 cm a výšce 30 cm, sloupec se vymývá 7,5 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 15:85 pod tlakem 40 kPa. Odebírájí se frakce po 100 ml. Frakce 24 až 70 se slijí a odpáří dosucha ze sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 3,31 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forme E jako jasně žlutá pevná látka.

Rf = 0,33 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 10:90.

Spektrum v infračerveném světle v (CHBr₃) má chromatografické pásy při cm⁻¹:

3 380, 1 785, 1 715, 1 680, 1 585, 1 520, 1 495, 1 450, 1 050, 940, 755, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, CDCl₃, δ v ppm, J v Hz):

3,44 až 3,60 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-),
3,81 (mt, 2H, -CH₂OH),
4,00 (s, 3H, =NOCH₃),
5,00 d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
5,90 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
6,70 (s, 1H, H tiazolu),
6,81 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-),
6,90 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂),
5,72 až 7,6 (mt, aromatické, -CONH-, -CH=CHS-, (C₆H₅)₃CNH-).

Roztok 2,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forme E ve 250 ml bezvodého tetrahydrofuranu se zchladí na -50 °C a přidá se 11 ml chlorsulfonylisokyanátu. Směs se míchá 55 minut a teplota se nechá pomalu stoupnout až na -5 °C, přidá se 150 ml nasyceného roztoku hydrogenu hličitenu sodného a 250 ml etylacetátu. Vodná fáze se extrahuje 100 ml etylacetátu, organické extrakty se slijí a promyjí se dvekrát 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zfiltruje. Filtrát se odpáří ze sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C a usuší, čímž se získá 2,6 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(2-kerbamoyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forme E jako žlutý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 350, 2 600, 1 785, 1 720, 1 685, 1 530, 1 490, 1 450, 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d₆, δ v ppm, J v Hz):

3,30 až 3,64 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
3,84 (s, 3H, =NOCH₃),
4,03 až 4,11 (2t, J = 5, 2x 2H, >NCH₂CH₂OCO-),

5,24 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,77 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,71 (s, 1H, H tiazolu),
 6,94 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂),
 6,93 až 7,02 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-),
 7,15 až 7,60 (mt, 2SH, aromatické),
 8,25 až 8,80 (2s, 2H, -OCONH₂),
 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇),
 12,60 (s, 1H, -N=C-CH a =N-NHC-triazin).

0

Roztok 2,6 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(2-karbamoyloxyetyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyl/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 47 ml kyseliny mravenčí se zředí 20 ml destilované vody a směs se zahřeje na teplotu 50 °C v průběhu 20 minut a pak se zředí ještě 27 ml destilované vody. Po odfiltrování neropustného podílu se filtrát odpáří dosud za sníženého tlaku 0,7 kPa při teplotě 30 °C, Odperek se rozteče s 50 ml bezvodého etanolu, který se odpáří za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Tento postup se ještě dvakrát opakuje a pak se odperek smísí se 40 ml etanolu, roztok se zfiltruje za odsávání, promyje se dvakrát 50 ml eteru a vysuší. Tímto způsobem se získá 1,5 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-/ [4-(2-karbamoyloxyetyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyl/-2-kerboxy-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako krémově zbarvený prášek.

Spektrum v infracerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 550, 2 200, 1 770, 1 710, 1 680, 1 050, 940.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d₆, δ v ppm, J v Hz):

3,62 až 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 3,86 (s, 3H, =NOCH₃),
 4,06 až 4,15 (2t, J = 5, 2x 2H, >NCH₂CH₂O-),
 5,21 (d, J = 5, 1H, H v poloze 6),
 5,78 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,50 (s široký, 2H, -OCONH₂),
 6,75 (s, 1H, H tiazolu),
 6,92 až 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-),
 7 až 7,50 (s široký, 2H, -NH₂ tiazolu),
 9,66 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇),
 12,62 (s, 1H, -N=C-OH a =NNH-C-).

0

Referenční příklad 28

K roztoku 18 g 2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 490 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se při teplotě 65 °C přidá 7 g 5,6-dioxo-4-(2-hydroxyetyl)-1,2,4-perhydrotriazinu a pak po kapkách v průběhu 10 minut ještě roztok 2,32 g N,N-diisopropyletyleminu ve 160 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě 65 °C a pak se zředí 2 litry etyleketátu a promyje se čtyřikrát 500 ml destilované vody. Organická fáze se vysuší síranem hořčatným a odpáří dosud za sníženého tlaku 4,7 kPa při teplotě 40 °C.

Odperek se chromatografuje na 200 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,2 až 0,04 mm při průměru sloupce 4 cm, sloupec se vymývá směsí cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 20:80 a oddebírájí se frakce o objemu 250 ml. Frakce 6 až 41 se odperk dosucha za sníženého tlaku 4,7 kPa při teplotě 40 °C, čímž se získá 17,16 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tie-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako světle hnědý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu dreselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

1 800, 1 720, 1 685, 1 525, 1 495, 1 450, 1 045, 945, 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , v ppm, J v Hz):

3,60 až 4,28 (2d, $J = 17,5$, 2 x 1H, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$),
 3,57 až 3,88 (2 Mt, 2 x 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
 3,84 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 5,04 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 5,84 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,77 (s, 1H, H tiazolu),
 6,96 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
 6,96 až 7,09 (AB, $J = 16$, 2 x 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$),
 7,15 až 7,60 (Mt, 25H, aromatické),
 8,72 (s, 1H, $=\text{NN}=\text{C}-\text{OH}$ a $=\text{NNH}-\text{C}-$).
 O

K roztoku 2,5 g 2-benzhydryloxy-3-/[5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tie-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 100 ml bezvodého tetrahydrofurenu se zchladí na -10 °C a přidá se 0,38 ml trietylaminu a 0,05 g N,N-dimetyleminopyridinu a pek roztok 4,9 mmolů enhydridu kyseliny mravenčí v 10 ml metylenchloridu, připraveného způsobem podle publikace G. A. Olah a delší, Anges, Chem. 91, 649 (1979). Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě 20 °C a po filtrace se zředí 450 ml etylacetátu a postupně se promývá 50 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,2 N, 100 ml destilované vody, 100 ml nasyčeného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 100 ml nasyčeného vodného roztoku chloridu sodného, organická fáze se pak vysuší síranem hofečnatým, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 2,7 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/[5,6-dioxo-4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-metoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tie-1-azabicyklo-[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E v surovém stavu jako hnědý prášek.

$R_f = 0,68$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi etylacetátu a metanolu v objemovém poměru 80:20.

3,35 g takto získaného surového produktu se rozpustí v 50 ml bezvodého metylenchloridu. Přidá se 1,42 ml N,N-dimetylacetamidu a pek se směs zchladí na -10 °C a přidá se 0,67 ml chloridu fosforitého. Reakční směs se hodinu míchá při teplotě -10 °C a pek se přidá 0,2 ml N,N-dimetylacetamidu a 0,1 ml chloridu fosforitého. Po 20 minutách při teplotě -10 °C se reakční směs zředí 500 ml etylacetátu a 150 ml nasyčeného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se slije promye se dvakrát 50 ml destilované vody a 100 ml nasyčeného roztoku chloridu sodného, načež se vysuší síranem hofečnatým a zfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 4,7 kPa při teplotě 40 °C, čímž se získá 3,6 g odperku, který se chromatografuje na sloupci s průměru 5 cm a výšce 30 cm s obsahem

silikagelu (Merck) s průměru zrn 0,063 až 0,04 mm, sloupec se vymývá pod tlakem 40 kPa 4 litry směsi cyklohexenu a etylacetátu v objemovém poměru 40:60 a oddebírájí se frakce po 50 ml. Frakce 38 až 76 se slijí a odpaří dosucha za sníženého tlaku 4,7 kPa při teplotě 40 °C, čímž se získá 1,3 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [5,6-dioxo-4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-sazabicyclo [4.2.0] -2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako jasně žlutý prášek.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ' v ppm, J v Hz):

3,65 až 3,88 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,84 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 4,10 až 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCHO}$),
 5,21 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,75 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,72 (s, 1H, H tiazolu),
 6,95 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
 6,93 až 7,02 (AB, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$),
 7,1 až 7,5 (Mt, 25H, aromatické),
 8,80 (s široký, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$),
 9,60 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH-C}_7$),
 12,60 (s široký, 1H, $=\text{NN}=\text{C-OH}$ a $=\text{NNH-C}-$).
 ||
 O

Roztok 1,25 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [5,6-dioxo-4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-tia-1-sazabicyclo [4.2.0] -2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E v 15 ml kyseliny mravenčí se zředí 4 ml destilované vody a směs se zahřívá 25 minut na teplotu 50 °C a pak se zředí 11 ml destilované vody. Po filtrace nerozpustného podílu se filtrát odpaří za sníženého tlaku 0,67 kPa při teplotě 30 °C. Odperek se rozetře s 50 ml etanolu, etanol se odpaří za sníženého tlaku 4,7 kPa při teplotě 40 °C a tento postup se opakuje ještě čtyřikrát, výsledný odperek se smísí s 20 ml etanolu, zfiltruje se za odsávání a pak se promyje dvekrát 25 ml diisopropyleteru a usuší. Získaný produkt se rozpustí v 10 ml čisté kyseliny mravenčí a roztok se zahřívá 1,5 hodiny na teplotu 45 °C a pak se odpaří dosucha za sníženého tlaku 0,67 kPa při teplotě 40 °C.

Odperek se rozetře se 30 ml bezvodého etanolu a etanol se odpaří dosucha za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Postup se ještě dvekrát opakuje, čímž se získá 0,54 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-/ [5,6-dioxo-4-(2-formyloxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-8-oxo-5-tia-1-sazabicyclo [4.2.0] -2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako žlutý prášek.

Spektrum v infrečerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 3 200, 1 775, 1 710, 1 680, 1 530, 1 040, 945.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ' v ppm, J v Hz):

3,62 až 3,82 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,84 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 4,15 až 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCHO}$),
 5,21 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,78 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),

6,73 (s, 1H, H tiezolu),
 6,89 až 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-),
 7,16 (s široký, 2H, -NH₂),
 8,18 (s, 1H, HCOO-),
 9,59 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇),
 12,60 (s široký, 1H, =NN=COH a =NNH-C-).

0

2-benzyloxykarbonyl-3-/ [5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiezolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, je možno získat následujícím způsobem,

Referenční příklad 29

K roztoku 2,05 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(2-hydroxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiezolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 25 ml bezvodého tetrahydrofuranu při teplotě 22 °C se přidá 0,64 g hydrogenuhičitenu sodného a pak po kapekách v průběhu 15 minut 0,4 ml anhydridu kyseliny octové v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Pak se přidá ještě 0,05 g 4-dimyleaminopyridinu v roztoku v 1 ml bezvodého tetrahydrofuranu a směs se míchá 10 minut při teplotě 25 °C. Pak se reakční směs zfredí 50 ml destilované vody a 120 ml etylacetátu. Organická fáze se slije a postupně se promývá 80 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,5 N, 80 ml nesyceného vodného roztoku hydrogenuhičitanu sodného a 100 ml nasyčeného roztoku chloridu sodného. Po vysušení sířanem hofečnetým a filtrace se roztok odpaří dosucha za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 2,05 g surového produktu jako žlutý prášek.

2,5 g tekto získaného surového produktu se chromatografuje na sloupci o průměru 4 cm a výšce 30 cm s obsahem silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,06 mm, sloupec se vymývá 3 litry směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 40:60 pod tlakem 40 kPa a odebírají se frakce po 100 ml. Frakce 11 až 26 se odpaří dosucha za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 1,84 g 3-/ [4-(2-acetoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiezolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako jasně žlutá pěna.

Spektrum v infračerveném světle v (CHBr₃) má charakteristické pásy při cm⁻¹:

3 400, 2 820, 1 790, 1 720, 1 685, 1 590, 1 495, 1 450, 1 050, 940, 760, 740.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d₆, δ v ppm, J v Hz):

1,97 (s, 3H, -CH₃CO₂-),
 3,63 až 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 3,83 (s, 3H, =NOCH₃),
 4,06 (t, J = 5, 2H, >N-CH₂CH₂OOCCH₃),
 4,23 (t, J = 5, 2H, >NCH₂-CH₂OOCCH₃),
 5,21 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,76 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,71 (s, 1H, H tiezolu),
 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-),
 6,93 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂),
 7,0 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-),
 7,2 až 7,5 (mt, 25H, aromatické),

9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-),
 12,58 (s široký, 1H, =NN=C-OH a =NNH-C-).
 ||
 O

1,8 g 3-/[4-(2-acetoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyl/-2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E se rozpustí ve 40 ml kyseliny mravenčí. Po přidání 15 ml destilované vody se reakční směs zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 30 minut a pak se zfiltruje a odpaří dosucha za sníženého tlaku 0,67 kPa při teplotě 40 °C. Odparek se rozestře s 50 ml etanolu a etanol se odpaří za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Tento postup se opakuje ještě dvakrát a výsledný odparek se rozpustí ve 150 ml vroucího etanolu. Roztok se za tepla zfiltruje a nechá zchladnout a pak se udržuje 2 dny na teplotě 5 °C. Pevný podíl se odfiltruje za odsávání, promyje se 20 ml dietyleteru a pak se usuší, čímž se získá 0,65 g 3-/[4-(2-acetoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-(2-aminoo-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako bledě žlutý prášek.

Spektrum v infračerveném světle vibromidu dreselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 320, 3 220, 3 150, 2 300, 1 780, 1 740, 1 720, 1 680, 1 635, 1 590, 1 535, 1 375, 1 210, 1 040, 950.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

2,0 (s, 3H, CH_3CO_2^-),
 3,63 až 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-),
 3,85 (s, 3H, =NOCH₃),
 4,08 (t, J = 5, 2H, >NCH₂CH₂OOCCH₃),
 4,25 (t, J = 5, 2H, >NCH₂CH₂OOCCH₃),
 5,20 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,78 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,73 (s, 1H, H tiazolu),
 6,90 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-),
 7,12 (d, J = 15, 1H, -CH=CHS-),
 7,18 (s široký, 2H, -NH₂),
 9,60 (s, J = 9, 1H, -CONH-C₇),
 12,6 (s široký, 1H, =NN=C-OH a =NNH-C-),
 ||
 O

Referenční příklad 30

K 1,12 g N-terc.butoxykarbonylglycinu v roztoku ve 30 ml bezvodého metylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá v průběhu 5 minut roztok 0,72 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu ve 20 ml metylenchloridu. Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě 0 až 5 °C a pak se rychle zfiltruje. Filtrát se po kapkách v průběhu 10 minut přidá k roztoku 3 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/5,6-dioxo-4-(2-hydroxyethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E v 70 ml bezvodého tetrahydrofurenu, zchladeného na 0 °C. Reakční směs se míchá 45 minut při teplotě 20 °C a pak se zřídí 500 ml etyleacetátu a postupně se promývá 200 ml destilované vody, 100 ml nasyčeného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 100 ml destilované vody a 50 ml nasyčeného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C.

Tímto způsobem se získá 3,45 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [5-(2-N-terc.butoxykarbonylglycyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isoméru, forma E jako surový hnědý prášek.

3,3 g tohoto surového produktu se rozpustí ve 45 ml bezvodého metylenchloridu. Roztok se zchladí na -10 °C a přidá se 1,24 ml N,N-dimetylacetamu s 0,6 ml chloridu fosforitného. Po 1,5 hodině míchání při -10 °C se reakční směs zfredí 600 ml etyleketátu a postupně se promývá 100 ml nesyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, dvakrát 100 ml destilované vody a dvakrát 200 ml nesyceného roztoku chloridu sodného. Po vysušení sírenem sodným a filtraci se organický roztok odpaří dosucha za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Odperek se chromatografuje na sloupci o průměru 4 cm a výšce 30 cm s obsahem silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,04 až 0,062 mm, sloupec se vymývá pod tlakem 40 kPa 1,5 litrem směsi cyklohexanu a etyleketátu v objemovém poměru 10:90 a odebírají se frakce po 50 ml. Frakce 7 až 22 se slijí a odpaří dosucha za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá 1,44 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(2-N-terc.-butoxykarbonylglycyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isoméru, forma E jako žlutý prášek.

Spektrum v infrečerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

1 785, 1 715, 1 685, 1 530, 1 495, 1 445, 1 160, 1 030, 945, 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

1,36 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$),
 3,25 až 3,86 (2d, $J = 18$, 1H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,65 (d, $J = 9$, 2H, $-\text{COCH}_2\text{NH}-$),
 3,84 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 4,05 až 4,26 (2t, $J = 5$, 2 x 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$),
 5,23 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
 5,50 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$),
 5,76 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,71 (s, 1H, H tiezolu),
 6,91 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
 6,90 až 7 (2d, $J = 16$, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$),
 7,15 až 7,5 (mt, 25H, aromatické),
 8,78 (s široký, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}^+$),
 9,60 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$),
 12,60 (s, 1H, $=\text{NN}=\text{C}-\text{OH}$ a $=\text{NNH}-\text{C}-$).
 0

Roztok 1,5 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(2-N-terc.butoxykarbonylglycyloxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isoméru, forma E v 15 ml kyselinu mravenčí se zfredí 4 ml destilované vody a zahřeje na teplotu 50 °C v průběhu 30 minut, nečež se přidá ještě 11 ml destilované vody. Po filtrace nerozpustného podílu se směs odpaří dosucha za sníženého tlaku 0,67 kPa při teplotě 30 °C. Odperek se rozetře se 60 ml bezvodého etanolu a etanol se odpaří za sníženého tlaku 4 kPa při teplotě 40 °C. Tento postup se ještě třikrát opakuje a pevný odperek se smísí s 50 ml isopropyleteru, směs se zfiltruje za odsávání, pevný podíl se promyje třikrát 20 ml etylaeteru a usuší. Tímto způsobem se získá 0,8 g mravenčanu 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-/ [5,6-dioxo-4-(2-glycyloxyethyl)-

-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-
-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako jasně žlutý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 550, 2 200, 1 755, 1 705, 1 675, 1 580, 1 530, 1 035,

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm,
 J v Hz):

3,51 až 3,62 (AB, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
3,72 (mt, 2H, $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$),
3,82 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
4,12 až 4,40 (2 Mt, 2 x 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$),
5,10 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6),
5,67 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7),
6,44 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
6,72 (s, 1H, H tiazolu),
7,18 (s široký, 3H, $-\text{NH}_3^+$ tiazolu),
8,12 (s, 1H, HCO_2^-),
9,56 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH-C}_7-$).

Referenční příklad 31

K roztoku 0,84 g N-terc.butoxykarbonylglycinu ve 20 ml metylenchloridu, zchlezenému na +5 °C se po kapkách přidá v průběhu 10 minut roztok 0,5 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu v 10 ml metylenchloridu. Směs se míchá 30 minut při teplotě 5 °C, pak se zfiltruje a filtrát se po kapkách přidá v průběhu 20 minut do 5 °C teplého roztoku 2,04 g 2-[4-(2-aminetyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetemido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 0,34 ml trietylemiminu a 50 mg dietylemopyridinu ve 100 ml metylenchloridu. Teplota se nechá stoupnout za stálého míchání na 20 °C a po 1 hodině se směs zahustí na objem 30 ml při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C. Směs se zfedí 70 ml etyleacetátu a promyje se dvakrát 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a třikrát 50 ml vody, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odparí dosucha při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C. Odperek se smísí s 10 ml tetrahydrofuranu a nechá se stát 48 hodin při teplotě 4 °C.

Pak se směs zfiltruje a odparí dosucha při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C a odperek se rozeteče s 50 ml dietyleteru. Směs se zfiltruje a pevný podíl se usuší, čímž se získá 1,72 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[4-(2-terc.butoxykarbonylglycyleminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylemino-4-tiazolyl)acetemido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako hnědý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 380, 1 800, 1 710, 1 690, 1 590, 1 515, 1 495, 1 450, 1 210, 1 165, 1 050, 1 040,
945, 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm,
 J v Hz):

1,35 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
3,33 (s, 2H, $>\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$),

3,54 (t, J = 5, 2H, >NCH₂CH₂NH-),
 3,63 (d, J = 5, 2H, -COCH₂NH-),
 3,6 ež 4,3 (2d, J = 16, 2H, -SCH₂-),
 3,86 (s, 3H, =NOCH₃),
 5,06 (d, J = 4, 1H, H₆),
 5,86 (dd, J = 4 ež 9, 1H, H₇),
 6,78 (s, 1H, NH-tiazolu),
 6,83 ež 7,12 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-),
 6,97 (s, 1H, -COOCH<),
 7,18 (s, 1H, NH-tiazol),
 8,0 (t, J = 5, 1H, -COCH₂NH-),
 8,75 (s široký, 1H, >NCH₂CH₂NH-),
 9,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-),
 12,6 (s, 1H, -NH-triazinu).

Při teplotě -10 °C se 1,5 hodiny zpracovává roztok 1,65 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(2-terc.butoxykarbonylglycylaminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny1/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-szabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve 30 ml metylenchloridu a 0,56 ml dimetylacetamidu působením 0,5 ml chloridu fosforitného. Směs se zředí 150 ml metylenchloridu, promye se dvekrát 100 ml roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, nasyceného na 50 % a dvekrát 200 ml roztoku chloridu sodného, nasyceného na 50 %, vysuší se sirenem sodným, zfiltruje a odpáří dosucha při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C.

Odpárek se chromatografuje na sloupcu s obsahem 50 g silikagelu (Merck) o průměru zrn 0,06 ež 0,2 mm při průměru sloupce 2 cm a výšce 34 cm. Sloupec se vymývá 250 ml směsi cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 50:50, 500 ml směsi týchž rozpouštědel v objemovém poměru 25:75 a 1,5 litrem etylacetátu s odebírají se frakce po 60 ml. Frakce 9 ež 24 se odpáří dosucha, čímž se získá 0,78 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(2-terc.-butoxykarbonylglycylaminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny1/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-szabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako krémová pěna.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 400, 3 300, 1 785, 1 710, 1 680, 1 590, 1 530, 1 495, 1 450, 1 200, 1 165, 1 050, 950, 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

1,38 (s, 9H, -C(CH₃)₃),
 3,30 (m, 2H, >NCH₂CH₂NH-),
 3,45 (d, J = 5, -COCH₂NH-),
 3,65 ež 3,80 (2d, J = 16, 2H, -SCH₂-),
 3,85 (t, J = 6, 2H, >NCH₂CH₂NH-),
 3,85 (t, 3H, =NOCH₃),
 5,24 (d, J = 4, H₆),
 5,76 (dd, J = 4 ež 9, H₇),
 6,92 ež 7,00 (2d, J = 16, -CH=CH-),
 6,93 (s, -COOCH<),
 7,79 (t, J = 5, 1H, -CH₂NHCO-),
 8,80 (s, >NH-tiazolu),
 9,59 (d, J = 9, -CONH-),
 12,53 (s, -NH-triazin).

Na teplotu 50 °C se 30 minut zahřívá roztok 0,73 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(2-terc.butoxykarbonylglycylaminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E ve směsi 15 ml kyseliny mravenčí a 15 ml vody. Směs se odpeří dosud a při tlaku 0,007 kPa při teplotě 50 °C a odparek se smíší třikrát se 150 ml etanolu a etanol se pokaždé odpeří při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C. Výsledný odparek se smíší s 25 ml etanolu při teplotě 45 °C, směs se míchá 30 minut pak se nechá zchladnout a zfiltruje. Po usušení se tímto způsobem získá 0,39 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-/ [5,6-dioxo-4-(2-glycylaminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako mravenčen ve formě žlutého prášku.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 700 až 2 200, 1 765, 1 605, 1 675, 1 610, 1 585, 1 530, 1 035, 930.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,2 až 3,6 (m, 8H, $-\text{SCH}_2-$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}<$, $=\text{COCH}_2\text{N}<$),
3,85 (s, $=\text{NOCH}_3$),
5,12 (d, $J = 4$, H₆),
5,67 (dd, $J = 4$ až 9, H₇),
6,35 (d, $J = 16$, $-\text{CH}=\text{CHS}-$),
6,73 (s, H tiazolu),
7,15 (s široký, $-\text{NH}_2$),
8,2 (s, H mravenčenu),
8,6 (m, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$),
9,54 (d, $J = 9$, $-\text{NHCO}-$).

3-/ [4-(2-aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E je možno získat následujícím způsobem:

Ke 40 °C teplému roztoku 3,36 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/ [4-(2-terc.butoxykarbonyl-aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, připravenému způsobem podle příkazu 28 ve 45 ml acetonitrilu se po kapkách přidá v průběhu 10 minut roztok 1,14 g hydratované kyseliny p-toluensulfonové v 15 ml acetonitrilu. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě 40 °C a pak se nechá zchladnout. Přidá se 100 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného, nasyceného na 50 %, směs se 1 hodinu energicky míchá a pak se zfiltruje. Po usušení se tímto způsobem získá 2,73 g 3-/ [4-(2-aminoethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tioviny/-2-benzhydryloxykarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E jako hnědý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 250 až 2 300, 1 800, 1 715, 1 685, 1 595, 1 520, 1 500, 1 450, 1 215, 1 180, 1 040, 945, 755, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,08 (m, 2H, $>\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$),
 3,63 až 4,30 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,85 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 4,09 (t, J = 6, 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$),
 5,07 (d, J = 4, H₆),
 5,87 (dd, J = 4 až 9, H₇),
 6,00 (s, H tiazolu),
 6,95 (s, $-\text{COOCH} <$),
 7,07 až 7,13 (2d, J = 16, $-\text{CH}=\text{CH}-$),
 9,0 (d, J = 9, $-\text{NHCO}-$),
 12,62 (s, široký, $-\text{NH}$ -triazin).

Referenční příklad 32

Na teplotu varu pod zpětným chladičem se 24 hodiny zahřívá směs 8,9 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/[-(2,2-dimethoxyethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyl/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě syn-isomeru, forma E, 50 ml tetrahydrofuranu a 0,49 g metoxyaminohydrochloridu. Směs se odpaří dosucha při tlaku 2,7 kPa a teplotě 30 °C, odpárek se rozetře s 20 ml vody, zfiltruje se dvekrát 10 ml etanolu a usuší. Tímto způsobem se získá 0,92 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-/[-5,6-dioxo-4-(2-methoxyiminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyl/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu jako směs isomerů syn, syn forma E a anti, syn-forma E.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

3 700 až 2 500, 1 785, 1 715, 1 685, 1 585, 1 550, 1 495, 1 450, 1 050, 950, 745, 700.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

3,35 (s, 3H, $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$),
 3,70 až 3,90 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$),
 3,95 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$),
 5,30 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,88 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,95 až 7,05 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$),
 9,84 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$),
 12,70 (s, 1H, $=\text{NNHCO}-$ a $=\text{NN=C}-$).
 |
 OH

Při teplotě 50 °C se 30 minut míchá roztok 0,86 g 2-benzhydryloxykarbonyl-3-[-5,6-dioxo-4-(2-methoxyiminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyl/-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu ve formě směsi isomerů syn, syn forma E a anti, syn forma E ve 20 ml kyseliny mravenčí a 15 ml vody. Směs se odpaří dosucha při tlaku 0,007 kPa a teplotě 45 °C, odpárek se smíší se 40 ml etanolu a odpaří se dosucha při tlaku 2,7 kPa a teplotě 20 °C a celý postup se ještě dvekrát opakuje. Taktéž získaná žlutá pevná látka se rozetře s 20 ml etanolu při teplotě 50 °C, směs se nechá zchladnout a pak se zfiltruje. Tímto způsobem se získá 0,44 g 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-karboxy-3-[-5,6-dioxo-4-(2-methoxyiminoethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-tiovinyl/-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]-2-oktenu jako směs isomerů syn, syn forma E a syn, anti forma E jako žlutý prášek.

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} :

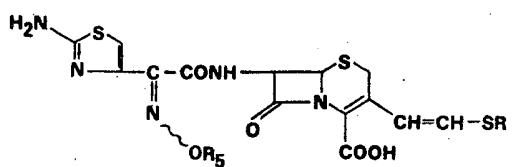
3 700 až 2 000, 1 775, 1 710, 1 690, 1 630, 1 585, 1 550, 1 050, 945.

Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci (350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz):

5,24 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6),
 5,80 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7),
 6,95 až 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-),
 9,77 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Referenční příkled 33 až 63

Analogickým způsobem je možno užít produkty, získané způsobem podle vynálezu k výrobě sloučenin obecného vzorce



Příklad	R	R_5	Stereochemie	Produkt získán ve formě mrazeného
33	NH_2	$-\text{CH}_2\text{-CH}_3\text{-COOH}$	forma E syn-isomer	<p>1) Spektrum v infracerveném světle v bromidu draselném charakteristické pásy při cm^{-1}</p> <p>2) Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci 350 MHz, DMSO-d_6, δ v ppm, J v Hz</p> <p>1) 3 500, 2 000, 1 750, 1 660, 1 530, 1 035, 940.</p> <p>2) 3 až 3,70 (masivní, 4H, $-\text{SCH}_2$-cefalosporin a postranní ketesec), 3,87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5,15 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6), 5,65 až 5,72 (masivní, 2H, H v poloze 7, $-\text{CHCOOH}$), 6,77 (s, 1H, H tiazolu), 6,92 (AB, 2H, $-\text{CH=CH-}$), 7,20 (s, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9,58 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH-}$).</p>
34	$(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_3$	$-\text{CH}_3$	forma E syn-isomer	<p>1) 3 500, 2 500, 1 775, 1 660, 1 540, 1 040, 945..</p> <p>2) 1,90 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3,44 (t, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 3,60 (q, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$), 3,64 až 3,76 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2$), 4,0 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5,16 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6), 6,82 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7), 6,60 (s, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 6,78 (s, 1H, H tiazolu), 6,96 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH=CHS-}$), 7,37 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CHS-}$), 7,86 (t, $J = 5$, 1H, $-\text{NCOCH}_3$), 9,50 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH-}$).</p>
35		$-\text{CH}_3$	forma E syn-isomer	<p>1) 2,57 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3,65 až 3,95 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$), 3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5,23 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6), 5,82 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7), 6,75 (s, 1H, H tiazolu), 7,04 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH=CHS-}$), 7,36 (d, $J = 16$, 1H, $=\text{CHS-}$), 9,63 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH-}$).</p>
36		$-\text{CH}_3$	forma E syn-isomer	<p>1) 3 500, 2 820, 2 600, 1 775, i 670, 1 650, 1 630, 1 575, 1 450, 1 415, 1 380, 1 040, 940, 765.</p> <p>2) 3,72 až 3,95 (2d, $J = 18$, 2H, H v poloze 4), 3,85 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5,20 (d, $J = 4$, 1H, H v poloze 6), 5,77 (dd, $J = 4$ až 9, 1H, H v poloze 7), 6,76 (s, 1H, H tiazolu), 7,15 (d, $J = 17$, 1H, $-\text{CH=CHS-}$), 7,18 (s, 2H, amino), 7,44 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH=CHS-}$), 7,75 až 8,2 (d, t, 1H, J až 8, H v poloze 4 pyridinu), 8,50 (t, 1H,</p>

244405

Tabulka: pořačování

244405

Příklad	R	R ₅	Stereochemie	1) Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm ⁻¹ 2) Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci 350 MHz, DMSO d ₆ , δ v ppm, J v Hz
36				J = 4, H ₂ pyridinu), 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
37	N-NHCOCH ₃	-CH ₃	syn-isomer forma E	1) 3 300, 1 760, 1 550, 1 510, 1 035, 940. 2) 2,10 (s, 3H, CH ₃ CONH-), 3,72 až 3,98 (AB, J = 17, 2H, -SCH ₂ -), 3,86 (s, 3H, =NOCH ₃), 5,2 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,78 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,76 (s, 1H, H tiazolu), 7,20 (s, 2H, -NH ₂), 7,19 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S-), 7,33 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S-), 7,78 (d, J = 9, 1H, H v poloze 5 pyridazinu), 8,12 (s, 1H, CH ₃ CONH-), 9,65 (d, J = 9, 1H, -CONH-), 8,27 (d, J = 9, 1H, H v poloze 4 pyridazinu), 11,1 (s, široký, 1H, -CO ₂ H).
38		-CH ₃	syn-isomer forma E	1) 3 500, 2 200, 1 770, 1 700, 1 680, 1 530, 1 040, 940. 2) 1,22 (t, J = 7, 3H, -CH ₃), 3,65 až 3,80 (2a, J = 18, 2H, -SCH ₂ -), 3,80 (q, J = 7, 2H, -NCH ₂ -), 3,86 (s, 3H, -OCH ₃), 5,20 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,78 (dč, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,75 (s, 1H, H tiazolu), 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-), 7,13 (d, J = 16, 1H, =CHS-), 7,18 (s, 3H, -NH ₃ ⁺), 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
39		-CH ₃	syn-isomer forma E	1) 3 500, 2 200, 1 775, 1 705, 1 680, 1 530, 1 050, 950. 2) 1,48 (d, J = 7, 6H, -CH(CH ₃) ₂), 3,64 až 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -), 3,85 (s, 3H, -OCH ₃), 4,42 (nt, 1H, -CH(CH ₃) ₂), 5,22 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,78 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,74 (s, 2H, H tiazolu), 6,93 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-), 7,07 (d, J = 16, 1H, =CHS-), 7,18 (s, 3H, -NH ₃ ⁺), 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-), 12,55 (s, 1H, =NNHCO- a =N-N=OH).

124

Tabulka pokračování

Příklad	R	R_5	Stereochemie	Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1}
40	<chem>CC(=O)C</chem>	-CH ₃	syn-isomer forma E	1) 3 450, 3 320, 2 200, 1 770, 1 735, 1 660, 1 630, 1 555, 1 385, 1 220, 1 040, 945. 2) 3,66 až 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -), 3,85 (s, 3H, =NCH ₃), 3,87 (s, 3H, -CO ₂ CH ₃), 3,90 (s, 3H, >NCH ₃ , triazolu), 5,20 (d, J = 9, 1H, H v poloze 6), 5,79 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,74 (s, 1H, H triazolu), 6,98 až 7,03 (AB, J = 14, 2H, -CH=CH-S-), 7,20 (s, ší- roký, 2H, -NH ₂), 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-C ₇), 1) 3 500, 2 300, 1 770, 1 710, 1 680, 1 585, 1 530, 1 045, 945.
41	<chem>CC(=O)C</chem>	-CH ₃	syn-isomer forma E	2) 3,58 až 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -), 3,88 (s, 3H, -OCH ₃), 5,10 (s, 2H, >NCH ₂ -), 5,18 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,78 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,75 (s, 1H, H triazolu), 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-), 7,05 (d, J = 16, 1H, =CHS-), 7,20 (s, 3H, -NH ₃ ⁺), 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-), 12,69 (s, 1H, =NNHCO-).
42	<chem>CC(=O)C</chem>	-CH ₃	syn-isomer forma E	1) 3 600, 2 200, 1 770, 1 710, 1 680, 1 585, 1 535, 1 040, 945, 2) 2,12 (s, 3H, -SCH ₃), 2,73 (t, J = 7, 2H, -CH ₂ S-CH ₃), 3,64 až 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -), 3,85 (s, 3H, - OCH ₃), 4,0 (t, J = 7, 2H, >NCH ₂ -), 5,20 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,78 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v polo- ze 7), 6,73 (s, 1H, H triazolu), 6,92 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-), 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-), 7,15 (s, 3H, -NH ₃ ⁺), 9,66 (d, J = 9, 1H, -CONH-), 12,61 (s, 1H, >NNHCO-).

Tabuľka pokračovanie

Priklad	R	R_5	Stereochemie	1) Spektrum v infračervenom svetle v bromidu drasselném má charakteristické pásy pri cm^{-1}
43		-CH ₃	syn-isomer forma E	1) 3 500, 3 300, 1 780, 1 715, 1 680, 1 590, 1 535, 1 050, 950. 2) 3,62 až 3,81 (2d, J = 18, -SCH ₂ ^-), 3,84 (s, 3H, -OCH ₃), 3,97 (d, J = 3, 2H, >NCH ₂ ^-), 4,58 (t, J = 3, 1H, -CH(OCH ₃) ₂), 5,20 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,77 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,74 (s, 1H, H tiazolu), 6,91 (d, J = 16, 1H, -OH=CHS-), 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-), 7,17 (s, 3H, -NH ₃ ⁺), 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-), 12,64 (s, 1H, =NNHCO-).
44		-CH ₃	syn-isomer forma E	1) 3 320, 3 200, 310 až 2 100, 1 770, 1 665, 1 560, 1 550, 1 040, 945, 770, 750. 2) 3,72 až 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ ^- v poloze 4), 3,86 (s, 3H, =NOCH ₃), 5,20 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,77 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,74 (s, 1H, H tiazoluového jádra), 7,12 až 7,46 (2d, J = 16, 2H, protony vinylové skupiny v poloze trans), 7,14 (s, 2H, -NH ₂ tiazoluového jádra), 7,27 (široký, 1H, H v poloze 5 pyrimidinového jádra); 8,66 (d, J = 5, 2H, H v poloze 4 a 6 pyrimidinového jádra), 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
45		-CH ₃	syn-isomer forma E	Produkt získán ve formě mravenčanu 1) 3 500, 2 200, 1 770, 1 710, 1 680, 1 630, 1 530, 1 380, 1 040, 930. 2) 3,12 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂), 3,51 až 3,60 (2d, J = 18, >NCH ₂ -CH ₂ -NH ₂), 5,12 (d, J = 4, 1H, H ₆), 5,67 (dd, J = 4 až 9, 1H, H ₇), 6,44 (d, J = 8, 1H, -CH=CHS-), 6,73 (s, 1H, H tiazolu), 7,2 (s, široký, 2H, -NH ₂),

Tabulka pokračování

Příklad	R	R_5	Stereochemie	1) Spektrum v infracerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} 2) Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci 350 MHz, DMSO d ₆ , δ v ppm, J v Hz.
45		$-\text{CH}_3$	syn-isomer forma E	8,18 (s, 1H, H mravenčanu), 9,55 (d, J = 9, 1H, -NHCO-). 1) 3 400, 3 300, 3 200, 1 775, 1 710, 1 680, 1 590, 1 530, 1 320, 1 150, 1 140 a 945. 2) 2,90 (s, 3H, -SO ₂ CH ₃), 3,20 (mt, 2H, -CH ₂ NH-), 3,61 až 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -), 3,96 (s, 3H, =NOCH ₃), 3,96 (t, J = 5, 2H, >N-CH ₂ -), 5,17 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,73 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,74 (s, 1H, H tiazolu), 6,79 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-), 7,17 (s, 2H, -NH ₂), 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
46		$-\text{CH}_3$	anti-isomer forma E	1) 3 700, 2 300, 1 770, 1 715, 1 685, 1 630, 1 590, 1 525, 1 060, 1 030 a 940. 2) 3,86 (s Široký, 2H, -SCH ₂ -), 4,43 (s, 3H, =NOCH ₃ -), 5,18 (s Široký, 2H, >N-CH ₂ -), 5,35 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,88 (d, J = 4, 1H, H v poloze 7), 7,24 až 7,74 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-), 8,14 (s, 1H, H tiazolu), 9,77 (s, 1H, -CHO-).
47		$-\text{CH}_3$	syn-isomer forma Z	1) 3 700, 2 200, 1 770, 1 715, 1 680, 1 590, 1 530, 1 045. 2) 3,77 až 3,84 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -), 5,18 (s, 2H, >N-CH ₂ -), 5,38 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 6,02 (d, J = 4, 1H, H v poloze 7), 6,84 až 7,05 (2d, J = 10, 2H, -CH=CHS-), 7,48 (s, 1H, H tiazolu), 9,72 (s, 1H, -CHO-).
48		$-\text{CH}_3$	syn-isomer forma E	1) 3 430, 3 200, 1 775, 1 735, 1 680, 1 620, 1 535, 1 385, 1 050, 945. 2) 3,65 (s, 6H, -CH(OCH ₃) ₂), 4,21 (s, 3H, -COOCH ₃), 4,29 (s, 3H, =NOCH ₃), 5,38 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 244405
49		$-\text{CH}_3$		

Tabulka pokračování

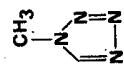
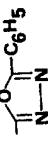
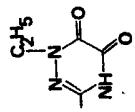
Exemplář	R	R_5	Stereochemie	1) Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1}
49				2) Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci 350 MHz, DMSO δ , δ v ppm, J v Hz
50		-CH ₃	syn-isomer forma E	1) 2,820, 1,775, 1,630, 1,530, 1,490, 1,450, 1,370, 1,040, 750, 700 2) 3,68 až 3,96 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -), 3,84 (s, 3H, =NCH ₃), 5,21 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,80 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,73 (s, 1H, H tiazolu), 7,18 až 7,22 (masivní, 4H, -NH ₂ a -CH=CH-), 9,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-), 9,60 (s, 1H, H tiadiazolu).
51		-CH ₃	syn-isomer forma E	1) 3,320, 3,200, 3,100, 2,820, 2,000, 1,770, 1,670, 1,610, 1,380, 1,040, 940. 2) 3,83 (s, 4H, -NOCH ₃), 5,12 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,76 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,74 (s, 1H, H tiazolu), 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-), 7,02 (d, J = 16, 1H, =CHS-), 7,18 (s široký, 2H, -NH ₂ tiadiazolu), 7,48 (s široký, 2H, -NH ₂ tiadiazolu), 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
52		-CH ₃	syn-isomer forma E	1) 3,400, 3,330, 3,250, 2,000, 1,765, 1,665, 1,600, 1,530, 1,035, 960. 2) 2,36 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂), 3,67 až 3,92 (2d, J = 18, -SCH ₂ -), 3,88 (s, 3H, =NOCH ₃), 5,28 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,80 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,76 (s, 1H, H tiazolu), 7,10 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-), 7,20 (s, 2H, -NH ₂), 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-), 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

T a b u l k a dokračování

Příklad	R	R_5	Stereochemie	1) Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1} 2) Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci 350 MHz, DMSO d_6 , δ v ppm, J v Hz
53		$-\text{CH}_3$	syn-isomer forma E	<p>1) 3 340, 3 210, 3 100, 2 200, 1 770, 1 710, 1 685, 1 625, 1 590, 1 530, 1 435, 945.</p> <p>2) 3,55 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$), 3,62 až 3,79 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$), 3,85 až 3,93 (mt, 5H, $=\text{NOCH}_3$ a $>\text{NCH}_2-$), 5,19 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,75 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,74 (s, 1H, H tiazolu), 9,58 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$), 12,53 (s, široký, 1H, $=\text{NNHCO}-$ a $=\text{NN=C}-$).</p>
		$-\text{OH}$	syn-isomer forma E	<p>1) 3 320, 3 200, 1 775, 1 710, 1 680, 1 635, 1 585, 1 535, 1 040, 945.</p> <p>2) 3,30 (m, 5H, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ a $>\text{NCH}_2-$), 3,60 až 3,78 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$), 3,85 (s, široký, 5H, $=\text{NOCH}_3$ a $>\text{NCH}_2-$), 5,18 (d, J = 4, 1H, H_6), 5,74 (dd, J = 4 až 9, 1H, H_7), 6,09 (t, J = 6, 1H, $-\text{NH}_2\text{CH}_2-$), 6,74 (s, 1H, H tiazolu), 6,82 až 7,12 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH=CH}-$), 9,58 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$), 12,52 (s, 1H, $=\text{N-NHCO}-$ a $=\text{N-N=C}-$).</p>
54		$-\text{CH}_3$	syn-isomer forma E (50:50)	<p>1) 3 500, 2 300, 1 770, 1 710, 1 670, 1 575, 1 530, 1 030, 940.</p> <p>2) syn-isomer, forma E</p>
		$-\text{CH}_3$	syn-isomer a anti-isomer (50:50)	<p>3,35 až 3,48 (2s, 2 x 3H), 2-CH_2 triazinu), 3,66 až 3,90 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$), 3,87 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$), 5,18 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,82 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,74 (s, 1H, H tiazolu), 6,95 až 7,14 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH=CH-S-}$), 7,18 (s, široký, 2H, $-\text{NH}_2$), 9,64 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$),</p>

Tabulka pokračování

Příklad	R	R_5	Stereochemie	
55		$-CH_3$	syn-isomer forma E	<p>1) Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy při cm^{-1}</p> <p>2) Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci 350 MHz, DMSO δ_6, δ v ppm, J v Hz</p>
56	C_2H_5		anth-isomer, forma E	<p>3,35 až 3,48 (2s, 2 x 3H, 2 CH₃ triazinu), 3,66 až 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-), 3,98 (s, 3H, =NOCH₃), 5,19 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,81 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,95 až 7,15 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-), 7,09 (s široký, 2H, -NH₂), 9,48 (d, J = 9, 1H, -CONH-).</p>
57		$-CH_3$	syn-isomer forma E	<p>1) 3,700, 2,200, 1,770, 1,720, 1,665, 1,630, 1,590, 1,040, 945,</p> <p>2) 1,25 (t, J = 7, 3H, -CH₂OH), 3,71 až 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-), 3,80 až 3,90 (masivní, 5H, -CH₂CH₃ a -OCH₃), 5,19 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,75 (dd, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,77 (s, 1H, H triazolu), 7,10 (s široký, 2H, -CH=CH-), 7,20 (s, 2H, -NH₂), 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-).</p>
58		$-CH_2CN$	syn-isomer forma E	<p>1) 3,400 až 2,000, 3,330, 1,760, 1,630, 1,540, 1,380, 1,055, 750, 710, 695.</p> <p>2) 3,68 až 3,94 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-), 3,86 (s, 3H, =NOCH₃), 5,22 (s, 3H, =NOCH₃), 5,22 (d, 1H, H v poloze 6), 5,82 (dd, 1H, H v poloze 7), 6,74 (s, 1H, H triazolu jádra), 7,10 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-), 7,18 (s, 2H, NH₂), 7,26 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-), 7,83 (mt, 3H, rotory p a m skupiny -C₆H₅), 8,0 (d, J = 7, 2H, protony O skupiny -C₆H₅), 9,61 (d, J = 9, 1H, -CONH-).</p>



T a b u l k a pokračování

Příklad	R	R ₅	Stereochemie	1) Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má charakteristické pásy o délce cm ⁻¹ 2) Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci 350 MHz, DMSO d ₆ , δ v ppm, J v Hz
58		(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-CH ₃	7,12 (d, J = 16, 1H, =CH ₂), 9,82 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
59			syn-isomer forma E	Produkt získán ve formě mravenčanu 1) 3 400, 3 200, 2 000, 1 770, 1 670, 1 615, 1 530, 1 035. 2) 2,70 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂), 2,75 (t, J = 7, 2H, -CH ₂ N⁻ 3,85 (s, 3H, =NOCH ₃), 3,95 (t, J = 7, 2H, -CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂), 5,16 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 5,85 (ad, J = 4 až 9, 1H, H v poloze 7), 6,74 (s, 1H, H tiazolu), 6,80 (d, J = 16, 1H, -CH=CH ₂), 6,90 (d, J = 16, 1H, =CHS-), 7,20 (s, 2H, -NH ₂), 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH->).
60			syn- anti-isomer forma E	1) 3 400, 3 280, 3 200, 2 000, 1 775, 1 710, 1 680, 1 610, 1 380, 1 035, 750, 685. 2) 4,32 (s, 3H, =NOCH ₃), 5,40 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 6,04 (d, J = 4, H v poloze 7), 7,25 až 7,78 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-), 7,50 (s, 1H, H tiazolu),
61			směs synisomeru, syn, E a syn, anti, E	1) 3 700 až 3 200, 1 770, 1 710, 1 680, 1 585, 1 530, 1 040, 940. 2) 3,89 (s, 2H, -SCH ₂ -), 4,30 (s, 3H, =NOCH ₃), 5,39 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 6,04 (d, J = 4, 1H, H v poloze 7), 7,28 až 7,77 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-), 7,50 (s, 1H, H tiazolu).
62			syn-isomer forma E	1) 3 600, 2 300, 1 765, 1 720, 1 670, 1 600, 1 525, 1 280, 1 075, 1 040, 930. 2) 3,77 až 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -), 4,0 (s, 3H, -CH ₃), 4,30 (s, 3H, =NOCH ₃), 5,41 (d, J = 4, 1H, H v poloze 6), 6,0 (d, J = 4, 1H, H v poloze 7), 7,50 (s, 1H, H tiazolu).

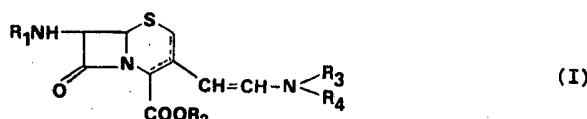
T a b u l k a pokračování

Příklad	R	R_5	Stereochemie	1) Spektrum v infrakrávném světle v bromidu draseelném má charakteristické pásy při cm^{-1}
63		$-\text{CH}_3$	syn-izomer forma E	2) Protonové spektrum v nukleární magnetické resonanci 350 MHz, DMSO-d_6 , δ v ppm, J v Hz
				1) 3,300, 2,940, 1,770, 1,675, 1,530, 1,380, 1,040, 940, 730, 700. 2) 2,10 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3,66 až 3,90 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$), 3,86 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$), 5,19 (d, 1H, H v poloze 6), 5,78 (dd, 1H, H v poloze 7), 6,74 (s, $\ddot{\text{H}}$, H tiazolového jádra), 7,0 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH=CHS-}$), 7,14 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH=CHS-}$), 7,20 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 7,94 (s, 1H, H oxazolového jádra), 9,72 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH-}$).

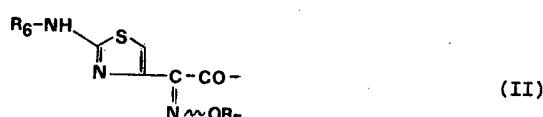


P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových derivátů 3-vinylcefalosporinu obecného vzorce I



kde

a) R_1 znamená zbytek obecného vzorce II

kde

R_5 znamená atom vodíku, alkyl, vinyl, kyanometyl nebo ochrannou skupinu, a to trityl, tetrahydropyranyl nebo 2-metoxy-2-propyl a
 R_6 znamená ochrannou skupinu, a to terc,butoxycarbonyl, 2,2,2-trichloretoxykarbonyl, chloracetyl, trichloracetyl, trityl, benzyl, dibenzyl, benzyloxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl, formyl nebo trifluoracetyl,

nebo benzhydryl, trityl, acyl obecného vzorce III



kde

R_7 znamená atom vodíku nebo alkyl, popřípadě dále substituovaný jedním nebo větším počtem atomů halogenu, fenylovým nebo fenoxylovým zbytkem nebo fenyl,

nebo zbytek obecného vzorce IV



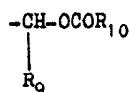
kde

R_8 znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem s jedním nebo více substituenty, a to atomy halogenu, kyanoskupinami, trialkylsilylovými skupinami, fenylovým zbytkem, popřípadě substituovaným jedním nebo větším počtem alkoxykskupin, nitroskupinou nebo fenylovou skupinou, dále vinyl, allyl nebo chinolyl, nebo může R_8 znamenat alkylový nesubstituovaný zbytek s rozvětveným řetězcem,

nitrofenyltioskupinu nebo může být zbytek R_1NH nahrazen metyleniminoskupinou, v níž je metylenový zbytek substituován dialkylaminoskupinou nebo fenylovou skupinou, která může být dále substituována jedním nebo větším počtem methoxyskupin nebo nitroskupin a

R_2

znamená zbytek, snadno odštěpitelný enzymatickou cestou, obecného vzorce V

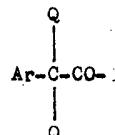


(V)

kde

R_9 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek a
 R_{10} znamená alkylový zbytek nebo cyklohexylový zbytek
 metoxymetylou skupinu, terc.butyl, benzhydryl, p-nitrobenzyl nebo p-methoxybenzyl nebo

b) R_1 znamená alkanoylový zbytek o 1 až 8 atomech uhlíku, alkanoyl o 2 až 8 atomech uhlíku, substituovaný atomem chloru nebo bromu, acylový zbytek obecného vzorce VI



(VI)

kde

Q znamená atom vodíku nebo methyl a
 Ar znamená 2-tienyl, 3-tienyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl nebo fenyl, popřípadě substituovaný atomy halogenu nebo hydroxyskupinami o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkoxyskupinami o 1 až 3 atomech uhlíku, přičemž alespoň jedna z těchto skupin se nachází v poloze meta nebo para fenylového zbytku,

acyl obecného vzorce VII

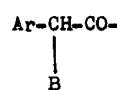


(VII)

kde

X znamená atom kyslíku nebo síry a
 Ar má svrchu uvedený význam nebo
 X znamená atom síry a
 Ar znamená 4-pyridyl nebo

acyl obecného vzorce VIII



(VIII))

kde

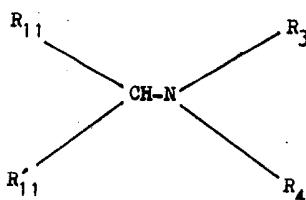
Ar má svrchu uvedený význam a
 B znamená chráněnou aminoskupinu, přičemž ochranná skupina se volí ze skupiny sahrující benzyloxykarbonyl, alkyloxykarbonyl, cyklopentyloxykarbonyl, cyklohexyloxykarbonyl, benzhydryloxykarbonyl, trityl nebo 2,2,2-trichlor-etoxykarbonyl, sulfoskupinu, hydroxyskupinu nebo karboxylovou skupinu, popřípadě chráněnou esterifikací alkankarboxylovou skupinou nebo alkoholem o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo 5-amino adipoylový zbytek, v němž aminoskupina

je popřípadě chráněna alkanoylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku, po-
prípadě substituovaným atomem chloru a karboxylová skupina je chráněna
benzhydrylovou skupinou, 2,2,2-trichloretylovou skupinou, terc.alkylovou
skupinou o 4 až 6 atomech uhlíku nebo nitrobenzyllovou skupinou, nebo je
skupina R₁NH nahrazena ftalimidoskupinou a

R₂
znamená terc.alkyl o 4 až 6 atomech uhlíku, terc.alkenyl o 6 až 7 atomech
uhlíku, terc.alkynyl o 6 až 7 atomech uhlíku, benzyl, metoxybenzyl, nitro-
benzyl, 2,2,2-trichloretyl, benzhydryl, sukcinimidometyl nebo ftalimido-,
metyl a

R₃ a R₄
stejně nebo různé, znamenají alkylové zbytky, popřípadě substituované
alkoxyskupinami, nebo dialkylaminoskupinami nebo fenyl, nebo tvoří spolu
s atomem dusíku, na nějž jsou vázány nasycený heterocyklický kruh o 5 až
6 atomech, popřípadě obsahující další heteroatom a to atom dusíku, kyslíku
nebo síry a popřípadě substituovaný alkylový zbytek,

přičemž alkylové zbytky nebo acylové zbytky a části jiných zbytků s přímým nebo rozvětve-
ným řetězcem obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, není-li jinak uvedeno, a sloučenina obecného
vzorce I může mít formu 2- nebo 3-dicyklooctanu a substituent na atomu uhlíku v poloze
3 tohoto dicyklooctanu je příčinou stereoisomerie cis a trans, vyznačující se tím, že se
působí sloučeninou obecného vzorce



kde

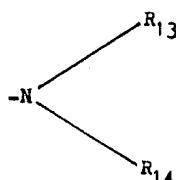
R₃ a R₄, mají svrchu uvedený význam a
R₁₁ a R_{11'} stejně nebo různé znamenají skupinu obecného vzorce



kde

X₂ znamená atom kyslíku a
R₁₂ znamená alkylový nebo fenylový zbytek,

nebo znamenají aminoskupinu obecného vzorce



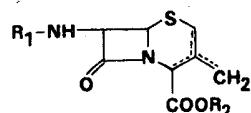
kde

R₁₃ a R₁₄ mají obdobný význam jako R₃ a R₄ nebo znamenají zbytek



v němž X₂ znamená atom kyslíku nebo síry a druhý z těchto zbytků znamená zbytek -NR₁₃R₁₄,

na cefalosporin obecného vzorce

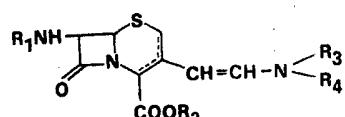


kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam,

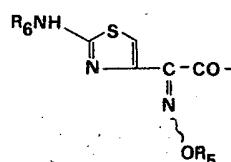
ve formě 2- nebo 3-bicyklooctenu nebo ve formě 3-metylenbicyklooctenu s případným následným rozdělením výsledného produktu na jednotlivé izomery.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce



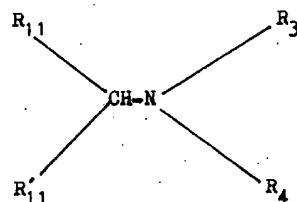
kde

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 mají význam, uvedený v bodu 1, s výjimkou zbytku vzorce



pro R_1 , přičemž

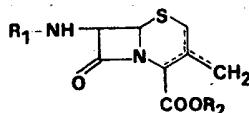
R_5 znamená vinyl a R_6 znamená formyl nebo trifluoracetyl,
a pro výrobu isomerů téchto látek, vyznačující se tím, že se uvede v reakci sloučenina
obecného vzorce



kdo

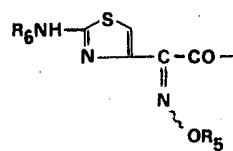
R_3 , R_4 , R_{11} a R_{11}' mají svrchu uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce



kde

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_{11}$ a $R_{11'}$ mají význam, uvedený v bodu 1 s výjimkou zbytku obecného vzorce



kde

R_5 znamená vinyl a
 R_6 znamená formyl nebo trifluoracetyl,

načež se popřípadě izoluje takto získaný produkt ve formě svých isomerů.