



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199273

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 04 02 76

(21) (PV 712-76)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 02 75
(15191), od 21 04 75 (48833) a od
07 07 75 (83867) Japonsko

(40) Zveřejněno 17 09 79

(45) Vydáno 15 06 83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 501/60

C 07 D 501/04 //

A 61 K 31/545

(72)

Autor vynálezu

TAKAYA TAKAO, SAKAI, MASUGI TAKASHI, TOYONAKA,
TAKASUGI HISASHI, OSAKA a KOCHI HIROMU, SAKAI (Japonsko)

(73)

Majitel patentu

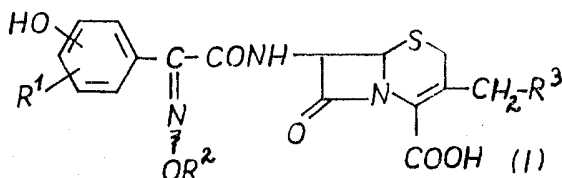
FUJISAWA PHARMACEUTICAL Co., Ltd., OSAKA (Japonsko)

(54) Způsob přípravy 7-(α,α -disubstituovaných-acetamido)-3-substituovaných-3-cefem-4-karboxylových kyselin

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových 7-(α,α -disubstituovaných-acetamido)-3-substituovaných-3-cefem-4-karboxylových kyselin, jejich derivátů na karboxylové skupině a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, které projevují antibakteriální aktivitu.

Tyto výše uvedené nové 7-(α,α -disubstituované-acetamido)-3-substituované-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, připravované postupem podle vynálezu, mohou být znázorněny následujícím obecným vzorcem I,



ve kterém

R₁ znamená vodík, halogen, hydroxyskupinu, nitroskupinu, alkoxykupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkansulfonamidoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

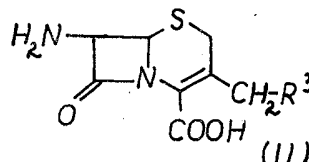
R₂ je vodík, alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aroylová skupina obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbo-

2

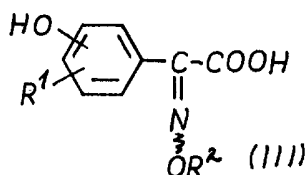
nylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, halogenalkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo thienylalkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

R³ je alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karbamoyloxyskupina, která může mít halogenalkanoylovou skupinu obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, tetrazoylthioskupina, která může mít alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo thiadiazolythioskupina, která může mít alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Podstata způsobu přípravy těchto výše uvedených sloučenin obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty R¹, R² a R³ shora uvedený význam, dále C₁—C₆-(alkanoyloxy)-C₁—C₆ alkylesterů těchto sloučenin nebo farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin spočívá v tom, že se do reakce uvádí 7-amino-3-substituovaná-3-cefem-4-karboxylová kyselina obecného vzorce II,



ve kterém má R^3 význam již shora uvedený, nebo C_1-C_6 (alkanoyloxy)- C_1-C_6 -alkylestery, nebo soli této sloučeniny s α,α -disubstituovanou kyselinou octovou obecného vzorce III,

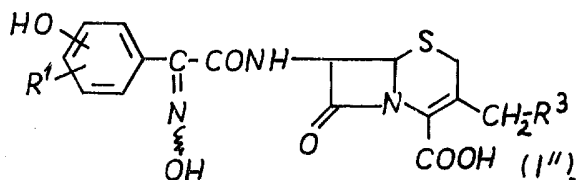


ve kterém R^1 a R^2 mají význam již shora uvedený, nebo s halogenidem kyseliny, s anhydridem kyseliny, s aktivovaným amidem nebo s alkanoyloxyderivátem výše uvedené sloučenina, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, nebo se soli této sloučeniny, přičemž se získaná sloučenina, ve které znamená

R^2 alkanoyl s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aroylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, podrobí eliminační reakci uvedené skupiny a popřípadě se výsledná sloučenina převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.

Výše uvedenými připravenými estery sloučenin podle vynálezu jsou C_1-C_6 (alkanoyloxy)- C_1-C_6 -alkylestery.

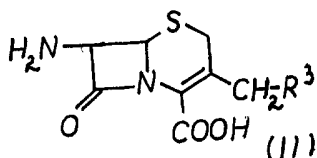
V výhodném provedení postupu podle vynálezu, podle kterého se připravuje sloučenina obecného vzorce I",



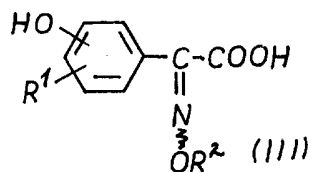
ve kterém

R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkansulfonamidovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

R^3 je tetrazolythioskupina, která může popřípadě obsahovat alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo thiadiazolythioskupina, která může popřípadě obsahovat alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo C_1-C_6 (alkanoyloxy)- C_1-C_6 -alkylestery této sloučeniny, nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, se postupuje podle vynálezu tak, že se do reakce uvádí 7-amino-3-substituovaná-3-cefem-4-karboxylová kyselina obecného vzorce II,



ve kterém substituent R^3 byl definován již výše, nebo C_1-C_6 (alkanoyloxy)- C_1-C_6 -alkylestery této sloučeniny nebo soli této sloučeniny s α,α -disubstituovanou kyselinou octovou obecného vzorce III,



ve kterém

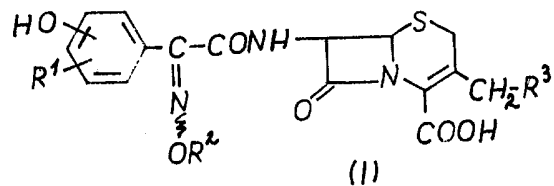
R^1 znamená stejný substituent, jako je uvedeno shora, a

R^2 je atom vodíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aroylová skupina obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo s halogenidem této kyseliny, anhydridem kyseliny aktivovaným amidem nebo alkanoyloxyderivátem této uvedené sloučeniny, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, nebo se solemi této sloučeniny, přičemž výsledná sloučenina, ve které znamená

R^2 alkanoylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aroylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, se podrobí eliminační reakci uvedené skupiny, a popřípadě se výsledná sloučenina převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.

Podle dalšího výhodného provedení postupu podle vynálezu, ve kterém se připravuje sloučenina obecného vzorce I,



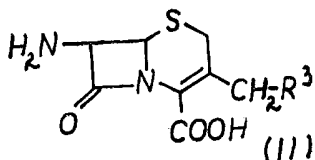
v němž

R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkansulfonamidovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

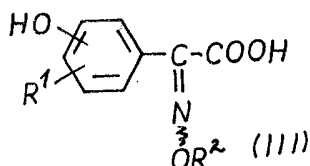
R^2 představuje alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aroylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

R^3 je tetrazolythioskupina, která může popřípadě obsahovat alkylovou skupinu ob-

sahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo thiadiazolylthioskupina, nebo C₁—C₆-(alkanoyloxy)-C₁—C₆-alkylestery této sloučeniny, nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, se postupuje tak, že se do reakce uvádí 7-amino-3-substituovaná-3-cefem-4-karboxylová kyselina obecného vzorce II,

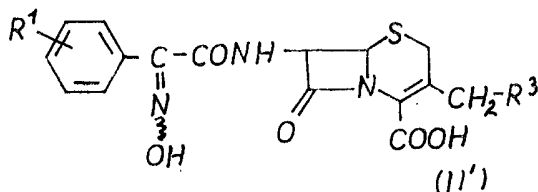


ve kterém má substituent R³ význam již shora uvedený, nebo její C₁—6-(alkanoyloxy)-C₁—C₆-alkylestery, nebo soli této sloučeniny s α,α-disubstituovanou kyselinou octovou obecného vzorce III,



ve kterém mají substituenty R¹ a R² význam již shora uvedený, nebo s halogenidem kyseliny, anhydridem kyseliny, aktivovaným amidem nebo alkanoyloxyderivátem této sloučeniny, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, nebo se soli této sloučeniny, a výsledná sloučenina se popřípadě převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.

Podle dalšího výhodného provedení postupu podle vynálezu, kterým se připravuje sloučenina obecného vzorce II',

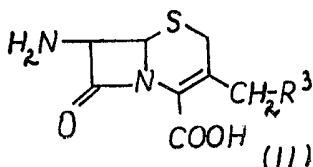


ve kterém znamená

R¹ hydroxyskupinu a

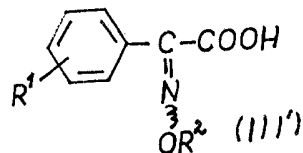
R³ alkanoyloxyskupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo její C₁—6-(alkanoyloxy)-C₁—C₆-alkylestery nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, se postupuje tak, že se do reakce uvádí 7-amino-3-substituovaná-3-cefem-4-karboxylová kyselina obecného vzorce II,



ve kterém má substituent R³ význam již shora uvedený,

nebo C₁—C₆-(alkanoyloxy)-C₁—C₆-alkylestery této sloučeniny nebo soli této sloučeniny, s α,α-disubstituovanou kyselinou octovou obecného vzorce III',



ve kterém

R¹ znamená stejný substituent, jak bylo uvedeno shora, a

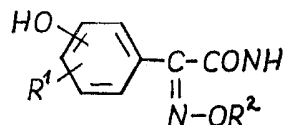
R² představuje atom vodíku, alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aroylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo halogenid kyseliny nebo anhydrid kyseliny, aktivovaný amid nebo alkanoyloxyderivát této sloučeniny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo soli této sloučeniny, a výsledná sloučenina, ve které znamená

R² alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aroylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, se podrobí eliminační reakci uvedené skupiny a výsledná sloučenina se popřípadě převede na farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny.

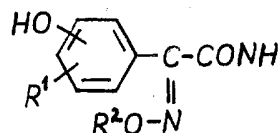
Vzhledem k povaze výsledných sloučenin podle vynálezu je zřejmé, že sloučeniny strukturního vzorce I mohou zahrnovat syn-izomer, anti-izomer a směs těchto izomerů.

V dále uvedeném textu se termínem „nižší“, který bude použit pro jednotlivé zbytky, míní struktura obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, pokud nebude výslovně uvedeno jinak.

Dále je třeba předem poznamenat, že v uvedeném popisu znamená syn-izomer geometrický izomer se skupinou následujícího strukturního vzorce:



a anti-izomer znamená druhý geometrický izomer se skupinou následujícího strukturního vzorce:



Vhodným halogenem je v případě substituentů ve vynálezu chlor, brom, fluor a jod.

Co se týče substituentu R^1 ve výše uvedených sloučeninách, připravovaných postupem podle vynálezu, potom je možno uvést, že výhodným příkladem je alkoxykupina, která obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a která může být rozvětvena, jako například methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, isopropoxykupina, butoxykupina, isobutoxykupina, terc. butoxykupina, pentyloxykupina nebo hexyloxykupina, s výhodou je to alkoxylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a nejvýhodněji je to alkoxykupina s 1 až 2 atomy uhlíku v molekule.

Další možnou skupinou na místě substituentu R^1 může být obecně aminoskupina, která obsahuje acylovou skupinu, jež bude ještě v dalším textu uvedena, a ve výhodném provedení postupu podle vynálezu se použije nižší alkansulfonamid skupiny, která obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například mesylaminoskupina, ethansulfonamid skupina, propansulfonamid skupina, butansulfonamid skupina nebo hexansulfonamid skupina, a nejvýhodněji je touto uvedenou skupinou acylaminoskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a ještě výhodnější je acylaminoskupina s 1 až 2 atomy uhlíku.

Jako výhodný příklad acylové skupiny na místě substituentu R^2 mohou být uvedeny následující skupiny:

nižší alkanoyl, který obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku (jako je například formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, pivaloyl, hexanoyl atd.), a ve výhodném provedení je to acyl, který obsahuje 2 až 5 atomů uhlíku;

aroyl, který obsahuje 7 až 11 atomů uhlíku (jako například benzoyl, toluoyl, xyloyl, naftoyl, 4-isopropylbenzoyl atd., s výhodou je to aroyl obsahující 7 až 8 atomů uhlíku;

nižší alkoxykarbonyl, jenž obsahuje od 2 do 7 atomů uhlíku (jako je například methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, isobutoxykarbonyl, 1,1-dimethylpropoxykarbonyl, terc. butoxykarbonyl, pentyloxykarbonyl, hexyloxykarbonyl atd.), s výhodou je to alkoxykarbonyl obsahující 3 až 5 atomů uhlíku;

aryloxykarbonyl (jako je např. fenoxycarbonyl, tolyloxykarbonyl, xylyloxykarbonyl atd.);

nižší alkansulfonyl (jako je například mesyl, ethansulfonyl, propansulfonyl, butansulfonyl hexansulfonyl atd.);

arensulfonyl (jako je například benzensulfonyl, tosyl atd.);

heterocyklický oxykarbonyl (jako je například 8-chinolyloxykarbonyl, pyridyloxykarbonyl atd.);

heterocyklický karbonyl (jako například thenoyl, furoyl, nikotinoyl, izonikotinoyl atd.);

karbamoyl;

arylkarbamoyl (jako je například fenylkarbamoyl, tolylkarbamoyl atd.);

nižší alkylkarbamoyl (jako je například methylkarbamoyl, ethylkarbamoyl atd.);

nižší alkylthiokarbamoyl (jako je například methylthiokarbamoyl, ethylthiokarbamoyl atd.) a

arylthiokarbamoyl (jako je například fenylthiokarbamoyl, tolylthiokarbamoyl atd.).

Výše uvedené acylové skupiny mohou obsahovat ve zvolených polohách přinejmenším jeden substituent, jako je například aryl (například fenyl, tolyl atd.), výše uvedený aroyl, halogen, kyanoskupina, nižší cykloalkylová skupina (jako je například cyklopropylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina atd.), výše uvedená nižší alkoxykupina, nižší alkylthioskupina (jako je např. methylthioskupina, ethylthioskupina, propylthioskupina, isopropylthioskupina, butylthioskupina, pentylthioskupina, hexylthioskupina atd.), výše uvedený nižší alkoxykarbonyl, aminoskupina, hydroxykupina, nižší alkanoyloxykupina (jako je například acetoxyskupina, propionyloxykupina atd.), aryloxykupina, (jako je například fenoxyskupina, tolyloxykupina, xylyloxykupina atd.), arylthioskupina (jako je například fenylthioskupina, tolylthioskupina, xylylthioskupina atd.), heterocyklická skupina (jako je například thienyl, thiadiazolyl, pyridyl, oxadiazolyl, benzothiazolon-3-yl atd.), heterocyklická oxykupina (jako je například pyridyloxykupina atd.), heterocyklická thioskupina (jako je například thiadiazolylthioskupina atd.), nižší alkylová skupina (jako například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl, hexyl atd.), nitroskupina, fenylazoskupina, výše uvedená nižší alkansulfonylová skupina, nižší alkan-sulfonamido nebo nižší alkanoylaminoskupina (jako je například acetamid skupina, propionamid skupina atd.).

V případě, že acylová skupina obsahuje více než dva substituenty, mohou být tyto substituenty stejné nebo různé.

Z výše uvedených substituentů mohou aryllová skupina, aryloxyskupina, arylthioskupina a heterocyklická skupina ještě dále obsahovat na zvolených místech jeden nebo více výše uvedených substituentů, jako například nižší alkokyskupinu, halogen, nižší alkylovou skupinu nebo nitroskupinu.

Jako výhodný příklad acylové skupiny, která obsahuje výše uvedené substituenty, je možno uvést nižší mono- nebo di- nebo trihalogenalkanoylovou skupinu, která obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku (jako je například chloracetyl, chlorpropionyl, chlorbutyryl, dichloracetyl, difluoracetyl, dichlorhexanoyl, trifluoracetyl, trichloracetyl atd.), nebo nižší alkanoyl, substituovaný sírou, jenž obsahuje nenasyčený pětičlenný heterocyklický člen, jako je například nižší alkanoyl substituovaný thienylovou skupinou (například thienylacetyl, thienylpropinylthienylhexanoyl atd.), a v tomto případě může být s výhodou použito sloučeniny s nižší alkanoylovou skupinou, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku.

Co se týče substituentu R^3 ve výše uvedených sloučeninách, je možno uvést, že jako výhodný příklad obecně vzaté alkanoyloxyskupiny je možno uvést alkanoyloxyskupinu, která obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například formyloxyskupina, acetoxykupina, propionyloxyskupina, butyryloxyskupina, isobutyryloxyskupina, valeryloxyskupina, pi-valoyloxyskupina nebo hexanoyloxyskupina, a s výhodou je to alkanoyloxyskupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, a ještě výhodněji je to alkanoyloxyskupina, která obsahuje 1 až 2 atomy uhlíku.

Jako výhodný příklad karbamoyloxyskupiny, uvedené jako jeden z možných substituentů R^3 , která obsahuje nižší alkylovou skupinu, je možno uvést nižší alkylkarmamoyloxyskupinu, která obsahuje 2 až 7 atomů uhlíku, jako je například methylkarmamoyloxyskupina, ethylkarmamoyloxyskupina, propylkarmamoyloxyskupina nebo hexylkarmamoyloxyskupina, a s výhodou je to alkylkarmamoyloxyskupina, která obsahuje 2 až 4 atomy uhlíku.

Jako výhodný příklad karbamoyloxyskupiny, která obsahuje aryl, může být uvedena arylkarmamoylová skupina, která obsahuje 7 až 8 atomů uhlíku, jako je například fenylkarmamoyloxyskupina nebo tolylkarmamoylová skupina.

Jako výhodný příklad chránicí skupiny aminoskupiny na karbamoyloxyskupině je možno uvést acyl, jako je například nižší halogenalkanoyl, který obsahuje 2 až 3 atomy uhlíku (jako je například chloracetyl, dichloracetyl, trichloracetyl, trifluoracetyl atd.), nebo podobné jiné skupiny.

Jako vhodný příklad další skupiny na místě substituentu R^3 může být uvedena heterocyklická thioskupina a konkrétně nasycená nebo nenasyčená monocyklická nebo polycyklická heterocyklická thioskupina, která obsahuje přinejmenším jeden heteroatom,

jako je kyslík, síra, dusík a podobné jiné atomy.

Jako výhodné příklady výše uvedené heterocyklické thioskupiny mohou být uvedeny heterocyklické skupiny následující: nasycená pětičlenná heteromonocyklická skupina, která obsahuje atom síry s 1 až 3 atomy dusíku, například thiazolyl, izothiazolyl, thiadiazolyl (jako je například 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl atd.); nasycená pětičlenná heterocyklická skupina, která obsahuje atom kyslíku s 1 až 3 atomy dusíku, např. oxazolyl, izoxazolyl, oxadiazolyl (jako je například 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl atd.) atd.;

nenasycená pětičlenná heteromonocyklická skupina obsahující 2 až 4 atomy dusíku, jako je například imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl (jako je například 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl atd.), tetrazolyl atd., tetrazolylová skupina (jako je například 1H-tetrazolylová skupina, 2H-tetrazolylová skupina atd.) atd.;

nenasycená kondenzovaná heterocyklická skupina s benzenem, která obsahuje dusík, síru a/nebo kyslík, jako je například benzo-thiazolyl, benzimidazolyl nebo benzoxazolyl;

nebo zbytek nenasyčené šestičlenné heteromonocyklické N-oxidové skupiny, obsahující 1 až 3 atomy dusíku (jako je například pyridin-1-oxid atd.).

Tyto výše uvedené heterocyklické skupiny mohou být libovolně substituovány nižší alkylovou skupinou, která obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku (jako je například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, terc-butyl, pentyl, hexyl atd.), s výhodou je to alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a nejvýhodněji to je skupina, která obsahuje 1 až 2 atomy uhlíku.

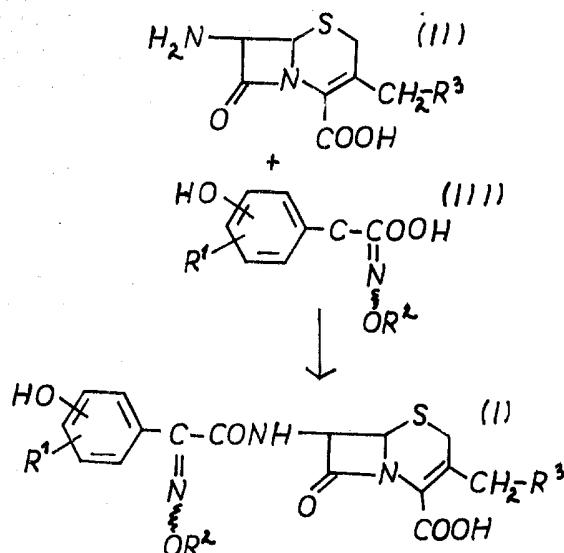
Jako výhodný příklad esterů výše uvedených sloučenin, připravovaných podle vynálezu, může být uvedený běžný nižší alkyl-C₁—C₆ ester (jako je například methylester, ethylester, propylester, isopropylester, butylester, isobutylester, terc-butylester, terc-pentylester atd.).

Jako příklad vhodných farmaceuticky přijatelných solí sloučenin podle vynálezu mohou být uvedeny anorganické soli, jako například soli alkalických kovů (jako jsou například sodná sůl nebo draselná sůl), soli kovů alkalických zemin (jako jsou například vápenatá sůl nebo hořečnatá sůl) nebo soli s organickými bazičnými sloučeninami, jako je například trimethylamin, triethylamin, dicyklohexylamin, arginin, a podobné jiné sloučeniny.

Všechny nebo některé ze sloučenin, které jsou předmětem vynálezu strukturního vzorce I, jejich deriváty na karboxyskupině a farmaceuticky přijatelné soli těchto slouče-

nin podle vynálezu mohou být připraveny následujícími postupy přípravy.

A: Základním způsobem přípravy sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I, jejich derivátů na karboxyskupině a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin je postup schematicky znázorněný následujícím způsobem:



kde

R^1 , R^2 a R^3 mají význam již shora uvedený.

Výše uvedená reakce se provede tak, že se do reakce uvede 7-amino-3-substituovaná-3-cephem-4-karboxylová kyselina strukturního vzorce II nebo její derivát na amino- a/nebo karboxyskupině nebo její sůl s α, α -disubstituovanou kyselinou octovou strukturního vzorce III nebo s jejím reaktivním derivátem na karboxyskupině nebo s její solí, a dále v případě, že je to nezbytně nutné, se výsledná sloučenina, ve které R^2 znamená alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aroylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a obecně acylovou skupinu podrobí eliminační reakci této skupiny a popřípadě se výsledná sloučenina převede na farmaceuticky přijatelnou sůl běžným způsobem.

Ve výše uvedeném postupu se jako výchozí sloučeniny používá α, α -disubstituované kyseliny octové strukturního vzorce III, přičemž například 2-hydroxyimino-2-(3-mesyloamino-4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer) může být připravena redukcí 3-nitro-4-benzoyloxyacetofenonu, po které následuje reakce vzniklého 3-amino-4-benzoyloxyacetofenonu s mesylchloridem, čímž vznikne 3-mesyloamino-4-benzoyloxyacetofenon, který se oxiduje na 3-mesyloamino-4-benzoyloxyfenylglyoxylovou kyselinu, která reaguje s kyselinou, a vzniklý produkt, což je 3-mesyloamino-4-hydroxyfenylglyoxylová

kyselina, reaguje s hydroxylaminem, a 2-pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer) může být připravena reakcí 3-hydroxyfenylglyoxylové kyseliny s hydroxylaminem a vzniklý produkt, což je 2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer), reaguje s pivaloylchloridem; a ostatní sloučeniny strukturního vzorce III mohou být připraveny podobným způsobem, jaký byl uveden výše. V souvislosti s přípravou těchto výchozích sloučenin, v případě, že substituovaná glyoxylová kyselina reaguje s hydroxylaminem, je třeba poznamenat, že se získají podle reakčních podmínek buďto syn-izomer, nebo anti-izomer, nebo směs obou těchto izomerů.

Jako vhodné deriváty na aminoskupině sloučeniny strukturního vzorce II je možno uvést isokyanátovou skupinu, isothiokyanátovou skupinu nebo Schiffovu bázi nebo její tautomerní enaminový izomer, který vznikne reakcí aminové skupiny s aldehydovou sloučeninou (jako je například acetaldehyd, isopentaldehyd, benzaldehyd, salicylaldehyd, fenylacetaldehyd, p-nitrobenzaldehyd, m-chlorbenzaldehyd, p-chlorbenzaldehyd, hydroxynaftolaldehyd, furfural atd.), nebo s ketonovou sloučeninou (jako je například aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, acetylaceton, ethylacetoacetát atd.) nebo s podobnými jinými sloučeninami.

Jako vhodné deriváty sloučeniny strukturního vzorce II na karboxyskupině mohou být uvedeny stejné deriváty, jaké byly uvedeny již u sloučeniny se strukturním vzorcem I.

Jako soli sloučeniny strukturního vzorce II mohou být uvedeny soli na karboxyskupině, jako jsou například soli s anorganickými bazickými sloučeninami, jako například se solemi alkalických kovů (jako jsou například sodné nebo draselné soli) nebo se solemi kovů alkalických zemin (jako jsou například vápenaté nebo hořečnaté soli), dále soli s organickými bazickými sloučeninami, jako je například trimethylamin, triethylamin, dicyklohexylamin nebo podobné jiné sloučeniny, a nakonec soli na aminoskupině, jako jsou například soli s kyselinami, například s anorganickými kyselinami (například s kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou) a s organickými kyselinami (jako například soli s kyselinou octovou, vinnou, maleinovou, benzensulfonovou nebo toluensulfonovou).

Sloučenina strukturního vzorce III může být syn-izomer, anti-izomer nebo jejich směs.

Solemi sloučenin strukturního vzorce III mohou být soli s anorganickými bazickými sloučeninami, jako jsou například soli alkalických kovů (například sodná nebo draselná sůl) nebo soli kovů alkalických zemin (například vápenatá nebo hořečnatá sůl), soli s organickými bazickými látkami, jako je například trimethylamin, triethylamin, dicyklohexylamin nebo podobné jiné sloučeniny.

Vhodnými reaktivními deriváty sloučenin strukturního vzorce III na karboxyskupině mohou být například halogenidy kyselin, anhydridy kyselin, aktivované amidy, aktivované estery, přičemž s výhodou to jsou chloridy kyselin a azidy kyselin, směsné anhydridy kyselin s kyselinami, jako je například kyselina dialkylfosforečná, fenyfosforečná, difenyfosforečná, dibenzylfosforečná, halogenovaná kyselina fosforečná, kyselina dialkylfosforitá, siřičitá, kyselina thiosírová, sírová, alifatická karboxylová kyselina (jako je například kyselina pivalová, valerová, isovalerová, 2-ethylmásečná, trichloroctová), aromatická karboxylová kyselina (jako je například kyselina benzoová atd.), nebo symetrické anhydridy kyselin, amidy kyselin s imidazolem, 4-substituované imidazoly, dimethylpyrazoly, triazoly nebo tetrazoly, nebo estery (jako je například

kyanomethylester,
methoxymethylester,
vinylester,
propargylester,
p-nitrofenylester,
2,4-dinitrofenylester,
trichlorfenylester,
pentachlorfenylester,
methansulfonfylfenylester,
fenylazofenylester,
fenylthioester,
p-nitrofenylthioester,
p-kresylthioester,
karboxymethylthioester,
pyranylester,
pyridylester,
piperidylester,
8-chinolylthioester, nebo estery s
N,N-dimethylhydroxylaminem,
1-hydroxy-2-(1H)-pyridonem,
N-hydroxysukcinimidem,
N-hydroxyftalimidem 1-hydroxybenzo-
triazolu,
1-hydroxy-6-chlorbenzotriazolem atd)

nebo podobné jiné sloučeniny.

Vhodný reaktivní derivát může být libovolně vybrán z výše uvedených derivátů podle druhu prakticky použité α,α -disubstituované kyseliny octové strukturního vzorce III.

Při postupu podle vynálezu může rovněž sloučenina strukturního vzorce II reagovat se silylovou sloučeninou (jako je například chlortrimethylsilan nebo bis(trimethylsilyl)-acetamid), přičemž vznikne silylderivát sloučeniny strukturního vzorce II na karboxyskupině nebo na amino- a karboxyskupině, který se podrobí reakci se sloučeninou strukturního vzorce III nebo s jejími reaktivními deriváty na karboxyskupině nebo s jejími solemi, přičemž i tento postup náleží do rozsahu vynálezu.

Výše uvedená reakce se obvykle provádí v rozpouštědle, jako je například voda, ace-

ton, dioxan, acetonitril, chloroform, methylenchlorid, ethylenchlorid, tetrahydrofuran, ethylester kyseliny octové dimethylformamid, pyridin nebo jiná organická rozpouštědla, která nepůsobí nepříznivě na průběh reakce. Kromě těchto rozpouštědel mohou být použita hydrofilní rozpouštědla ve směsi s vodou.

V případě, že se ve výše uvedené reakci použije α,α -disubstituovaná kyselina octová strukturního vzorce III ve formě volné kyseliny nebo soli, provede se reakce s výhodou za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je například

N,N-dicyklohexylkarbodiimid,

N-cyklohexyl-N'-morfolinethylykarbodiimid,

N-cyklohexyl-N'-(4-diethylaminocyklohexyl)-karbodiimid,

N,N'-diethylkarbodiimid,

N,N'-diisopropylkarbodiimid,

N-ethyl-N'(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid,

N,N'-karbonyldi(2-methylimidazol),

pentamethylenketen-N-cyklohexylimin,
difenylyketen-N-cyklohexylimin,

alkoxyacetylen,

1-alkoxy-1-chlorethylen,

trialkylfosforitan,

ethylpolyfosfát,

isopropylpolyfosfát,

oxychlorid fosforu,

trichlorid fosforu,

thionylchlorid,

oxalylchlorid,

trifenylyfosfin,

N-ethyl-benzisoxazoliová sůl,

N-ethyl-5-fenyl-isoxazolium-3'-sulfonát,

Vilsmeierova reagent, jako je například (chlormethylen)dimethylamoniumchlorid,

nebo podobné jiné sloučeniny.

Rovněž může být výše uvedená reakce provedena za přítomnosti bazické sloučeniny, například anorganické bazické sloučeniny, jako je hydroxid alkalického kovu, hydrogenuhlíčan alkalického kovu nebo uhlíčan alkalického kovu, nebo organická bazická sloučenina, jako je například trialkylamin, N,N-dialkylbenzylamin, alkoxid alkalického kovu, N,N-dialkylanilin nebo pyridin. V případě, že je bazická sloučenina nebo kondenzační činidlo ve formě kapaliny, potom může být použita rovněž jako rozpouštědlo. Reakční teplota není pro výše uvedenou reakci rozhodující, přičemž reakce může být provedena za chlazení nebo za teploty okolí.

V případě, že se provádí acylační reakce, kdy sloučenina strukturního vzorce III, ve které znamená R^2 zbytek acylové skupiny, je použita jako výchozí sloučenina, potom je možno získat podle podmínek sloučeninu strukturního vzorce I, ve které znamená R^2 zbytek acylové skupiny nebo vodík, což závisí na druhu acylové skupiny, reakčních podmínkách atd., a v případě, že se použije sloučenina strukturního vzorce II, ve které znamená R^3 karbamoyloxyskupinu, která obsahuje chránicí skupinu aminoskupiny, jako výchozí sloučeniny, potom je možno získat libovolně sloučeninu strukturního vzorce I, ve které znamená R^3 buďto karbamoyloxyskupinu, která obsahuje chránicí skupinu aminoskupiny, nebo karbamoyloxyskupinu, což závisí na reakčních podmínkách. V případě, že se získá sloučenina strukturního vzorce I, ve kterém znamená R^2 acylovou skupinu, při provádění výše uvedené acylační reakce, potom, jestliže je to nutné, může být tato sloučenina podrobena eliminační reakci zbytku acylskupiny R^2 za vzniku sloučeniny strukturního vzorce I, ve kterém znamená R^2 vodík. Při této eliminační reakci acylskupiny R^2 může být zaměněna karbamoyloxyskupina, která obsahuje chránicí skupinu aminoskupiny, na volnou karbamoyloxyskupinu.

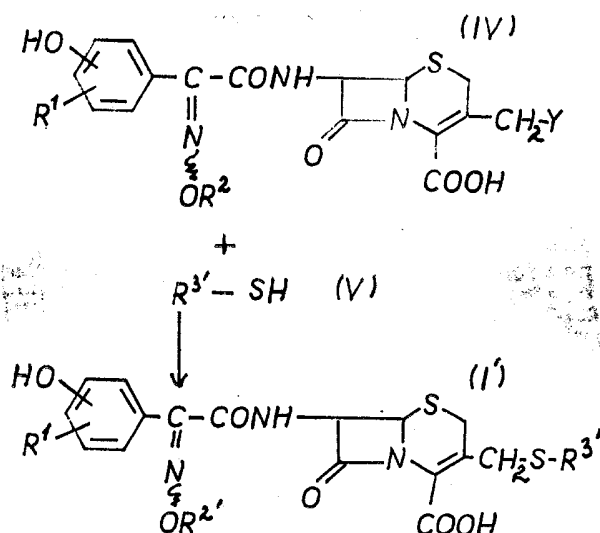
Při této eliminační reakci acylskupiny může být použita eliminační metoda s použitím bazické sloučeniny, například anorganické bazické sloučeniny, jako je například hydroxid alkalického kovu (například hydroxid sodný, hydroxid draselný atd.), hydrogenuhlíčan alkalického kovu (jako je například hydrogenuhlíčan sodný, hydrogen-

uhlíčan draselný atd.) nebo uhlíčan alkalického kovu (jako je například uhlíčan sodný, uhlíčan draselný atd.), dále organická bazická sloučenina, jako je alkoxid alkalického kovu (jako je například methoxid sodný, ethoxid sodný atd.), trialkylamin (jako je například trimethylamin, triethylamin atd.), triethanolamin, N,N-dimethylanilin, N,N-dimethylbenzylamin, N-methylmorpholin nebo pyridin, nebo může být eliminační reakce provedena s použitím silikagelu, bazického nebo kyselého kysličníku hlinitého, bazické nebo kyselého iontovýmenné pryskyřice, thiomočoviny, trifluoroctové kyseliny, směsi trifluoroctové kyseliny a anisolu, směsi mědi a dimethylformamidu, směsi zinku a dimethylformamidu, směsi zinku a kyseliny octové, směsi zinku a kyseliny mravenčí, směsi zinku a kyseliny trifluoroctové atd. Výše uvedená reakce se obvykle provádí ve vodě, hydrofilním rozpouštědle nebo ve směsi těchto látek. Reakční teplota není pro výše uvedenou eliminační reakci rozhodující a reakce se s výhodou provádí při teplotě okolí nebo za chlazení.

Při provádění reakce sloučeniny strukturního vzorce II se sloučeninou strukturního vzorce III nebo při provádění eliminační reakce acylskupiny může být syn-izomer nebo antiizomer sloučeniny strukturního vzorce III částečně nebo úplně izomerizován v závislosti na reakčních podmínkách, druhu acylové skupiny atd., a deriváty na karboxyskupině nebo soli sloučenin strukturního vzorce II mohou být převedeny na jejich volnou formu v průběhu provádění této reakce nebo po provedení této reakce.

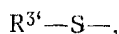
Výchozí sloučeniny strukturních vzorců II, III a sloučenina, která je předmětem vynálezu strukturního vzorce I, dále deriváty této sloučeniny na karboxyskupině a farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny jsou všechny poměrně nestabilní sloučeniny a snadno se rozkládají v průběhu provádění reakce, a proto je žádoucí provádět reakci a izolaci konečného produktu za mírných podmínek.

E: Jiným typickým způsobem přípravy některých sloučenin strukturního vzorce I, které jsou předmětem vynálezu, jejich derivátů na karboxyskupině nebo farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin je postup, který může být znázorněn následujícím schématem:



ve kterém je

Y skupina, která může být substituována skupinou



ve které

$\text{R}^{3'}$ je heterocyklická skupina, která může obsahovat nižší alkylovou skupinu,

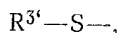
$\text{R}^{2'}$ je vodík, nižší alkanoyl, cyklo(nižší)-alkankarbonyl nebo aroyl a

R^1 , R^2 a R^3 mají již shora uvedený význam.

Uvedená reakce se provede tak, že reaguje sloučenina strukturního vzorce IV nebo její derivát na karboxyskupině nebo její sůl s thiolovou sloučeninou strukturního vzorce V nebo její soli, a jestliže je to nezbytné, podrobí se výsledná sloučenina eliminační reakci acylskupiny.

Sloučenina strukturního vzorce IV může být syn-izomer, anti-izomer nebo směs těchto izomerů.

Jako vhodný příklad skupiny, která může být substituována skupinou



je možno uvést například halogen, azidoskupinu a acyloxyskupinu, přičemž uvedeným halogenem a acylem v acyloxyskupině může být halogen a acyl, který byl již uveden ve výše uvedeném textu.

Jako vhodný příklad heterocyklické skupiny, nižší alkylové skupiny, nižší alkanoylskupiny, nižší cykloalkankarbonylové skupiny nebo aroylskupiny mohou být uvedeny stejné skupiny, jako byly uvedeny výše v případě sloučeniny strukturního vzorce I.

Jako vhodný příklad derivátů sloučeniny strukturního vzorce IV na karboxyskupině mohou být rovněž uvedeny stejné deriváty, jako tomu bylo u sloučeniny strukturního vzorce I, a jako soli sloučeniny strukturního vzorce IV mohou být uvedeny stejné soli, jako tomu bylo u sloučeniny strukturního vzorce III.

Jako vhodný příklad soli sloučeniny strukturního vzorce V může být uvedena sůl alka-

lického kovu (jako je například sodná sůl, draselná sůl atd.).

Výše uvedená reakce může být provedena v přítomnosti rozpouštědla, jako je například voda, aceton, chloroform, nitrobenzen, methylenchlorid, ethylenchlorid, dimethylformamid, methanol, ethanol, éter, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid, nebo to mohou být i jiná další organická rozpouštědla, která neovlivňují nepříznivě průběh reakce, s výhodou to jsou rozpouštědla silně polární. Kromě již uvedených rozpouštědel je možno použít hydrofilních rozpouštědel ve směsi s vodou.

Výše uvedená reakce se s výhodou provádí v neutrálním prostředí. V případě, že se použije sloučeniny strukturního vzorce IV nebo thiolové sloučeniny strukturního vzorce V ve volné formě, provede se reakce s výhodou za přítomnosti bazické sloučeniny, například anorganické bazické sloučeniny, jako je například hydroxid alkalického kovu, uhličitán alkalického kovu, kyselý uhličitán alkalického kovu, za přítomnosti bazické organické sloučeniny, jako je například trialkylamin, nebo za přítomnosti podobných sloučenin. Reakční teplota není rozhodující, přičemž se uvedená reakce obvykle provádí při teplotě okolí nebo za varu. Získaný reakční produkt je možno izolovat z reakční směsi různými vhodnými běžně používanými způsoby.

V souvislosti s výše uvedenou reakcí je třeba poznamenat, že v případě, že se použije sloučenin strukturního vzorce IV, která obsahuje acylovou skupinu R^2 , jako výchozí sloučenina, potom je možno přímo získat sloučeninu strukturního vzorce I, která obsahuje vodíkový atom jako $\text{R}^{2'}$, v závislosti na druhu zbytku acylové skupiny R^2 , na reakčních podmínkách atd. V případě, že výsledná sloučenina obsahuje acylovou skupinu na hydroxyiminoskupině, je možno následně provést eliminační reakci acylové skupiny, v případě, že je to nezbytné.

Eliminační reakci je možno provést stejným způsobem, jaký již byl uveden výše.

Při reakci sloučeniny strukturního vzor-

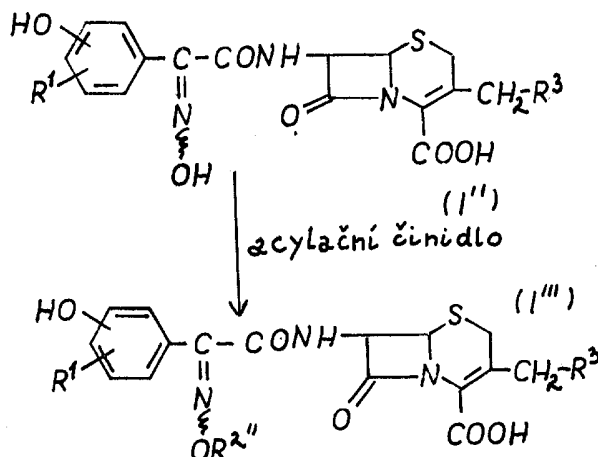
ce IV se sloučeninou strukturního vzorce V nebo při eliminační reakci acylové skupiny je možno částečně nebo úplně izomerizovat syn-izomer nebo anti-izomer sloučeniny strukturního vzorce IV, v závislosti na reakčních podmínkách, druhu acylové skupiny atd., a deriváty sloučeniny strukturního vzorce IV na karboxyskupině nebo soli sloučeniny strukturního vzorce IV mohou být převedeny na jejich volnou formu v průběhu reakce nebo během následného zpracovávání.

Výchozí sloučeniny strukturního vzorce IV a sloučeniny, které jsou předmětem vynálezu strukturního vzorce I', jejich deriváty na

karboxyskupině a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin jsou všechny poměrně nestabilní a snadno se rozkládají v průběhu provádění reakce, a proto je žádoucí provést reakci a izolaci produktu za mírných podmínek.

Výchozí sloučeniny strukturního vzorce IV jsou nové sloučeniny a je možno je připravit podle dále uvedených postupů.

C: Dalším možným způsobem přípravy některých sloučenin, které jsou předmětem vynálezu, strukturního vzorce I, jejich derivátů na karboxyskupině nebo farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin je dále uvedený postup:



ve kterém

R¹ a R³ mají význam již shora uvedený a R² je acyl.

Výše uvedená reakce se provede reakcí sloučeniny strukturního vzorce I'', derivátu této sloučeniny na karboxyskupině nebo soli této sloučeniny s acylačním činidlem.

Jako vhodný příklad acylové skupiny R² je možno uvést stejný acyl, jako byl uveden pro sloučeninu strukturního vzorce I.

Jako vhodný příklad derivátu sloučeniny strukturního vzorce I'' na karboxyskupině je možno uvést stejný derivát, jako byl uveden v případě sloučeniny strukturního vzorce I, a jako příklad soli sloučeniny strukturního vzorce I'' může být uvedena sůl, která již byla uvedena u sloučeniny strukturního vzorce III.

Sloučenina strukturního vzorce I'' může být ve formě syn-izomeru, anti-izomeru nebo směsi těchto izomerů.

Jako acylačního činidla je možno použít pro výše uvedenou reakci takových sloučenin, jako je například alifatická kyselina, aromatická kyselina a heterocyklická karboxylová kyselina a dále odpovídající sulfonová kyselina a thiokyselina, které mají výše uvedené acylové skupiny, a nakonec je možno použít rovněž reaktivní deriváty výše uvedených kyselin. Vhodným reaktivním derivátem výše uvedených kyselin může být stejný derivát, jako byl již uveden v případě sloučeniny strukturního vzorce III.

Vhodným acylačním činidlem může být

rovněž ester kyseliny isokyanaté (jako je například methylisokyanatan, fenylišokyanatan atd.), estery kyseliny isothiokyanaté (jako je například methylisothiokyanatan, fenylišothiokyanatan atd.) a estery kyseliny halogenmravenčí (jako je například chlormravenčan ethylnatý, chlormravenčan benzylnatý atd.). V tomto případě, jestliže se například použije jako acylační činidlo methylisokyanát, vznikne methylkarbamoyl jako acylová skupina R², a v případě, že se použije jako acylační činidlo chlormravenčan ethylnatý, vznikne ethoxykarbonylová skupina jako acylační skupina R².

Při provádění výše uvedené reakce může rovněž sloučenina strukturního vzorce I'' reagovat se silylovou sloučeninou (jako je například chlortrimethylsilan, bis(trimethylsilyl)acetamid atd.) za vzniku silylového derivátu na hydroxyiminoskupině nebo na hydroxyiminoskupině a karboxyskupině sloučeniny strukturního vzorce I'', a potom reaguje takto vzniklý produkt s acylačním činidlem.

Výše uvedená reakce se provádí za podobných reakčních podmínek, jako byly uvedeny v případě reakce sloučeniny strukturního vzorce II se sloučeninou strukturního vzorce III.

Při reakci sloučeniny strukturního vzorce I'' s acylačním činidlem může být izomerizován částečně nebo úplně syn-izomer nebo anti-izomer sloučeniny strukturního vzorce I'', což závisí na reakčních podmínkách, dru-

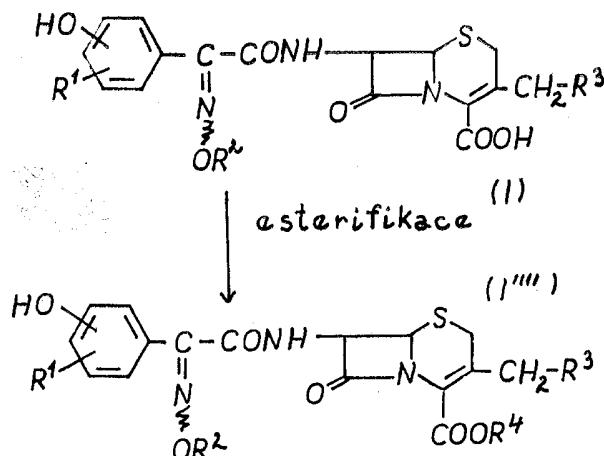
hu acylové skupiny atd., a deriváty na karboxyskupině sloučeniny strukturního vzorce I" nebo soli této sloučeniny mohou být převedeny na jejich volné formy v průběhu reakce nebo po ukončení reakce.

Výchozí sloučeniny strukturního vzorce I" a sloučeniny strukturního vzorce I"', jejich deriváty na karboxyskupině a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin jsou poměrně nestabilní sloučeniny a snadno se rozklá-

dají v průběhu provádění reakce, a proto je žádoucí provádět reakci a izolaci produktu za mírných podmínek.

Výchozí sloučenina strukturního vzorce I" je nová sloučenina a je možno ji připravit způsoby dále uvedenými.

D: Další alternativní metoda přípravy sloučenin podle vynálezu, u kterých je derivátem na karboxyskupině ester, může být znázorněna následujícími schémata:



ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 byly již dříve definovány a

R^4 je esterová složka esterifikovatelné karboxyskupiny, která je reprezentována vzorcem



Výše uvedenou reakci je možno provést tak, že se podrobí sloučenina strukturního vzorce I nebo její sůl esterifikaci.

Vhodnou solí sloučeniny strukturního vzorce I může být sůl, která již byla jako příklad uvedena u sloučeniny strukturního vzorce III.

Vhodným příkladem zbytku R^4 může být esterová složka, stejná jako byla uvedena jako příklad esterového derivátu na karboxyskupině u sloučeniny strukturního vzorce I.

Esterifikačním činidlem použitým pro výše uvedenou reakci může být sloučenina strukturního vzorce VI,



ve kterém má

R^4 význam již shora uvedený, x je hydroxyskupina nebo její reaktivní derivát.

Vhodným příkladem reaktivního derivátu hydroxyskupiny může být výše uvedený halogen nebo podobné jiné složky.

Výše uvedená reakce se obvykle provádí v rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, pyridin, nebo to mohou být i jiná rozpouštědla, která neovlivňují nepříznivě průběh reakce.

V případě, že je sloučenina strukturního vzorce I použita ve formě volné kyseliny,

provede se reakce v přítomnosti bazické sloučeniny, jako je například anorganická bazická sloučenina, jako například již výše uvedený alkalický hydroxid, uhličitán alkalického kovu nebo hydrogenuhlíčan alkalického kovu, nebo to může být organická bazická sloučenina, jako je například trialkylamin, N,N-dialkylanilin, N,N-dialkylbenzylamin nebo pyridin. Reakční teplota není rozhodující, je možno reakci provést s výhodou za chlazení, při okolní teplotě nebo za varu.

Takto získané sloučeniny strukturních vzorců I, I' a I"', které jsou předmětem vynálezu, jsou ve formě volných kyselin, přičemž mohou být tyto sloučeniny převedeny na farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin zpracováním běžnými metodami.

Sloučeniny strukturního vzorce I, které jsou předmětem vynálezu, projevují vysokou antibakteriální aktivitu a dále inhibují růst velkého počtu mikroorganismů, včetně gram-positivních a gram-negativních bakterií. Pro terapeutické podávání je možno použít tyto cefalosporinové sloučeniny podle vynálezu ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují uvedené sloučeniny ve směsi s farmaceuticky přijatelnými nosiči, jako jsou například anorganické nebo organické pevné nebo kapalné pomocné látky, vhodné pro orální, parenterální nebo externí podávání. Tyto farmaceutické přípravky mohou být ve formě pevné, jako jsou například kapsle, tablety, dražé, pasty, nebo ve formě kapalné, jako jsou například roztoky, suspenze, emulze. Jestliže to je nutné, je možno přidat do výše uvedených přípravků přídavné látky, stabilizační činidla, smáčecí či-

nidla nebo emulgátory, tlumicí roztoky a ostatní běžně používaná aditiva.

Podávané množství sloučenin podle vynálezu se může měnit v širokých mezích, což závisí na stáří a stavu pacienta, přičemž průměrná jednotlivá dávka může být 50 mg, 100 mg, 250 mg a 500 mg, což jsou dávky, které byly zjištěny jako účinné při ošetřování nemocí způsobených bakteriálním napadením. Všeobecně je možno uvést, že je možno podávat množství sloučenin podle vynálezu, které leží v rozmezí od 1 mg do 1000 miligramů nebo ještě více.

Sloučeninami nejbližšími sloučeninám podle vynálezu jsou sloučeniny uvedené v DOS spisu č. 2 204 060.

V dále uvedeném popisu jsou uvedeny výsledky testů, které ukazují, že sloučeniny podle vynálezu strukturního vzorce I mají neočekávatelně vynikající vlastnosti oproti sloučeninám, které náleží do dosavadního stavu techniky. V dále uvedených testech jsou uvedeny srovnávací výsledky, co se týče antimikrobiální aktivity sloučenin podle vynálezu a sloučenin podle DOS spisu 2 204 060, které reprezentují dosavadní stav techniky.

Test 1

Testované sloučeniny

1.

7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxy-fenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer);

2.

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxy-fenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer);

3.

7-[2-hydroxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)acetamido]cefalosporanát sodný (syn-izomer);

4.

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer);

5.

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxy-fenyl)acetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer);

6.

7-[2-benzoyloxyimino-2-(3-hydroxy-fenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-4-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer);

7.

7-[2-ethoxykarbonyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer);

8.

7-[2-(hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido)cefalosporanová kyselina (syn-izomer);

9.

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxy-fenyl)acetamido]-3-karbamoyloxy-methyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer);

10.

7-[2-hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer).

Sloučenina uvedená ve výše uvedeném DOS (German Offenlegungsschrift 2 204 060):

7-(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová

kyselina (syn-izomer).

Testovací metoda:

Antibakteriální aktivita uvedených sloučenin byla stanovena metodou dvojnásobného zředování na agarové desce, způsobem in vitro, jak to je uvedeno dále.

Podle této metody bylo jedno plné očko přes noc pěstované kultury každého uvedeného druhu v roztoku tryptikázy a sóji (10^8 životaschopných cel na ml) vloženo do agaru k infúzi do srdce (HI-agar), který obsahoval vzrůstající koncentraci antibiotik, přičemž byla zaznamenána minimální inhibiční koncentrace (MIC), která byla vyjádřena v $\mu\text{g/ml}$ po inkubaci při teplotě 37°C po dobu 20 hodin. Dále uvedená tabulka uvádí výsledky tohoto testu.

Výsledky testů 1

Testované bakterie	A	1	2	3	4	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Testované sloučeniny					10
						5	6	7	8	9	
Sh. flexneri 2a	6,25	0,78	0,78	3,13	0,39	0,39	0,78	1,56	0,78	0,78	1,56
Sal. Enteritidis	6,25	3,13	1,56	0,78	0,39	0,2	0,39	0,2	1,56	0,78	0,2
Ps. aeruginosa 721	50	25	100	3,13	25	12,5	6,25	12,5	25	25	6,26
E. Coli 341	12,5	1,56	0,78	6,25	0,78	0,78	1,56	3,13	0,78	1,56	3,13
Kl. pneumoniae 417	12,3	3,13	0,78	3,13	3,13	0,78	0,39	0,39	1,56	0,2	0,39
Pr. mirabilis 525	25	1,56	1,56	0,39	1,56	3,13	0,78	0,39	1,56	0,78	0,2

Z výše uvedených výsledků testu 1 je patrné, že sloučeniny podle vynálezu strukturního vzorce I, které mají hydroxyskupinu na benzenovém jádru v pozici 7, projevují silnější antimikrobiální aktivitu vůči různým patogenním mikroorganismům ve srovnání se sloučeninou podle DOS spisu 2 204 060, která reprezentuje dosavadní stav techniky.

Test 2

Testované sloučeniny:

1.

7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer);

2.

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer);

3.

kyselina 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová (syn-izomer);

4.

kyselina 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová (syn-izomer);

5.

kyselina 7-[2-hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová (syn-izomer);

6.

7-[2-hydroxyimino-2-(3-methoxy-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer);

7.

kyselina 7-[2-hydroxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová (syn-izomer);

8.

7-[2-hydroxyimino-2-(3-mesylamino-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer);

9.

kyselina 7-[2-hydroxyimino-2-(4-chlorfenyl)acetamido]cefalosporanová (syn-izomer).

Výše uvedené sloučeniny 1—8 jsou sloučeniny podle vynálezu a sloučenina 9 je sloučenina podle DOS spisu 2 204 060, která reprezentuje dosavadní stav techniky.

K výše uvedenému spisu DOS č. 2 204 060 je ještě třeba poznamenat, že v tomto spisu je uveden jeden příklad provedení se sloučeninou, která obsahuje substituent na fenylu v pozici 7, to znamená s kyselinou 7-[2-hydroxyimino-2-(4-chlorfenyl)-acetamido]cefalosporanová, syn-izomer (sloučenina 9), která je nejbližší sloučeninám podle vynálezu ve srovnání s ostatními sloučeninami podle výše uvedeného spisu DOS.

Testovací metoda:

Antibakteriální aktivita uvedených sloučenin byla stanovena metodou dvojnásobného zředění na agarové desce, způsobem in vitro, jak to je uvedeno dále.

Podle této metody bylo jedno plné očko přes noc pěstované kultury každého uvedeného druhu v roztoku tryptikázy a sóji (10^8 životaschopných buněk na ml) vloženo do agaru k infúzi do srdce (Hi-agar), který obsahoval vzrůstající koncentraci antibiotik, přičemž byla zaznamenána minimální inhibiční koncentrace (MIC), která byla vyjádřena v $\mu\text{l/ml}$ po inkubaci při teplotě 37°C po dobu 20 hodin. Dále uvedená tabulka uvádí výsledky tohoto testu.

Výsledky testu 2

Testované bakterie

Testované sloučeniny

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sh. flexneri 2a	0,78	0,78	0,39	0,39	1,56	1,56	0,78	1,56	100
Sal. Enteritidis	3,13	1,56	0,39	0,2	0,2	0,78	0,78	0,78	25
Ps. aeruginosa 721	25	100	25	12,5	6,25	50	1,56	25	800
E. Coli 341	1,56	0,78	0,78	0,78	3,13	6,25	3,13	1,56	>100
Kl. pneumoniae 417	3,13	0,78	3,13	0,78	0,39	0,78	0,78	0,78	100
Pr. mirabilis 525	1,56	1,56	1,56	3,13	0,2	3,13	0,78	3,13	100

Z výše uvedených výsledků tohoto testu je patrné, že při použití sloučenin 1—8 podle vynálezu se dosáhne mnohem silnější antibakteriální účinnosti vůči různým druhům patogenních mikroorganismů ve srovnání se sloučeninou 9, to znamená ve srovnání s dosavadním stavem techniky.

Následující příklady provedení blíže ilustrují podstatu způsobu přípravy podle vynálezu.

Příprava výchozích sloučenin

Příprava 1

1) Podle tohoto postupu byla směs 3-nitro-4-benzyloxyacetofenonu (40 g), 99 % ethanolu (800 ml) a vody (300 ml) zahřívána při teplotě 80 °C.

K této směsi byl přidán sirník sodný, nahydrát (80 g) a směs bylo mícháno po dobu 1 hodiny, potom byla refluxována za míchání po dobu 3 hodin. Vzniklá reakční směs byla koncentrována na objem 300 ml při teplotě 40 °C za sníženého tlaku. Po této operaci se vysrážel jistý podíl, který byl oddělen filtrací, látky byly promyty vodou a sušeny, přičemž vzniklo 25,5 g 3-amino-4-benzyloxyacetofenonu, jehož teplota tání se pohybovala v rozmezí od 113 do 114 °C.

2) Podle tohoto postupu byl roztok mesylchloridu (6,3 g) v suchém methylenchloridu (20 ml) po kapkách přidáván během 30 minut za míchání a při ochlazování reakční nádoby ledem k roztoku 3-amino-4-benzyloxyacetofenonu (12 g) a suchého pyridinu (8,0 g) v suchém methylenchloridu (100 ml) a získaná směs byla míchána po dobu 4 hodin při teplotě okolí. Potom byla reakční směs koncentrována při teplotě 40 °C za sníženého tlaku a k takto získanému zbytku byla přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková v takovém množství, až hodnota pH roztoku dosáhla hodnoty 1. Vysrážený produkt byl oddělen filtrací, promyt vodou a sušen, čímž vznikl výsledný 3-mesylamino-4-benzyloxyacetofenon (15,4 g), přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 124 do 127 °C.

3) Podle tohoto postupu byla směs 3-chlor-4-hydroxyacetofenonu (11,9 g), dimethylformamidu (60 ml), benzylchloridu (9,35 g), uhličitanu draselného (14,5 g) míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 100 °C. Potom byla reakční směs nalita do vody (150 ml) a extrahována ethylesterem kyseliny octové. Získaný extrakt byl promyt vodným roztokem chloridu sodného a sušen síranem hořečnatým. Po oddestilování rozpouštědla byl zbytek (18 g) rekrystalizován z ethanolu (160 mlilitrů), přičemž vznikl výsledný 3-chlor-4-benzyloxyacetofenon (13,2 g), přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 110 do 112 °C.

Příprava 2

1) Podle tohoto postupu byl přidáván prášek kysličníku seleničitého (12,6 g) během 10 minut k roztoku 3-chlor-4-benzyloxyacetofenonu (19,7 g) v suchém pyridinu (100 mlilitrů) za míchání při teplotě 100 °C a vzniklá směs byla míchána po dobu 3 hodin při téže teplotě. Vysrážený selen byl odstraněn filtrací a filtrát byl zkoncentrován. Získaný zbytek byl rozpuštěn ve vodě (150 ml) a vzniklý roztok byl promyt éterem. Vodná fáze byla okyselena za chlazení koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a potom byla extrahována éterem. Extrakt byl promyt vodným roztokem chloridu sodného, sušen síranem hořečnatým a zkoncentrován, čímž vzniklo 15,9 g výsledného 3-chlor-4-benzyloxyfenylglykolové kyseliny, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 134 do 135 °C.

2) Podle výše uvedeného postupu, který je uveden pod označením Příprava 2—1, byly připraveny dále uvedené sloučeniny:

(1)

3-nitro-4-benzyloxyfenylglyoxalová kyselina, jejíž teplota tání se pohybovala v rozmezí od 161 do 164 °C;

(2)

3-mesylamino-4-benzyloxyfenylglyoxalová kyselina, jejíž teplota tání se pohybovala v rozmezí od 165 do 167 °C (za rozkladu).

Příprava 3

1) Podle tohoto postupu byla směs 3-nitro-4-benzyloxyfenylglyoxylové kyseliny (30 gramů), koncentrované kyseliny chlorovodíkové (90 ml) a kyseliny octové (120 ml) míchána po dobu 3 hodin při teplotě 100 °C. K této reakční směsi byla přidána za chlazení ledová voda (600 ml) a vzniklá směs byla extrahována ethylesterem kyseliny octové. Získaný extrakt byl promyt ledovou vodou, sušen síranem hořečnatým a zkoncentrován do sucha za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek byl rekrystalizován ze směsi benzenu, éteru a petroléteru (v poměru 2:1:4). Získané krystalky byly odděleny filtrací, potom byly promyty benzenem a sušeny za sníženého tlaku, čímž vznikla výsledná 3-nitro-4-hydroxyfenylglyoxylová kyselina (19,0 g), přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 139 do 140,5 °C.

2) Stejným postupem, jako byl uveden výše pod označením Příprava 3—1, byly připraveny následující sloučeniny:

(1)

3-mesylamino-4-hydroxyfenylglyoxylová kyselina, jejíž teplota tání se pohybovala v rozmezí od 163 do 165 °C;

(2)

3-mesylamino-4-hydroxyfenylglyoxylová kyselina, jejíž teplota tání se pohybovala v rozmezí od 114 do 116 °C.

Příprava 4

1) Podle tohoto postupu byla k roztoku hydrogenuhlčitanu sodného (5,56 g) ve vodě (200 ml) přidána za míchání a rozpuštění 3-hydroxyfenylglyoxylová (11 g) za chlazení. Zvlášť byl připraven roztok hydroxylaminhydrochloridu (4,60 g), rozpuštěného v roztoku hydrogenuhlčitanu sodného (5,56 gramů) ve vodě (70 ml), přičemž tento roztok byl připraven za míchání při teplotě místnosti. Takto získaný roztok byl přidán za míchání k výše uvedenému roztoku, přičemž bylo prováděno chlazení. Směs byla míchána po dobu 20 hodin při teplotě místnosti a potom byla podrobena vysolování. Potom byl reakční roztok okyselen kyselinou chlorovodíkovou a extrahován ethylesterem kyseliny ctové. Vzniklý extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a sušen. Po této operaci bylo oddestilováno rozpouštědlo a zbytek byl rekrystalizován z benzenu. Vzniklé krystalky byly odděleny filtrací, čímž vznikla výsledná 2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer, 6 g).

IR spektrum (nujol)

3200—3350, 1700 cm^{-1}

2) Podle tohoto postupu byla směs 3-hydroxyfenylglyoxylové kyseliny (3,32 g) a roztoku 1N-methanolu a hydroxylaminu (45 ml) refluxována za míchání po dobu 25 minut. Reakční směs byla potom zkoncentrována do sucha. Získaný zbytek byl potom rozpuštěn ve vodném roztoku 1 N-hydroxidu sodného (50 ml) a získaný roztok byl potom promyt éterem, okyselen kyselinou chlorovodíkovou za chlazení a extrahován ethylesterem kyseliny octové. Získaný extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušen a zkoncentrován, až vznikla žlutá olejovitá hmota. K této olejovité hmotě byl přidán benzen a potom byl benzen oddestilován. Získaný zbytek byl rekrystalován za pomoci petroléru a krystaly byly odděleny filtrací, promyty petrolérem, a sušeny, čímž byl získán výsledný produkt, kterým byla 2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)octová kyselina (směs syn-izomeru a anti-izomeru, 2,9 g).

IR spektrum (nujol)

3200, 1700 cm^{-1}

3) Podobným způsobem, jako je uveden výše pod označením Příprava 4—1, byly připraveny následující sloučeniny:

(1)

2-hydroxyimino-3-(3-methoxy-4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3250—3350, 1710 cm^{-1}

(2)

2-hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer), jejíž teplota tání se pohybovala v rozmezí od 170 do 171,5 °C (za rozkladu);

(3)

2-hydroxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer), jejíž teplota tání byla 162 °C (za rozkladu);

(4)

2-hydroxyimino-2-(3-mesylamino-4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer),

jejíž teplota tání se pohybovala v rozmezí od 94 do 95 °C (za rozkladu).

Příprava 5

1) Podle tohoto postupu byl rozpuštěn dichloracetylchlorid (8,14 g) v methylenchloridu (25 ml) a k tomuto roztoku byla přidána za chlazení 2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer) v množství 2,5 g, za míchání, a potom byla výsledná směs míchána ještě dalších 45 minut při teplotě místnosti. K získané reakční směsi byl přidán petroléter, čímž vznikla sraženina, která byla oddělena filtrací a potom byla řádně promyta petrolérem, čímž byl získán výsledný produkt, kterým byla 2-dichloracetoxymino-2-(3-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer, 3,57 g).

IR spektrum (nujol)

3450, 1765, 1740 cm^{-1}

2) Podle tohoto postupu byla směs 2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)octové kyseliny (syn-izomer, 9,06 g), benzoylchloridu (32,25 g) a tetrahydrofuranu (50 ml) míchána po dobu 6 hodin při teplotě okolí. K této reakční směsi byl potom přidán petroléter

při teplotě 5 °C. Po tomto postupu vznikla sraženina, která byla oddělena filtrací, promyta petroléterem a sušena, přičemž vznikl výsledný produkt, kterým byla 2-benzoyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer, 11,12 g), přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybovala v rozmezí od 140 do 142 °C (za rozkladu).

3) V tomto postupu byl rozpuštěn dichloracetylchlorid (14,7 g), v methylenchloridu (50 ml). K takto získanému roztoku byla přidána 2-hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer, 5,65 g) za neustálého míchání a za současného chlazení reakčního roztoku ledem. Roztok byl míchán po dobu 30 minut při teplotě místnosti a potom byl do tohoto roztoku přidán éter (10 ml). Potom byl k tomuto roztoku ještě přidán petroléter za chlazení ledem. Tímto postupem vznikla sraženina, která byla odfiltrována a řádně promyta petroléterem, čímž vznikl výsledný produkt, kterým byla 2-dichloracetoxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer, 6,1 g), která byla použita jako výchozí sloučenina pro dále uvedenou acylační reakci bez dalšího čištění.

4) Podle tohoto postupu byla 2-hydroxyimino-2-(3-mesylamino-4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer, 1,37 g) a dichloracetylchlorid (0,9 g) zpracovávána stejným způsobem, jako byly prováděny výše uvedené postupy, které byly označeny jako Příprava 5—1 až 5—3, přičemž vznikla 2-dichloracetoxyimino-2-(3-mesylamino-4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer, 1,9 g), která byla použita jako výchozí sloučenina pro dále uvedenou acylační reakci bez dalšího čištění.

5) Podle tohoto postupu, který byl obdobný, jako výše uvedené postupy označené jako Příprava 5—1 až 5—4, byly připraveny následující sloučeniny:

(1)

2-dichloracetoxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer);

IR spektrum (nujol)

3350, 1755, 1730 cm^{-1}

(2)

2-dichloracetoxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)octová kyselina
(směs syn-izomeru a anti-izomeru);

IR spektrum (nujol)

3400, 1760, 1730 cm^{-1}

(3)

2-[2-(2-thienyl)acetoxyimino]-2-(3-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer);

IR spektrum (nujol)

3400, 1730—1740 cm^{-1}

(4)

2-benzoyloxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer);

IR spektrum (nujol)

3350, 1735, 1725 cm^{-1}

(5)

2-dichloracetoxyimino-2-(3-methoxy-4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer);

IR spektrum (nujol)

3450, 1795, 1705 cm^{-1}

(6)

2-dichloracetoxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer);

IR spektrum (nujol)

3400, 1780, 1700 cm^{-1}

(7)

2-pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer);

jejíž teplota tání se pohybuje v rozmezí od 123 do 126 °C (za rozkladu).

Příklad 1

A)

Při tomto postupu byl přidán thionylchlorid (1,3 g) k dimethylformamidu (0,8 g) a takto získaná výsledná směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě 40 °C. Potom byla tato směs zkoncentrována do sucha a zbytek byl rozpuštěn v methylenchloridu (15 mililitrů). K této směsi byla přidána 2-dichloracetoxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer, 1,61 g) a výsledná směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě —30 °C. K tomuto roztoku byl najednou přidán roztok 7-amino-3-(1-methyl-1H-terazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (1,64 g) a bis(trimethylsilyl)acetamidu (2,1 g) v methylenchloridu (30 ml). Dále byla směs míchána po dobu 20 minut při téže teplotě a potom bylo k této směsi přidáno malé množství vody. Ze směsi byl oddestilován methylenchlorid a k získanému zbytku byl přidán ethylester kyseliny octové a voda. Po protřepání této směsi byla ethylacetátová vrstva oddělena (což bylo opa-

kováno dvakrát]. Vzniklá vrstva octanu ethylnatého, která obsahovala 7-[2-dichlor-acetoxymino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn-izomer), byla potom promyta nasyceným roztokem chloridu sodného. Potom byla k této směsi přidána voda a výsledná směs byla míchána za chlazení. Dále byl k této směsi přidán roztok (vodný) hydrogenuhličitanu sodného v takovém množství, aby pH roztoku dosáhlo hodnoty 7,5. Směs byla potom míchána po dobu 10 minut při téže teplotě a dále k ní byla přidána 10% kyselina chlorovodíková za míchání a chlazení v takovém množství, aby se upravilo pH roztoku na hodnotu 5. Po promytí ethylesterem kyseliny octové byla znovu upravena hodnota pH vodné vrstvy 10% kyselinou chlorovodíkovou na 2. Po vysolení byla provedena extrakce ethylesterem kyseliny octové. Získaný extrakt byl promyt a sušen. Rozpouštědlo bylo oddestilováno. Zbytek byl rozmělněn za účinku éteru, oddělen filtrací a promyt éterem, přičemž vznikl konečný produkt, kterým byla 7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer, 0,46 g).

IR spektrum (nujol)

3250, 1770, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,25 (1H, s)
9,57 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
7,43 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
6,80 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
5,85 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$)
5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,32 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
3,95 (3H, s)
3,73 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

Takto získaná 7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-(thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer) byla převedena běžným způsobem na svoji sodnou sůl, čímž byl získán 7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-(thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer).

IR spektrum (nujol)

3250, 1770, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (D_2O , δ)

ppm

7,5 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
6,9 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

5,85 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
5,16 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,2 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
3,95 (3H, s)
3,6 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

B)

Podle tohoto postupu byla směs dimethylformamidu (1,33 g) a oxychloridu fosforu (2,55 g) zahřívána při teplotě 40 °C po dobu 1 hodiny. Po ochlazení směsi byl přidán methylenchlorid (30 ml) a potom byl oddestilován. K získanému zbytku byl přidán ethylester kyseliny octové (30 ml). K této směsi byla potom přidána kyselina 2-dichlor-acetoxymino-2-(3-hydroxyfenyl)octová (syn-izomer, 5,3 g), přičemž se směsí bylo prováděno míchání za současného chlazení ledem. Výsledná směs byla potom ještě dále míchána po dobu 45 minut při stejné teplotě. Zvlášť byla potom připravena směs 7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (4,96 gramu) a bis(trimethylsilyl)acetamidu (9,21 gramu), které byly rozpuštěny v ethylesteru kyseliny octové (50 ml) přičemž tato směs byla míchána za chlazení a potom k ní byla přidána směs podle výše uvedeného návodu při teplotě v rozmezí od -15 do -10 °C. Získaný výsledný roztok byl potom míchán po dobu 1 hodiny při téže teplotě a dále byla přidána voda. Tímto postupem se vyloučila sraženina, která byla odfiltrována a vrstva ethylesteru kyseliny octové ve vzniklém filtrátu byla oddělena. Po vysolení vodné vrstvy byla extrahována ethylesterem kyseliny octové. Obě vrstvy ethylesteru kyseliny octové byly spojeny. K extraktu, který obsahoval 7-[2-dichloracetoxymino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-(thiomethyl-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn-izomer), byla přidána voda. Potom byl k této směsi přidán vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného v takovém množství, aby se upravila hodnota pH na 6 až 6,5. Potom byla směs míchána po dobu 30 minut a vodná vrstva byla zpracována podobným způsobem, jako tomu bylo v příkladu 1A, přičemž byl získán konečný produkt, kterým byla 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer, 5,12 g).

IR spektrum (nujol)

3300, 1780, 1720, 1670 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,6 (1H, s)
9,6 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
6,7—7,5 (4H, m)
5,85 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)

5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,36 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,96 (3H, s)
 3,77 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

Takto získaná kyselina 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová (syn-izomer) byla převedena na svou sodnou sůl běžným zpracováním, přičemž byl získán 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer).

3200—3500, 1760, 1660, 1595 cm^{-1}

NMR spektrum (D_2O , δ)

ppm

6,7—7,5 (4H, m)
 5,75 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 5,1 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,1 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,91 (3H, s)
 3,55 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

C)

Podle tohoto postupu byl přidán oxychlorid fosforu (1,77 g) k suchému dimethylformamidu (0,8 g) a získaná směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě 40 °C. K této směsi byl dále přidán suchý benzen (20 ml) a směs byla zkoncentrována do sucha. Získaný zbytek byl suspendován v suchém ethylesteru kyseliny octové (20 ml) a k suspenzi byl po kapkách přidáván za chlazení při teplotě -20 °C a míchání roztok 2-dichloracetoxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)octové kyseliny (syn-izomer, 3,26 g) v chladném suchém ethylesteru kyseliny octové (20 ml) a výsledná směs byla míchána po dobu 30 minut při téže teplotě. Zvlášť byl potom připraven roztok, který byl získán přidáváním bis(trimethylsilyl)acetamidu (8 gramů) ke směsi 7-aminocefalosporanové kyseliny (2,7 g) a suchého ethylesteru kyseliny octové (30 ml) a získaná výsledná směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě okolí. K takto získanému roztoku byl po kapkách přidáván za chlazení na teplotu -20 °C výše uvedený ethyloctanový roztok a směs byla míchána po dobu 30 minut při téže teplotě. K této reakční směsi byla potom po kapkách přidávána voda (10 ml) při teplotě -30 °C. Dále byl k této směsi přidán roztok ethylesteru kyseliny octové (100 ml) a vody (80 ml) a směs byla míchána po dobu 30 minut. Potom byla vrstva ethylesteru kyseliny octové oddělena. K tomuto roztoku, který obsahoval kromě ethylesteru kyseliny octové 7-[2-dichloracetoxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)acetamido]cefalosporanovou kyselinou (syn-izomer), byla přidána voda (100 ml). K této směsi byl dále přidán

hydrogenuhličitan sodný za chlazení ledem za účelem upravení hodnoty pH na 6,5 a získaný roztok byl míchán 15 minut. Vzniklá vodná vrstva byla zpracována stejným způsobem, jako byl popsán u příkladu 1A, přičemž vznikla 7-[2-hydroxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (syn-izomer). Tato sloučenina byla suspendována ve vodě (20 ml) a suspenze byla zpracována přidávkem hydrogenuhličitanu sodného za účelem úpravy hodnoty pH na 6,5 a vytvořená sraženina byla odfiltrována. Vzniklý filtrát byl lyofilizován při teplotě okolí, přičemž byl získán 7-[2-hydroxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)acetamido]cefalosporanát sodný (syn-izomer, 1,4 g).

IR spektrum (nujol)

3400—3450, 3200, 1765, 1720, 1660, 1620, 1600 cm^{-1}

NMR spektrum (D_2O , δ)

ppm

7,6 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
 7,3 (1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$)
 6,85 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 5,85 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)
 5,20 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)
 2,1 (3H, s)

D)

Podle tohoto postupu byly dimethylformamid (0,4 g), oxychlorid fosforu (0,81 g), methylenchlorid (20 ml), ethylester kyseliny octové (10 ml) a 2-[2-(2-thienyl)acetoxyimino]-2-(3-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer, 1,68 g) zpracovávány stejným způsobem, jako tomu bylo u příkladu 1B, přičemž byl získán ethyloctanový roztok. Zvlášť byly 7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (1,64 g) a bis(trimethylsilyl)acetamid (3,55 g) rozpuštěny v ethylesteru kyseliny octové (20 ml) a směs byla míchána po dobu vhodnou při teplotě -20 °C, k tomuto roztoku byl přidán nakonec výše uvedený roztok. Potom byla reakční směs promíchávána po dobu 1 hodiny při stejné uvedené teplotě. K této směsi byla dále přidána voda a vše bylo promícháváno po dobu 10 minut. Potom byla oddělena vrstva ethylesteru kyseliny octové. Vodná vrstva byla extrahována ethylesterem kyseliny octové. Obě ethylacetátové vrstvy byly spojeny. Dále byl extrakt promyt nasyceným roztokem chloridu sodného ve vodě. Po provedeném sušení bylo oddestilováno rozpouštědlo. Zbytek byl zpracován směsným roztokem diisopropyléteru a éteru, oddělen filtrací a promyt, čímž byla získána 7-[2-(2-thienyl)acetoxyimino]-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer, 2,2 g).

IR spektrum (nujol)

3150—3200, 1770, 1720, 1670 cm^{-1} NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,12 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 6,8—7,6 (7H, m)
 5,94 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$)
 5,26 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,38 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 4,18 (2H, s)
 3,97 (3H, s)
 3,81 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

E)

Podle tohoto postupu byly dimethylformamid (0,31 g) a oxychlorid fosforu (0,69 g) zahřívány po dobu 30 minut při teplotě 40 °C. K této směsi byl přidán benzen, který byl odstraněn. Vzniklý zbytek byl suspendován v ethylesteru kyseliny octové (7 ml) a k této suspenzi byla po kapkách přidávána za míchání a chlazení při teplotě -10 až -20 stupňů Celsia 2-dichloracetoxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)octová kyselina (syn-izomer, 1,24 g) v chladném ethylesteru kyseliny octové (6 ml). Výsledná směs byla potom míchána po dobu 30 minut při téže uvedené teplotě. Zvlášť byl připraven roztok 7-amino-3-trichloracetylkarbamoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (1,05 g) a bis(trimethylsilyl)acetamidu (2,04 g) v ethylesteru kyseliny octové (10 ml), přičemž tento roztok byl míchán a chlazen při teplotě v rozmezí od -10 do -20 °C. K tomuto roztoku byl po kapkách přidáván během 5 minut výše uvedený roztok ethylesteru kyseliny octové a směs byla míchána po dobu 2 hodin při téže uvedené teplotě. Potom byla k reakční směsi přidána voda (10 ml) a vrstva ethylesteru kyseliny octové byla oddělena. K tomuto ethyloctanovému roztoku, který obsahoval 7-[2-dichloracetoxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-trichloracetylkarbamoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn-izomer), byla potom přidána voda v množství 10 ml. Hodnota pH této směsi byla potom upravena na 7,5 přidávkem hydrogenuhlčitanu sodného a dále bylo prováděno míchání po dobu 30 minut při teplotě okolí. Odebraná vrstva byla potom následovně zpracována stejným způsobem, jako byl uveden v příkladu 1A, přičemž byla získána 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-karbamoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (ve formě syn-izomeru v množství 600 mg). Tato kyselina byla převedena na svoji sodnou sůl podobným způsobem, jako je tomu v příkladu 1C, přičemž vznikl 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-karbamoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylát

sodný ve formě syn-izomeru v množství 500 miligramů.

IR spektrum (nujol)

3200—3500, 1765, 1660, 1595 cm^{-1} NMR spektrum (D_2O , δ)

ppm

7,0—7,25 (4H, m)
 5,85 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,7 (2H, AB_q, $J=20\text{Hz}$)
 3,52 (2H, AB_q, $J=17\text{Hz}$)

F)

Podle tohoto postupu byla kyselina 2-pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)octová ve formě syn-izomeru (4 g) a kyselina 7-aminocefalosporanová (4,08 g) zpracovávány stejným způsobem jako tomu bylo v příkladu 1D, přičemž vznikl prášek 7-[2-pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-cefalosporanové kyseliny ve formě syn-izomeru. Tato kyselina byla převedena na svoji sodnou sůl podobným způsobem, který je uveden v příkladu 1C, přičemž vznikl prášek 7-[2-pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]cefalosporanátu ve formě syn-izomeru v množství 3,8 g.

G)

Podobným způsobem, jako tomu bylo v příkladech 1A až 1F, byly připraveny následující sloučeniny:

(1)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (směs syn-izomeru a anti-izomeru),

IR spektrum (nujol)

3250, 1770, 1710, 1670 cm^{-1} NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

12,0 (1H, s)
 11,5 (1H, s)
 9,6 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 9,0 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 7,0 (8H, m)
 5,8 (2H, m)
 5,15 (2H, m)
 4,3 (4H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,92 (6H, s)
 3,7 (4H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(2)

7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina ve formě syn-izomeru,

IR spektrum (nujol)

3250, 1770, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,17 (1H, s)
9,5 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
7,35 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
6,75 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
5,8 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,35 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
3,68 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)
2,67 (3H, s)

(3)

7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina ve formě syn-izomeru,

IR spektrum (nujol)

3250, 1770, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,13 (1H, s)
9,5 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
9,41 (1H, s)
7,3 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
6,7 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
5,72 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,38 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
3,65 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(4)

7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina ve formě syn-izomeru,

IR spektrum (nujol)

3200, 1770, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,25 (1H, s)
9,5 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

7,38 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
6,8 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
5,81 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,30 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
3,68 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(5)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina ve formě syn-izomeru,

IR spektrum (nujol)

3270, 1770, 1720, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,68 (1H, s)
9,65 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
6,7—7,5 (4H, m)
5,85 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,4 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
3,75 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)
2,75 (3H, s)

(6)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200, 1770, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,5 (1H, s)
9,57 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
9,5 (1H, s)
6,7—7,45 (4H, m)
5,85 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
5,16 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,42 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
3,7 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(7)

7-[2-benzoyloxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3300, 1785, 1740, 1720, 1670 cm^{-1} NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,15 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 8,05 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
 7,65 (5H, m)
 6,95 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
 6,03 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,35 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,95 (3H, s)
 3,75 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(8)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-methoxy-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200—3400, 1770, 1660, 1590 cm^{-1} NMR spektrum (D_2O , δ)

ppm

6,6—7,3 (3H, m)
 5,8 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,15 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,93 (3H, s)
 3,82 (3H, s)
 3,53 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(9)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3300—3400, 2300—2500, 1770—1780, 1720, 1665, 1620, 1540, 1320 cm^{-1} NMR spektrum ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$, δ)

ppm

7,96 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
 7,50 (1H, dd, $J=2,10\text{Hz}$)
 6,66 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 5,79 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)
 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,15 (2H, AB_q, $J=12\text{Hz}$)
 3,97 (3H, s)
 3,60 (2H, AB_q, $J=12\text{Hz}$)

(10)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200—3400, 1780, 1710, 1665 cm^{-1} NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,45 (1H, s)
 9,65 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 7,45 (1H, s)
 7,4 (1H, dd, $J=2,9\text{Hz}$)
 7,0 (1H, dd, $J=2,9\text{Hz}$)
 5,85 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,32 (2H, AB_q, $J=14\text{Hz}$)
 4,00 (3H, s)
 3,75 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(11)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-mesyamino-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (KBr)

3600, 3400, 3200—3300, 1920—1930, 1770, 1660, 1620, 1350, 1150 cm^{-1} NMR spektrum (D_2O , δ)

ppm

7,5 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
 6,84 (1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$)
 6,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 5,70 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)
 5,00 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)
 4,3 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)
 2,25 (3H, s)

(12)

7-[2-benzoyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200—3400, 1780, 1720—1760, 1670 cm^{-1} NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,12 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 8,03 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

6,9—7,8 (6H, m)
 6,0 (1H, dd, $J=5,9$ Hz)
 5,22 (1H, d, $J=5$ Hz)
 4,3 (2H, AB_q, $J=13$ Hz)
 3,9 (3H, s)
 3,17 (2H, AB_q, $J=18$ Hz)

(13)

7-[2-pivaloyloximino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200—3300, 1760—1780, 1670 cm^{-1}

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,0 (1H, d, $J=9$ Hz)
 6,9—7,4 (4H, m)
 5,9 (1H, dd, $J=5,9$ Hz)
 5,18 (1H, d, $J=5$ Hz)
 4,31 (2H, AB_q, $J=13$ Hz)
 3,95 (3H, s)
 3,75 (2H, AB_q, $J=18$ Hz)

(14)

7-[2-ethoxykarbonyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200—3350, 1775, 1730, 1680 cm^{-1}

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,16 (1H, d, $J=8$ Hz)
 7,30—7,70 (4H, m)
 5,90 (1H, dd, $J=5,8$ Hz)
 5,21 (1H, d, $J=5$ Hz)
 4,04—4,58 (4H, m)
 3,92 (3H, s)
 3,74 (2H, AB_q, $J=17$ Hz)
 1,30 (3H, t, $J=7$ Hz)

(15)

7-[2-acetoxymino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3250—3450, 1760—1780, 1720, 1670 cm^{-1}

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,0 (1H, d, $J=9$ Hz)
 6,9—7,75 (4H, m)
 5,92 (1H, dd, $J=5,9$ Hz)
 5,25 (1H, d, $J=5$ Hz)
 4,32 (2H, AB_q, $J=13$ Hz)
 3,95 (3H, s)
 3,79 (2H, AB_q, $J=18$ Hz)
 2,25 (3H, s)

(16)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-karbamoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3450, 3350, 3250, 2400—2600,
 1770, 1725, 1655, 1620, 1535,
 1375 cm^{-1}

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,72 (1H, s)
 9,63 (1H, d, $J=8$ Hz)
 7,96 (1H, d, $J=2$ Hz)
 7,74 (1H, dd, $J=2,8$ Hz)
 7,24 (1H, d, $J=8$ Hz)
 6,57 (2H, s)
 5,82 (1H, dd, $J=5,8$ Hz)
 5,20 (1H, d, $J=5$ Hz)
 4,74 (2H, AB_q, $J=13$ Hz)
 3,52 (2H, AB_q, $J=18$ Hz)

(17)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-karbamoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3450, 3250—3350, 1770, 1705, 1660,
 1595 cm^{-1}

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,56 (1H, s)
 9,60 (1H, d, $J=8$ Hz)
 7,46 (1H, d, $J=2$ Hz)
 7,36 (1H, dd, $J=2,8$ Hz)
 7,00 (1H, d, $J=8$ Hz)
 6,59 (2H, s)
 5,80 (1H, dd, $J=5,8$ Hz)
 5,18 (1H, d, $J=5$ Hz)
 4,73 (2H, AB_q, $J=15$ Hz)
 3,54 (2H, AB_q, $J=18$ Hz)

(18)

Pivaloyloxymethyl 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát [syn-izomer],

IR spektrum (nujol)

3300, 1780, 1750, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,28 (1H, s)
9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
6,64—7,36 (4H, m)
5,60—6,0 (3H, m)
5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,30 (2H, AB_q , $J=13\text{Hz}$)
3,94 (3H, s)
3,74 (2H, AB_q , $J=17\text{Hz}$)
1,16 (9H, s)

(19)

7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydrofenyl)-acetamido]cefalosporanová kyselina [syn-izomer],

IR spektrum (nujol)

3250, 1770, 1715, 1655 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,76 (1H, s)
10,10 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
7,33 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
6,71 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
5,80 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
5,13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,80 (2H, AB_q , $J=13\text{Hz}$)
3,54 (2H, šíře d)
2,00 (3H, s)

(20)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)-acetamido]cefalosporanová kyselina [syn-izomer],

IR spektrum (nujol)

3460, 3200, 1780, 1720, 1650 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,65 (1H, s)
9,6 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
6,7—7,4 (4H, m)
5,85 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)

5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,87 (2H, AB_q , $J=13\text{Hz}$)
3,57 (2H, AB_q , $J=18\text{Hz}$)
2,0 (3H, s)

(21)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)-acetamido]cefalosporanát sodný [syn-izomer]

IR spektrum (nujol)

3200, 1760, 1720, 1650, 1585 cm^{-1}

NMR spektrum (D_2O , δ)

ppm

7,45—6,92 (4H, m)
5,85 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,77 (2H, AB_q , $J=17\text{Hz}$)
3,49 (2H, AB_q , $J=17\text{Hz}$)
2,12 (3H, s)

(22)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyfenyl)acetamido]cefalosporanová kyselina [syn-izomer],
při čemž teplota tání tohoto produktu se pohybovala v rozmezí od 131 do 133 $^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu),

IR spektrum (nujol)

3300, 3200, 2300—2500, 1770, 1720, 1710, 1650, 1620, 1535, 1320 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,78 (1H, s)
9,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
8,00 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
7,78 (1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$)
7,23 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
5,90 (1H, dd, $J=4,6\text{Hz}$)
5,22 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)
4,90 (2H, AB_q , $J=13\text{Hz}$)
3,60 (2H, AB_q , $J=18\text{Hz}$)
2,02 (3H, s)

(23)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-mesylamino-4-hydroxyfenyl)acetamido]cefalosporanát sodný [syn-izomer],

IR spektrum (nujol)

3600, 3300—3400, 3200, 1765, 1720, 1660, 1600, 1320, 1150 cm^{-1}

NMR spektrum (D_2O , δ)

ppm

7,60 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
 7,40 (1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$)
 7,00 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 5,88 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)
 5,20 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)
 4,7 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,57 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)
 3,10 (3H, s)
 2,10 (3H, s)

[24]

acetoxymethyl 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]cefalosporanát (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3300, 1720, 1780, 1660 cm^{-1} NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,52 (1H, s)
 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 6,7—7,3 (4H, m)
 5,7—5,97 (3H, m)
 5,19 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,78 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,62 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)
 2,11 (3H, s)
 2,08 (3H, s)

[25]

pivaloyloxymethyl 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]cefalosporanát (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3300, 1720, 1780, 1660 cm^{-1} NMR spektrum (d₆-aceton, δ)

ppm

11,26 (1H, s)
 9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 6,60—7,40 (4H, m)
 5,65—6,00 (3H, m)
 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,76 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,65 (2H, šíře s)
 2,05 (3H, s)
 1,16 (9H, s)

[26]

pivaloyloxymethyl 7-[2-pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]cefalosporanát (syn-izomer)

IR spektrum (nujol)

3300, 1790, 1750, 1670 cm^{-1} NMR spektrum (d₆-aceton, δ)

ppm

8,9 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 6,9—7,42 (4H, m)
 5,7—7,2 (3H, m)
 5,3 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,9 (2H, AB_q, $J=20\text{Hz}$)
 3,69 (2H, AB_q, $J=20\text{Hz}$)
 2,03 (3H, s)
 1,3 (9H, s)
 1,21 (9H, s)

Příklad 2

A:

Podle tohoto postupu byl roztok, složený z 7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)-acetamido]cefalosporanové kyseliny (0,35 g, syn-izomer), 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiolu (92 mg), hydrogenuhlčitanu sodného (203 miligramů), acetonu (5 ml) a vody (10 ml), míchán po dobu 6 hodin při teplotě v rozmezí od 60 do 65 °C, přičemž hodnota pH roztoku byla udržována na hodnotě v blízkosti 7. Po proběhnutí reakci byl roztok promyt dvakrát ethylesterem kyseliny octové, vodná vrstva byla oddělena a její hodnota pH byla upravena na 4,0 za pomoci 10% kyseliny chlorovodíkové a potom byla tato vrstva dvakrát promyta éterem. Potom byla vodná vrstva zpracována tak, aby hodnota pH činila 2,5, a dále byla tato vrstva extrahována dvakrát ethylesterem kyseliny octové. Extrakt byl promyt nasyceným roztokem chloridu sodného a sušen za pomoci síranu hořečnatého. Poté bylo rozpouštědlo oddestilováno a zbytek, což byla amorfní látka (0,2 g), byl zpracován éterem, oddělen pomocí filtrace a sušen, čímž byl získán konečný produkt, což byla 7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer, 90 mg), v podobě slabě žlutého prášku, přičemž teplota tání takto získaného produktu byla 152 °C (za rozkladu).

IR spektrum (nujol)

3250, 1770, 1710, 1660 cm^{-1} NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,25 (1H, s)
 9,57 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 7,43 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
 6,80 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
 5,85 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)

5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,32 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,95 (3H, s)
 3,73 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

Tímto způsobem získaná kyselina 7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová (syn-izomer) byla převedena běžným způsobem na svoji sodnou sůl, čímž vznikl 7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer).

IR spektrum (nujol)

3250, 1770, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (D₂O, δ)

ppm

7,5 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
 6,9 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
 5,85 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 5,16 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,2 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,95 (3H, s)
 3,6 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

B:

Podle postupu, který byl uveden v příkladu 2A, byly připraveny následující sloučeniny:

(1)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3300, 1780, 1720, 1670 cm^{-1}

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,6 (1H, s)
 9,6 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 6,7—7,5 (4H, m)
 5,85 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,36 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,96 (3H, s)
 3,77 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(2)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200—3500, 1760, 1660, 1595 cm^{-1}

NMR spektrum (D₂O, δ)

ppm

6,7—7,5 (4H, m)
 5,75 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 5,1 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,1 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,91 (3H, s)
 3,55 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(3)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (směs syn- a anti-izomeru),

IR spektrum (nujol)

3250, 1770, 1710, 1670 cm^{-1}

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

12,0 (1H, s)
 11,5 (1H, s)
 9,6 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 9,0 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 7,0 (8H, m)
 5,8 (2H, m)
 5,15 (2H, m)
 4,3 (4H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,92 (6H, s)
 3,7 (4H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(4)

7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3250, 1770, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,17 (1H, s)
 9,5 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 7,35 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
 6,75 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
 5,8 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,35 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,68 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)
 2,67 (3H, s)

(5)

7-[2-hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)-
acetamido]-3-[1,3,4-thiadiazol-2-yl]-
thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina
(syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3250, 1770, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsufoxid, δ)

ppm

11,13 (1H, s)
9,5 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
9,41 (1H, s)
7,3 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
6,7 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)
5,72 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,38 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
3,65 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(6)

7-[hydroxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)-
acetamido]-3-[1H-tetrazol-5-yl]-
thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina
(syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200, 1770, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsufoxid, δ)

ppm

11,25 (1H, s)
9,5 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
7,38 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
6,8 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
5,81 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,30 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
3,68 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(7)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)-
acetamido]-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-
thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina
(syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3270, 1770, 1720, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsufoxid, δ)

ppm

11,68 (1H, s)
9,65 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
6,7—7,5 (4H, m)

5,85 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,4 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
3,75 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)
2,75 (3H, s)

(8)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)-
acetamido]-3-[1,3,4-thiadiazol-2-yl]-
thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina
(syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200, 1770, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsufoxid, δ)

ppm

11,5 (1H, šířka s)
9,57 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
9,5 (1H, s)
6,7—7,45 (4H, m)
5,85 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
5,16 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,42 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
3,7 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(9)

7-[benzoyloxyimino-2-(4-hydroxyfenyl)-
acetamido]-3-[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-
thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina
(syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3300, 1785, 1740, 1720, 1670 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsufoxid, δ)

ppm

10,15 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
8,05 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
7,65 (5H, m)
6,95 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
6,03 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
4,35 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
3,95 (3H, s)
3,75 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(10)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-methoxy-4-
hydroxyfenyl)acetamid]-3-[1-methyl-
1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl-3-cefem-
4-karboxylát sodný (syn-izomer)

IR spektrum (nujol)

3200—3400, 1770, 1660, 1590 cm^{-1}

NMR spektrum (D_2O , δ)

ppm

6,6—7,3 (3H, m)
 5,8 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,15 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,93 (3H, s)
 3,82 (3H, s)
 3,53 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(11)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3300—3400, 2300—2500, 1770—1780,
 1720, 1665, 1620, 1540, 1320 cm^{-1}

NMR spektrum ($\text{D}_2\text{O} + \text{hydrogenuhličitan sodný}$, δ)

ppm

7,96 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
 7,50 (1H, dd, $J=2,10\text{ Hz}$)
 6,66 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 5,79 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)
 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,15 (2H, AB_q, $J=12\text{Hz}$)
 3,97 (3H, s)
 3,60 (2H, AB_q, $J=12\text{Hz}$)

(12)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200—3400, 1780, 1710, 1665 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,45 (1H, s)
 9,65 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 7,45 (1H, s)
 7,4 (1H, dd, $J=2,9\text{Hz}$)
 7,0 (1H, dd, $J=2,9\text{Hz}$)
 5,85 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
 5,20 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$)
 4,32 (1H, AB_q, $J=14\text{Hz}$)
 4,00 (3H, s)
 3,75 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(13)

7-[2-hydroxyimino-2-(3-mesylamino-4-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-

-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer),

IR spektrum (bromid draselný)

3600, 3400, 3200—3300, 1920—1930,
 1770, 1660, 1620, 1350, 1150 cm^{-1}

NMR spektrum (D_2O , δ)

ppm

7,5 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
 6,84 (1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$)
 6,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 5,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 5,00 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)
 4,3 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)
 2,25 (3H, s)

(14)

7-[2-benzoyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200—3400, 1780, 1720—1760, 1670 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,12 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 8,03 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
 6,9—7,8 (6H, m)
 6,0 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
 5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,3 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,9 (3H, s)
 3,71 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

(15)

7-[2-pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200—3300, 1760—1780, 1670 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,0 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 6,9—7,4 (4H, m)
 5,9 (1H, dd, $J=5,9\text{ Hz}$)
 5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,31 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,95 (3H, s)
 3,75 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)

[16]

7-[2-acetoxymino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3250—3450, 1760—1780, 1720, 1670 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,0 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 6,9—7,75 (4H, m)
 5,92 (1H, dd, $J=5,9\text{Hz}$)
 5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,32 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,95 (3H, s)
 3,79 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)
 2,25 (3H, s)

[17]

Pivaloyloxymethyl 7-[2-hydroxymino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3300, 1780, 1750, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,28 (1H, s)
 9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 6,64—7,36 (4H, m)
 5,60—6,0 (3H, m)
 5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,30 (2H, AB_q, $J=13\text{Hz}$)
 3,94 (3H, s)
 3,74 (2H, AB_q, $J=17\text{Hz}$)
 1,16 (9H, s)

Příklad 3

A:

Podle tohoto postupu byl přidáván po malých kapkách chlormravenčan ethylnatý (v množství 10,9 g) za míchání a za chlazení ledem k roztoku 7-[2-hydroxymino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylátu sodného (syn-izomer) v množství 16,3 g ve směsi vody (80 ml) a pyridinu (80 ml) a vzniklá směs byla potom míchána po dobu 1 hodiny při téže teplotě. K této směsi byla potom přidána voda (200 ml) a dále byla směs promyta éterem. Potom byla vodná vrstva oddělena a její pH bylo upraveno na hodnotu 2 za pomoci kyseliny

chlorovodíkové a potom byla provedena extrakce ethylesterem kyseliny octové. Získaný extrakt byl promyt zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové a potom vodným roztokem chloridu sodného a nakonec sušen za pomoci síranu hořečnatého. Dále byl tento extrakt zpracován dřevěným uhlím (aktivovaným), rozpouštědlo bylo oddestilováno a zbytkový olej byl zpracován směsí isopropyléteru a éteru. Vzniklý práškovitý materiál byl oddělen filtrací, sušen a suspendován do vody (150 ml). K této suspenzi byl potom přidán hydrogenuhlíčan sodný (1,7 g). Hodnota pH roztoku byla potom upravena na 6 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a roztok byl zpracován aktivovaným uhlím. Dále byla přidána do této směsi zředěná kyselina chlorovodíková za současného chlazení a míchání a sraženina byla oddělena filtrací, promyta vodou a sušena, čímž byl získán konečný produkt, který byl analyzován jako 7-[2-ethoxykarbonyloxymino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer, 9,4 g).

IR spektrum (nujol)

3200—3350, 1775, 1730, 1680 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 7,30—7,70 (4H, m)
 5,90 (1H, dd, $J=5,8\text{Hz}$)
 5,21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 4,04—4,58 (4H, m)
 3,92 (3H, s)
 3,74 (2H, AB_q, $J=17\text{Hz}$)
 1,30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

B:

Podle tohoto postupu byla směs 7-[2-hydroxymino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (syn-izomer, 9,83 g) a anhydridu kyseliny octové (200 ml) míchána po dobu 5 hodin při teplotě okolí. Potom byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku. K získanému zbytku byl přidán éter a směs byla míchána přes noc při teplotě okolí. Vzniklá sraženina byla oddělena filtrací, promyta řádně éterem a potom sušena, čímž byl získán konečný produkt, kterým byla 7-[2-acetoxymino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn-izomer, 8,5 g).

IR spektrum (nujol)

3250—3450, 1760—1780, 1720, 1670 cm^{-1}

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,00 (1H, d, J=9Hz)
 6,9—7,75 (4H, m)
 5,92 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5,25 (1H, d, J=5Hz)
 4,32 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3,95 (3H, s)
 3,79 (2H, AB_q, J=18Hz)
 2,25 (3H, s)

C:

Podobným postupem, jako tomu bylo v
 příkladech 3A až 3B, byly připraveny následující sloučeniny:

(1)

7-[2-[2-(2-thienyl)acetoxyimino]-2-
 -(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-
 -1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-
 -karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3150—3200, 1770, 1720, 1670 cm⁻¹NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,12 (1H, d, J=9Hz)
 6,8—7,6 (7H, m)
 5,94 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5,26 (1H, d, J=5Hz)
 4,38 (2H, AB_q, J=13Hz)
 4,18 (2H, s)
 3,97 (3H, s)
 3,81 (2H, AB_q, J=18Hz)

(2)

7-[2-benzoyloxyimino-2-(4-
 -hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-
 -1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-
 -karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3300, 1785, 1740, 1720, 1670 cm⁻¹NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,15 (1H, d, J=9Hz)
 8,05 (2H, d, J=8Hz)
 7,65 (5H, m)
 6,95 (2H, d, J=8Hz)
 6,03 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5,23 (1H, d, J=5Hz)
 4,35 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3,75 (2H, AB_q, J=18Hz)

(3)

7-[2-benzoyloxyimino-2-(3-
 -hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-
 -1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-
 -karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200—3400, 1780, 1720—1760, 1670 cm⁻¹NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,12 (1H, d, J=9Hz)
 8,03 (2H, d, J=8Hz)
 6,9—7,08 (6H, m)
 6,0 (1H, dd, J=5Hz)
 5,22 (1H, d, J=5Hz)
 4,3 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3,9 (3H, s)
 3,71 (2H, AB_q, J=18Hz)

(4)

7-[2-pivaloyloxyimino-2-(3-
 -hydroxyfenyl)acetamido]-3-(1-methyl-
 -1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cefem-4-
 -karboxylová kyselina (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3200—3300, 1760—1780, 1670 cm⁻¹NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

10,0 (1H, d, J=9Hz)
 6,9—7,4 (4H, m)
 5,9 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5,18 (1H, d, J=5Hz)
 4,31 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3,95 (3H, s)
 3,75 (2H, AB_q, J=18Hz)

(5)

Pivaloyloxymethyl 7-[-2-pivaloyloxyimino-
 -2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]cefalospo-
 rát (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

33,00, 1790, 1750, 1670 cm⁻¹NMR spektrum (d₆-aceton, δ)

ppm

8,9 (1H, d, J=9Hz)
 6,9—7,42 (4H, m)
 5,7—7,2 (3H, m)
 5,3 (1H, d, J=5Hz)
 4,9 (2H, AB_q, J=14Hz)

3,69 (2H, AB_q, J=20Hz)
2,03 (3H, s)
1,3 (9H, s)
1,21 (9H, s)

(6)

7-[2-pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)-acetamido]cefalosporanová kyselina (syn-izomer), ve formě prášku, a její sodná sůl (syn-izomer), rovněž ve formě prášku.

Příklad 4

A:

Podle tohoto postupu byl roztok jodmethyl-esteru kyseliny octové (0,87 g) v dimethylformamidu (4 ml) přidán najednou za míchání a chlazení ledem k roztoku 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-cefalosporanátu sodného (syn-izomeru, 2 g) v dimethylformamidu (20 ml) a získaná směs byla míchána po dobu 20 minut při téže teplotě. K této směsi byl potom přidán ethylester kyseliny octové o objemu 100 ml a vzniklý ethyloctanový roztok byl ihned potom promyt třikrát vodou (80 ml), dále dvakrát 5% vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného (40 ml) a nakonec dvakrát vodným roztokem chloridu sodného (80 ml). Získaný ethyloctanový roztok byl sušen, zpracováván aktivovaným dřevěným uhlím a zkoncentrován. Zbytek byl vložen do směsi diisopropyléteru a éteru a směs byla míchána přes noc při teplotě okolí. Vzniklá sraženina byla oddělena filtrací, potom promyta diisopropyléterem a nakonec sušena, přičemž vznikl konečný produkt, kterým byl 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)-acetamido]cefalosporanát acetoxymethyl-natý (syn-izomer, 1,4 g).

IR spektrum (nujol)

3300, 1720—1780, 1660 cm⁻¹

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,52 (1H, s)
9,55 (1H, d, J=8Hz)
6,7—7,3 (4H, m)
5,7—5,97 (3H, m)
5,19 (1H, d, J=5Hz)
4,78 (2H, AB_q, J=13Hz)
3,62 (2H, AB_q, J=18Hz)
2,11 (3H, s)
2,08 (3H, s)

B:

Podle postupu uvedeného v příkladu 4A byly připraveny následující sloučeniny:

(1)

pivaloyloxymethyl 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-3-[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,28 (1H, s)
9,60 (1H, d, J=8Hz)
6,64—7,36 (4H, m)
5,60—6,0 (3H, m)
5,18 (1H, d, J=5Hz)
4,30 (2H, AB_q, J=13Hz)
3,94 (3H, s)
3,74 (2H, AB_q, J=17Hz)
1,16 (9H, s)

(2)

pivaloyloxymethyl 7-[2-hydroxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]cefalosporanátu (syn-izomer),

IR spektrum (nujol)

3300, 1780, 1745, 1660 cm⁻¹

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm

11,26 (1H, s)
9,60 (1H, d, J=8Hz)
6,60—7,40 (4H, m)
5,65—6,00 (3H, m)
5,20 (1H, d, J=5Hz)
4,76 (2H, AB_q, J=13Hz)
3,65 (2H, šíře s)
2,05 (3H, s)
1,16 (9H, s)

(3)

pivaloyloxymethyl 7-[2-pivaloyloxyimino-2-(3-hydroxyfenyl)acetamido]-cefalosporanátu (syn-izomer).

IR spektrum (nujol)

3300, 1790, 1750, 1670 cm⁻¹

NMR spektrum (d₆-aceton, δ)

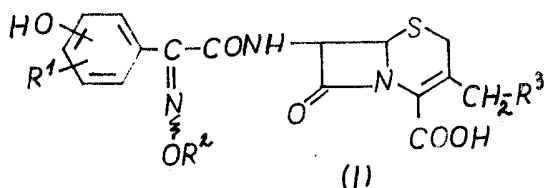
ppm

8,9 (1H, d, J=9Hz)
6,9—7,42 (4H, m)
5,7—7,2 (3H, m)

5,3 {1H, d, J=5Hz}
 4,9 {2H, AB_q, J=14Hz}
 3,69 {2H, AB_q, J=20Hz}
 2,03 {3H, s}
 1,3 {9H, s}
 1,21 {9H, s}

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 7-(α,α -disubstituovaných-acetamido)-3-substituovaných-3-cefem-4-karboxylových kyselin obecného vzorce I,

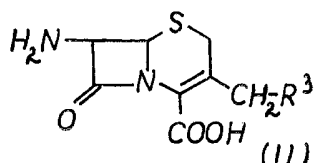


ve kterém

R¹ znamená atom vodíku, halogen, hydroxyskupinu, nitroskupinu, alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkansulfonamid skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R² představuje atom vodíku, alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aroylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, halogenalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo thienylalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a

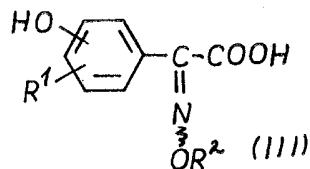
R³ je alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karbamoyloxyskupina, která popřípadě obsahuje halogenalkanoylovou skupinu obsahující 2 až 3 atomy uhlíku, tetrazolylthioskupina, popřípadě obsahující alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo thiadiazolylthioskupina obsahující popřípadě alkylovou skupinu, která obsahuje celkově 1 až 6 atomů uhlíku, nebo C₁-C₆-(alkanoyloxy)-C₁-C₆-alkylesterů těchto uvedených sloučenin nebo farmakologicky přijatelných solí této sloučeniny, vyznačující se tím, že se do reakce uvádí 7-amino-3-substituovaná-3-cefem-4-karboxylová kyselina obecného vzorce II,



ve kterém má

R³ již shora uvedený význam, nebo C₁-C₆-(alkanoyloxy)-C₁-C₆-alkylesterů této sloučeniny nebo soli této sloučeniny s α,α -disubstituovanou kyselinou octovou obecného vzorce III,

Podstatu předmětného vynálezu charakterizuje dále uvedená definice předmětu vynálezu.

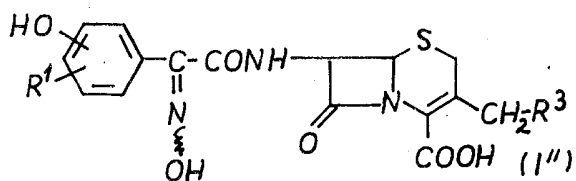


ve kterém

R¹ a R² mají význam již shora uvedený, nebo s halogenidem kyseliny, s anhydridem kyseliny s aktivovaným amidem nebo s alkanoyloxyderivátem výše uvedené sloučeniny, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, nebo se solí této sloučeniny, přičemž získaná sloučenina, ve které

R² znamená alkanoyl s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aroylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, se podrobí eliminační reakci uvedené skupiny a popřípadě se výsledná sloučenina převede na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo na C₁-C₆-(alkanoyloxy)-C₁-C₆-alkylester.

2. Způsob podle bodu 1, kterým se připravuje sloučenina obecného vzorce I',

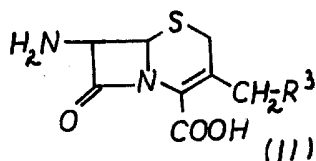


ve kterém

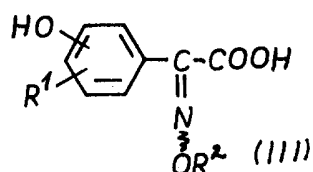
R¹ znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkansulfonamidovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

R³ je tetrazolylthioskupina, která může popřípadě obsahovat alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo thiadiazolylthioskupina, která může popřípadě obsahovat alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo C₁-C₆-(alkanoyloxy)-C₁-C₆-alkylester této sloučeniny, nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, vyznačující se tím, že se do reakce uvádí 7-amino-3-sub-

stituovaná-3-cefem-4-karboxylová kyselina obecného vzorce II,



ve kterém substituent R^3 byl definován již výše, nebo C_1-C_6 -(alkanoyloxy)- C_1-C_6 -alkylester této sloučeniny, nebo soli této sloučeniny, s α,α -disubstituovanou kyselinou octovou obecného vzorce III,



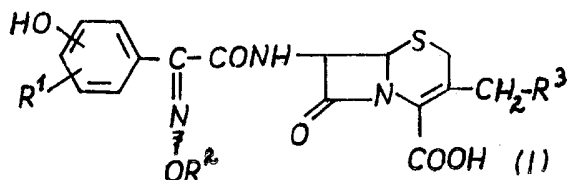
ve kterém

R^1 znamená stejný substituent, jako je uvedeno shora, a

R^2 je atom vodíku, alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aroylová skupina obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo s halogenidem této kyseliny, anhydridem kyseliny, aktivovaným amidem nebo alkanoyloxy derivátem této sloučeniny, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, nebo se solemi této sloučeniny, přičemž výsledná sloučenina, ve které

R^2 znamená alkanoylovou skupinu, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aroylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, se podrobí eliminační reakci uvedené skupiny, a popřípadě se výsledná sloučenina převede na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo C_1-C_6 -(alkanoyloxy)- C_1-C_6 -alkylester.

3. Způsob podle bodu 1, kterým se připraví sloučenina obecného vzorce I,

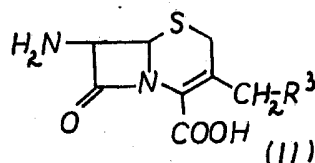


ve kterém

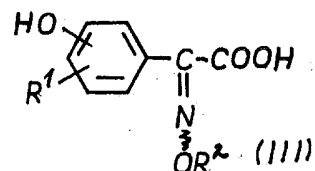
R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkansulfonamidokupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R^2 představuje alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aroylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

R^3 je tetrazoylthioskupina, která může popřípadě obsahovat alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo thiadiazolylthioskupina, nebo C_1-C_6 -(alkanoyloxy)- C_1-C_6 -alkylester této sloučeniny nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, vyznačující se tím, že se do reakce uvádí 7-amino-3-substituovaná-3-cefem-4-karboxylová kyselina obecného vzorce II,

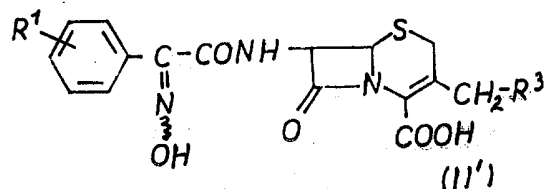


ve kterém má substituent R^3 význam již shora uvedený, nebo C_1-C_6 -(alkanoyloxy)- C_1-C_6 -alkylester této sloučeniny, nebo soli této sloučeniny s α,α -disubstituovanou kyselinou octovou obecného vzorce III,



ve kterém mají substituenty R^1 a R^2 význam již shora uvedený, nebo s halogenidem kyseliny, anhydridem kyseliny, aktivovaným amidem nebo alkanoyloxyderivátem této sloučeniny, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, nebo se soli této sloučeniny a výsledná sloučenina se popřípadě převede na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo C_1-C_6 -(alkanoyloxy)- C_1-C_6 -alkylester.

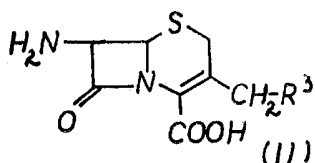
4. Způsob podle bodu 1, kterým se připraví sloučenina obecného vzorce II,



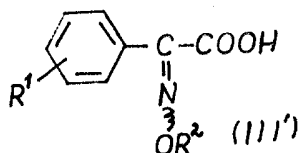
ve kterém

R^1 znamená hydroxyskupinu a

R^3 je alkanoyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo C_1-C_6 -(alkanoyloxy)- C_1-C_6 -alkylestery této sloučeniny nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, vyznačující se tím, že se do reakce uvádí 7-amino-3-substituovaná-3-cefem-4-karboxylová kyselina obecného vzorce II,



ve kterém má substituent R^3 význam již shora uvedený, nebo C_1-C_6 -(alkanoyloxy)- C_1-C_6 -alkylestery této sloučeniny, nebo soli této sloučeniny, s α,α -disubstituovanou kyselinou octovou obecného vzorce III',



ve kterém

R^1 znamená stejný substituent jako shora a

R^2 představuje atom vodíku, alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo halogenid kyseliny, nebo anhydrid kyseliny, aktivovaný amid nebo alkanoyloxyderivát této sloučeniny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo soli této sloučeniny a výsledná sloučenina, ve které

R^2 znamená alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aroylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo thienylalkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíků, se podrobí eliminační reakci uvedené skupiny a výsledná sloučenina se převede popřípadě na farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny nebo C_1-C_6 -(alkanoyloxy)- C_1-C_6 -alkylester.