



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205115
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 07 03 78
(21) (PV 1438-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 07 03 77
(775018) a od 27 12 77 (862871)
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 15 01 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/60
C 07 D 501/04//
A 61 K 31/545

(72)

Autor vynálezu

HATFIELD LOWELL DELOSS, BARGERSVILLE (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy 3-(thiomethyl)cefalosporinových sloučenin

1

Vynález se týká způsobu vytěšňování acetoxyskupiny cefalosporanové kyseliny nukleofilními sloučeninami síry v organickém rozpouštědle, za v podstatě bezvodých podmínek.

Vytěšňování acetoxyskupiny cefalosporinu nukleofilními sloučeninami síry je známá reakce (patent US č. 3 278 531). Tento patent a jiné publikace (J. D. Cocker, J. Chem. Soc., 1965, 5015) uvádějí, že reakce probíhá pouze ve vodném prostředí. Při praktických vytěšňovacích reakcích se používá soli cefalosporanové kyseliny ve vodě a nukleofilní sloučeniny síry nebo její soli při pH 5 až 8. Kombinace vodného prostředí, zvýšené teploty (35 až 70 °C) a téměř neutrálního až zásaditého pH vede obvykle ve značném rozsahu k destrukci cefalosporinového jádra, a produkty připravené tímto způsobem často vyžadující rozsáhlé čištění. Při pokusu provádět vytěšňování na cefalosporanových kyselinách ve vodě při nižším pH (pH 2 až 3) vzniká ve značném rozsahu lakton a tato vedlejší reakce výrazně snižuje výtěžek požadovaného produktu.

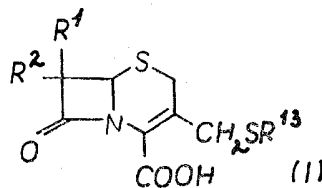
Nyní se zjistilo, že vytěšnění acetoxyskupiny stejně tak jako jiných 3-acyloxyskupin cefalosporanových kyselin pomocí nukleofilních sloučenin síry se může provádět v organických rozpouštědlech za v podstatě

2

bezvodých podmínek. Za těchto podmínek nejsou reakce komplikovány tvorbou laktonu, výtěžky jsou obvykle vyšší a produkty lze snadněji izolovat. Některé ze získaných produktů se spontánně vysrážejí z reakční směsi. Způsob podle vynálezu má obecnou povahu a lze ho aplikovat v podstatě na jakoukoli nukleofilní sloučeninu síry a na jakoukoli cefalosporanovou kyselinu.

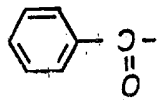
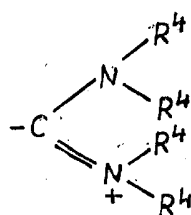
Vynález se tedy konkrétně týká zlepšeného způsobu přípravy 3-(thiomethyl)cefalosporinů.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy cefalosporinových sloučenin obecného vzorce I

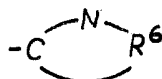
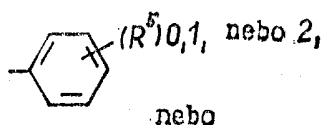


kde

R¹³ představuje skupinu

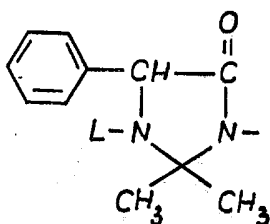


C₁ až C₄ alkylskupinu,

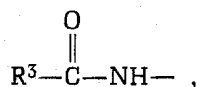


R¹ představuje vodík nebo methoxyskupinu,

R² představuje ftalimido-, sukcinimido-skupinu, zbytek obecného vzorce



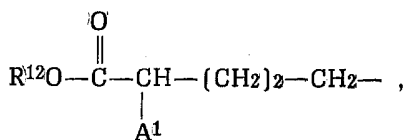
kde L představuje vodík nebo nitroskupinu, nebo zbytek obecného vzorce



kde

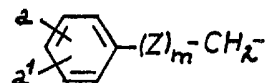
R³ představuje

1. vodík,
2. C₁–C₆ alkylskupinu,
3. –CH₂–(C₁–C₃ chloralkyl)skupinu,
4. –CH₂–(C₁–C₃ fluoralkyl)skupinu,
5. C₁–C₄ kyanalkylskupinu,
6. C₁–C₄ hydroxyalkylskupinu,
7. p-nitrobenzyloxyskupinu,
8. terc.butoxyskupinu,
9. 2,2,2-trichlorethoxyskupinu,
10. chráněnou 4-amino-4-karboxybutylskupinu obecného vzorce



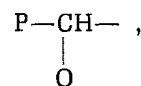
kde A¹ představuje aminoskupinu chráněnou skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího C₁–C₄ alkoxykarbonyl-, dimethylureido-, benzoyl-, halogenbenzoyl-, benzoyloxy-, halogenbenzoyloxy-, C₁–C₄ alkoxykarbonyl- a 4-(C₁–C₄ alkyl)-2,3-dioxopiperazinylkarbonylskupinu a R¹² představuje vodík nebo C₁–C₄alkylskupinu,

11. 4-oxo-4-karboxybutylskupinu,
12. 3-karboxypropylskupinu,
13. zbytek obecného vzorce



kde každý ze symbolů a a a¹ nezávisle představuje vodík, C₁–C₄ alkylskupinu, C₁–C₄ alkoxy skupinu, halogen, hydroxyskupinu nebo skupinu A¹CH₂–, kde A¹ má shora uvedený význam, Z znamená kyslík nebo síru a m je číslo 0 nebo 1,

14. zbytek obecného vzorce



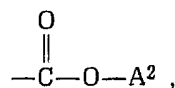
kde P představuje

- a) 2-thienylskupinu,
- b) 3-thienylskupinu nebo
- c) fenylskupinu obecného vzorce



kde a a a¹ mají shora uvedený význam, a Q představuje

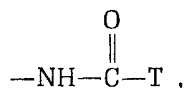
- a) hydroxyskupinu,
- b) formyloxyskupinu,
- c) acetoxyskupinu,
- d) substituovanou karboxyskupinu vzorce



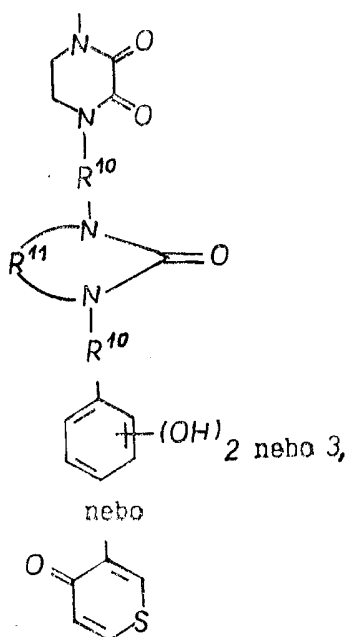
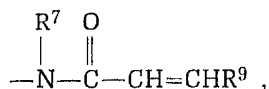
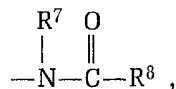
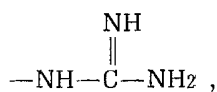
kde A² představuje difenylmethylskupinu, p-nitrobenzylskupinu, benzyl-, 2,2,2-trichlorethyl-, terc.butyl- nebo p-methoxybenzylskupinu,

- e) (alkalický kov-oxysulfonyl)skupinu,
- f) aminoskupinu chráněnou skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího C₁–C₄ alkoxykarbonyl-, dimethylureido-, benzoyl-, halogenbenzoyl-, benzoyloxy-, halogenbenzoyloxy-, C₁–C₄ alkoxykarbonyl- a 4-(C₁–C₄ alkyl)-2,3-dioxopiperazinylkarbonylskupinu,

g) acylovanou aminoskupinu obecného vzorce

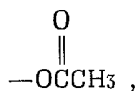
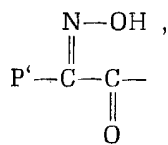


kde T představuje aminoskupinu,



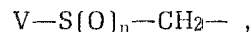
kde R^7 představuje vodík nebo C_1 – C_3 alkylskupinu, R^8 představuje fenyl-, halogenfenyl-, furyl-, monomethylamino-, dimethylamino-, monoethylamino-, diethylamino-, methylethylamino-, propylamino-, dipropylamino-, diisopropylamino-, fenylamino- nebo difenylaminoskupinu, R^9 představuje vodík, C_1 – C_4 alkyl- nebo fenylskupinu, R^{10} představuje vodík, C_1 – C_3 alkyl- nebo methylsulfonylskupinu a R^{11} představuje ethylen-, trimethylen- nebo vinylenskupinu,

15. zbytek vzorce



kde P' znamená P definovaný shora, chráněnou 2-amino-4-thiazolylskupinu obsahující aminoskupinu chráněnou skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího C_1 – C_4 alkoxykarbonyl-, dimethylureido-, benzoyl-, halogenbenzoyl-, benzoyloxy-, halogenbenzoyloxy-, C_1 – C_4 alkoxykarbonyl- a 4- $\{C_1$ – C_4 alkyl)-2,3-dioxopiperazinylnylkarbonylskupinu nebo představuje 2-furylskupinu,

16. zbytek vzorce



kde V představuje skupinu —CF_3 nebo $\text{—CH}_2\text{—X—}$, kde X představuje vodík, methylskupinu, skupinu CF_3 , CN nebo N_3 a n znamená číslo 0, 1 nebo 2, nebo

17. zbytek vzorce $\text{Y—CH}_2\text{—}$, kde Y představuje

2-thienylskupinu,
3-thienylskupinu,
2-furylskupinu,
2-oxazolylskupinu,
2-thiazolylskupinu,
1-tetrazolylskupinu,
1-benzotriazolylskupinu,
2-oxazolythioskupinu,
2-thiazolythioskupinu,
1,2,3-triazol-5-ylthioskupinu,
1,3,4-triazol-2-ylthioskupinu,
1,3,4-thiadiazol-2-ylthioskupinu,

chráněnou 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-ylthioskupinu s aminoskupinou chráněnou skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího C_1 – C_4 alkoxykarbonyl-, dimethylureido-, benzoyl-, halogenbenzoyl-, benzoyloxy-, halogenbenzoyloxy- C_1 – C_4 alkoxykarbonyl- a 4- $\{C_1$ – C_4 alkyl)-2,3-dioxopiperazinylnylkarbonylskupinu, dále Y představuje 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthioskupinu,

1,2,4-thiadiazol-5-ylthioskupinu,
3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-ylthioskupinu,
1,2,5-thiadiazol-3-ylthioskupinu,
1,3,4-oxadiazol-2-ylthioskupinu,
5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylthioskupinu,
1-methyl-5-tetrazolythioskupinu,
pyridylthioskupinu,
4-kyano-1,2,3-triazol-1-ylskupinu,
3-kyano-1,2,4-triazol-1-ylskupinu nebo chráněnou 2-amino-4-thiazolylskupinu

s aminoskupinou chráněnou skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího C_1 – C_4 alkoxykarbonyl-, dimethylureido-, benzoyl-, halogenbenzoyl-, benzoyloxy-, halogenbenzoyloxy-, C_1 – C_4 alkoxykarbonyl- a 4- $\{C_1$ – C_4 alkyl)-2,3-dioxopiperazinylnylkarbonylskupinu,

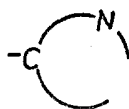
každý ze symbolů R^4

nezávisle představuje vodík,
 C_1 – C_4 alkylskupinu,
 C_2 – C_3 alkenylskupinu,
cyklohexylskupinu nebo fenylskupinu,

každý ze symbolů R^5

nezávisle představuje C_1 – C_4 alkylskupinu, C_1 – C_4 alkoxykupinu, halogen, hydroxy-, nitro-, kyano-, methan-sulfonamido- nebo trifluormethylskupinu,

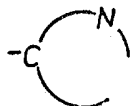
R⁶ představuje jednotku, která se zbytkem vzorce



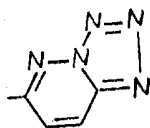
tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný pěti- nebo šestičlenný heteroaromatický kruh obsahující celkem 1 až 4 heteroatomy zvolené z následujících kombinací

1. atom dusíku a 0 až 1 atom kyslíku nebo síry,
2. atomy dusíku a 0 až 1 atom kyslíku nebo síry,
3. atomy dusíku a 0 až 1 atom kyslíku nebo
4. atomy dusíku,

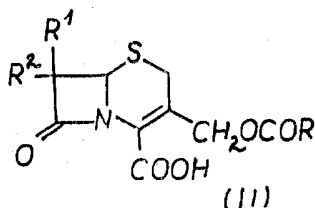
příčemž všechny ostatní atomy v kruhu jsou atomy uhlíku, nebo jednotku, která se zbytkem vzorce



tvoří 2-benzoxazolylskupinu nebo zbytek vzorce

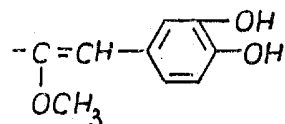
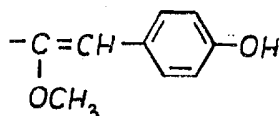


vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II

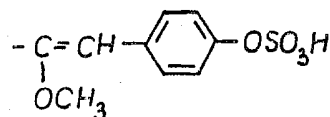


kde

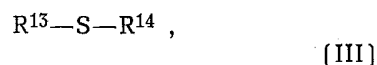
R¹ a R² mají shora uvedený význam, a R představuje C₁–C₃ alkylskupinu, C₄–C₆ cykloalkylskupinu, aminoskupinu, mono-nebo di(C₁–C₃ alkyl)aminoskupinu, skupinu vzorce



nebo



nechá reagovat s nukleofilní sloučeninou síry obecného vzorce III



kde

R¹³ má shora uvedený význam, a

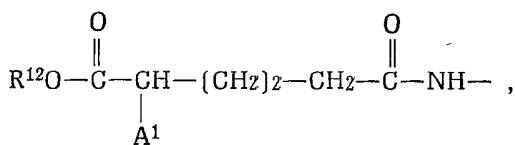
R¹⁴ představuje vodík nebo tehdy a jen tehdy, když R¹³ znamená methylenaminiumskupinu, skupina R¹⁴ je spojena se skupinou R¹³ za vzniku thiomocoviny,

v organickém rozpouštědle za v podstatě bezvodých podmínek.

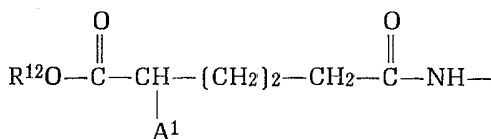
Látky vyrobené podle vynálezu vykazují antibakteriální účinek a kromě toho mnohé z nich slouží jako meziprodukty pro získání dalších cefalosporinových látek, které rovněž vykazují antibakteriální účinek (viz například patent US č. 3 932 393).

Ve shora uvedené definici jednotlivých skupin znamenají různé alkylové skupiny jak alkylskupiny s přímým, tak s rozvětveným řetězcem. V definici R³ jako „C₁–C₆ alkylskupina“, může být alkylskupinou skupina jako methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, sek.butyl-, amyl-, isoamyl-, hexyl-, 2,3-dimethylbutylskupina apod. Pod označením „–CH₂–(C₁–C₃ chloralkyl)skupina“ a „–CH₂–(C₁–C₃ fluoralkyl)skupina“ se rozumí skupiny jako chlorethyl-, fluorethyl-, 2-chlorethyl-, 2-chlorpropyl-, 3-fluorpropyl- a 4-chlorbutylskupina. Pod označením „C₁–C₄ kyanalkylskupina“ se rozumí skupiny jako kyanmethyl-, 2-kyanethyl-, 3-kyanpropyl- a 2-kyanpropylskupina. Pod označením „C₁–C₄ hydroxyalkylskupina“ se rozumí skupiny jako hydroxymethyl-, 2-hydroxyethyl-, 3-hydroxypropyl- a 2-hydroxypropylskupina.

Jak v 3-(acyloxymethyl)cefalosporinu obecného vzorce II, tak v nukleofilní sloučenině síry je žádoucí, aby aminoskupiny byly účelně chráněny. Praxe chránění aminoskupin je dobře známa, viz Protectice Groups In Organic Chemistry, vyd. J. T. W. McOmie (Plenum Press, Londýn a New York, 1973). Při ochraně aminoskupiny je třeba brát ohled na odstranitelnost ochranné skupiny. Vždycky tomu tak však není, jako například v případě 7-acylamidoskupiny vzorce



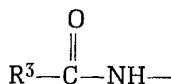
kteřá se má pak z cefalosporinu odštěpit. Vhodnými ochrannými skupinami tohoto zbytku jsou C₂-C₄ alkanoyl-, C₃-C₄ chlor- nebo fluoralkanoyl-, benzoyl-, a substituovaná benzoylskupina. Pod označením „C₂-C₄ alkanoylskupina“ se rozumí acetyl-, propionyl-, butyrylskupina a podobně. Pod označením „C₃-C₄ chlor- nebo fluoralkanoylskupina“ se rozumí 3-chlorpropionyl-, 3-fluorpropionylskupina apod. Pod označením „substituovaná benzoylskupina“ se rozumějí halogensubstituované benzoylskupiny, jako je 4-chlorbenzoyl-, 4-brombenzoyl-, a 2,4-dichlorbenzoylskupina. Takových skupin lze použít rovněž pro ochranu aminoskupin na jiných místech 3-(acyloxymethyl)cefalosporinu a nukleofilní sloučeniny síry. Když se však má opět uvolnit aminoskupina, musí se používat snadno odštěpitelných skupin, viz McOmieova práce uvedená shora. Vhodnými snadno odstranitelnými skupinami jsou benzyloxykarbonyl-, p-nitrobenzoyloxykarbonyl-, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl-, terc.butoxykarbonyl-, p-methoxybenzyloxykarbonyl-, a difenylmethoxykarbonylskupina. Aminoskupina vzorce



se může též chránit způsobem popsaným v belgickém patentu č. 771 694.

Pod označením „halogen“ se zde rozumí vždy fluor, chlor, brom nebo jod. Pod označením „C₁-C₄ alkoxy skupina“ se rozumí methoxy-, ethoxy-, isopropoxy-, n-butoxyskupina apod. Pod výrazem „alkalický kov“ se přednostně rozumí sodík, draslík a lithium.

Jako ilustrativní příklady skupin obecného vzorce



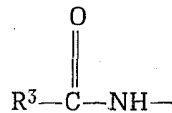
kde

R³ představuje některý ze zbytků (1) až (12), lze uvést

formamido-,
acetamido-,
propionamido-,
butyramido-,
α-methylpropionamido-,
valeramido-,
α-methylbutyramido-,
trimethylacetamido-,

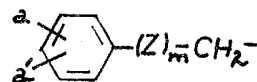
hexanamido-,
heptanamido-,
3-chlorpropionamido-,
3-chlorbutyramido-,
4-fluorbutyramido-,
5-chlorvaleramido-,
kvanacetamido-,
2-kvanpropionamido-,
3-kvanpropionamido-,
4-kvanpropionamido-,
hydroxyacetamido-,
2-hydroxypropionamido-,
3-hydroxybutyramido-,
p-nitrobenzyloxykarbonylamino-,
terc.butoxykarbonylamino-,
(2,2,2-trichlorethoxy)karbonylamino-,
5-(2,5-dichlorbenzamido)-5-karboxyvaleramido-,
5-acetamido-5-karboxyvaleramido-,
5-methoxykarbonyl-5-(2,4-dichlorbenzamido)valeramido-,
5-n-butoxykarbonyl-5-(2,4-dichlorbenzamido)valeramido-,
5-karboxy-5-(2,4-dichlorbenzamido)valeramido-,
5-(p-chlorbenzamido)-5-karboxyvaleramido-,
5-propionamido-5-karboxyvaleramido-,
5-(3-chlorpropionamido)-5-karboxyvaleramido-,
5-benzamido-5-karboxyvaleramido-,
5-oxo-5-karboxyvaleramido- a
4-karboxybutyramidoskupinu.

Jako ilustrativní příklady skupin obecného vzorce



kde

R³ představuje skupinu vzorce



kde

m je číslo 0, lze uvést

fenylacetamido-,
2-(p-methylfenyl)acetamido-,
2-(m-ethylfenyl)acetamido-,
2-(p-isopropylfenyl)acetamido-,
2-(o-methylfenyl)acetamido-,
2-(p-chlorfenyl)acetamido-,
2-(p-bromfenyl)acetamido-,
2-(2,4-dichlorfenyl)acetamido-,
2-(m-bromfenyl)acetamido-,
2-(p-fluorfenyl)acetamido-,
2-(o-fluorfenyl)acetamido-,
2-(3,4-dihydroxyfenyl)acetamido-,
2-(p-hydroxyfenyl)acetamido-,

2-(m-hydroxyfenyl)acetamido-,
 2-(2,6-dimethoxyfenyl)acetamido-,
 2-(m-methoxyfenyl)acetamido-,
 2-(p-isopropoxyfenyl)acetamido-,
 2-(m-ethoxyfenyl)acetamido-,
 2-(p-methoxyfenyl)acetamido-,
 2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetamido-,
 2-(p-terc.butoxyfenyl)acetamido-,
 2-(p-acetamidomethylfenyl)acetamido-,
 2-[p-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)-
 fenyl]acetamido-,
 2-[o-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)-
 fenyl]acetamido-,
 2-(m-butoxyfenyl)acetamido-, a
 2-(3-chlor-4-methylfenyl)acetamido-
 skupinu.

Jako příklady skupin v případě, že $m = 1$
 a Z představuje $-O-$, lze uvést tyto sku-
 piny:

fenoxyacetamido-,
 2-(p-methylfenoxy)acetamido-,
 2-(m-ethylfenoxy)acetamido-,
 2-(p-isopropylfenoxy)acetamido-,
 2-(o-methylfenoxy)acetamido-,
 2-(p-chlorfenoxy)acetamido-,
 2-(p-bromfenoxy)acetamido-,
 2-(2,4-dichlorfenoxy)acetamido-,
 2-(m-bromfenoxy)acetamido-,
 2-(p-fluorfenoxy)acetamido-,
 2-(o-fluorfenoxy)acetamido-,
 2-(2,6-dimethoxyfenoxy)acetamido-,
 2-(m-ethoxyfenoxy)acetamido-,
 2-(p-methoxyfenoxy)acetamido-,
 2-(3,4-dimethoxyfenoxy)acetamido-,
 2-(p-terc.butoxyfenoxy)acetamido-,
 2-(o-butoxyfenoxy)acetamido-,
 2-(3-chlor-4-methylfenoxy)acetamido-,
 2-(3-hydroxy-4-methylfenoxy)acetamido-,
 2-(o-chlorfenoxy)acetamido-,
 2-(3-hydroxy-4-methylfenoxy)acetamido-,
 2-(o-chlorfenoxy)acetamido-,
 2-(p-isopropoxyfenoxy)acetamido-,
 2-[o-(acetamidomethyl)fenoxy]acetamido- a
 2-[p-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)-
 fenoxy]acetamidoskupinu.

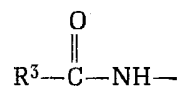
Když ve shora uvedeném vzorci $m = 1$ a
 Z znamená $-S-$, lze jako ilustrativní pří-
 klady uvést tyto skupiny:

2-(fenylthio)acetamido-,
 2-(p-methylfenylthio)acetamido-,
 2-(m-ethylfenylthio)acetamido-,
 2-(p-isopropylfenylthio)acetamido-,
 2-(o-methylfenylthio)acetamido-,
 2-(p-chlorfenylthio)acetamido-,
 2-(p-bromfenylthio)acetamido-,
 2-(2,4-dichlorfenylthio)acetamido-,
 2-(m-bromfenylthio)acetamido-,
 2-(p-fluorfenylthio)acetamido-,
 2-(o-fluorfenylthio)acetamido-,
 2-(3,4-dihydroxyfenylthio)acetamido-,
 2-(p-hydroxyfenylthio)acetamido-,
 2-(m-hydroxyfenylthio)acetamido-,
 2-(2,6-dimethoxyfenylthio)acetamido-,

2-(m-ethoxyfenylthio)acetamido-,
 2-(p-methoxyfenylthio)acetamido-,
 2-(3,4-dimethylfenylthio)acetamido-,
 2-(p-terc.butoxyfenylthio)acetamido-,
 2-(m-butoxyfenylthio)acetamido-,
 2-(3-chlor-4-methylfenylthio)acetamido-,
 2-(3,4-dimethylfenylthio)acetamido-,
 2-(3,4-dichlorfenylthio)acetamido-,
 2-(2,5-dichlorfenylthio)acetamido-,
 2-(3-fluor-4-chlorfenylthio)acetamido-,
 2-(3-chlor-4-fluorfenylthio)acetamido-,
 2-(2,6-difluorfenylthio)acetamido-,
 2-(m-fluorfenylthio)acetamido-,
 2-[o-(acetamidomethyl)fenylthio]acet-
 amido- a
 2-[p-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)-
 fenylthio]acetamidoskupinu.

Když R^3 představuje skupinu $P-CH-$, lze

jako ilustrativní skupiny obecného vzorce



uvést mandelamidoskupinu a její O-formyl-
 a O-acetylderiváty, 2-karboxy-2-fenylacet-
 amidoskupinu, 2-sulfo-2-fenylacetamidosku-
 pinu, chráněnou 2-amino-2-fenylacetamido-
 skupinu, ve které je chráněnou aminoskupi-
 nou například, karbonylamino-, terc.butoxy-
 karbonylamino-, trichlorethoxykarbonylami-
 no- nebo p-nitrobenzyloxykarbonylamino-
 skupina, a 2-(acylamino)-2-fenylacetamido-
 skupinu. Patří sem rovněž 2-substituované
 2-thienylacetamido- a 3-thienylacetamido-
 skupiny, ve kterých je fenylskupina nahra-
 zena 2-thienylovým nebo 3-thienylovým kru-
 hem.

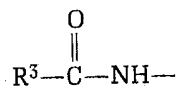
Jako ilustrativní příklady těchto acetami-
 doskupin lze uvést:

mandelamido-,
 p-methylmandelamido-,
 p-hydroxymandelamido-,
 m-hydroxymandelamido-,
 p-methoxymandelamido-,
 m-brommandelamido-,
 p-chlormandelamido-,
 3-methyl-4-fluormandelamido-,
 o-fluormandelamido-,
 p-fluormandelamido-,
 p-isopropylmandelamido-,
 3,4-dimethyl-O-formylmandelamido-,
 p-chlor-o-formylmandelamido-,
 m-isopropoxy-O-formylmandelamido-,
 m-brom-O-formylmandelamido-,
 O-formylmandelamido-,
 3,4-dimethoxy-O-formylmandelamido-,
 O-acetylmandelamido-,
 p-hydroxy-O-acetylmandelamido-,
 p-(acetamidomethyl)mandelamido-,
 p-hydroxy-O-formylmandelamido-,
 2-hydroxy-2-(2-thienyl)acetamido-,
 2-hydroxy-2-(3-thienyl)acetamido-,

2-formyloxy-2-(2-thienyl)acetamido-,
 2-acetoxy-2-(2-thienyl)acetamido-,
 2-formyloxy-2-(3-thienyl)acetamido-,
 2-acetoxy-2-(3-thienyl)acetamido-,
 2-(terc.butoxykarbonyl)-2-fenylacetamido-,
 2-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-2-(p-methylfenyl)acetamido-,
 2-(benzyloxykarbonyl)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido-,
 2-(terc.butoxykarbonyl)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido-,
 2-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(m-hydroxyfenyl)acetamido-,
 2-(p-methoxybenzyloxykarbonyl)-2-(p-methoxyfenyl)acetamido-,
 2-(difenylmethoxykarbonyl)-2-(m-bromfenyl)acetamido-,
 2-(terc.butoxykarbonyl)-2-(p-chlorfenyl)acetamido-,
 2-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-2-(3-methyl-4-fluorfenyl)acetamido-,
 2-(benzyloxykarbonyl)-2-(o-fluorfenyl)acetamido-,
 2-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(p-fluorfenyl)acetamido-,
 2-(p-methoxybenzyloxykarbonyl)-2-(p-isopropylfenyl)acetamido-,
 2-(terc.butoxykarbonyl)-2-(3,4-dimethylfenyl)acetamido-,
 2-(terc.butoxykarbonyl)-2-(m-isopropoxyfenyl)acetamido-,
 2-(difenylmethoxykarbonyl)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetamido-,
 2-(terc.butoxykarbonyl)-2-[p-(2,5-dichlorbenzamidomethyl)fenyl]acetamido-,
 2-(terc.butoxykarbonyl)-2-(2-thienyl)acetamido-,
 2-(terc.butoxykarbonyl)-2-(3-thienyl)acetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-fenylacetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-(p-methylfenyl)acetamido-,
 2-(kaliumoxysulfonyl)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido-,
 2-(lithiumoxysulfonyl)-2-(m-hydroxyfenyl)acetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-(p-methoxyfenyl)acetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-(m-bromfenyl)acetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-(p-chlorfenyl)acetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-(3-methyl-4-fluorfenyl)acetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-(o-fluorfenyl)acetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-(p-fluorfenyl)acetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-(p-acetamidomethylfenyl)acetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-(p-isopropylfenyl)acetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-(3,4-dimethylfenyl)acetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-(m-isopropoxyfenyl)acetamido-,

2-(natriumoxysulfonyl)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)acetamido-,
 2-(natriumoxysulfonyl)-2-(2-thienyl)acetamido-,
 2-(kaliumoxysulfonyl)-2-(3-thienyl)acetamido-,
 2-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino)-2-fenylacetamido-,
 2-(terc.butoxykarbonylamino)-2-(2-thienyl)acetamido-,
 2-(benzyloxykarbonylamino)-2-(m-hydroxyfenyl)acetamido-,
 2-(terc.butoxykarbonylamino)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido-,
 2-ureido-2-fenylacetamido-,
 2-ureido-2-(2-thienyl)acetamido-,
 2-(3-guanyl-1-ureido)-2-fenylacetamido-,
 2-(3-methylaminokarbonyl-1-ureido)-2-fenylacetamido-,
 2-(3-dimethylaminokarbonyl-3-methyl-1-ureido)-2-fenylacetamido-,
 2-[N-(imidazolidin-2-on-1-ylkarbonyl)amino]-2-fenylacetamido-,
 2-[N-(3-methylimidazolidin-2-on-1-ylkarbonyl)amino]-2-fenylacetamido-,
 2-[N-(hexahydropyrimidin-2-on-1-ylkarbonyl)amino]-2-fenylacetamido-,
 2-[N-(3-methylhexahydropyrimidin-2-on-1-ylkarbonyl)amino]-2-fenylacetamido-,
 2-[N-(3-methansulfonylhexahydropyrimidin-2-on-1-ylkarbonyl)amino]-2-fenylacetamido-,
 2-(3-di-n-propylaminokarbonyl-1-ureido)-2-fenylacetamido-,
 2-[4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl]karbonylamino]-2-fenylacetamido-,
 2-[3-(methylsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonylamino]-2-fenylacetamido-,
 2-(2-oxo-4-imidazolin-1-yl)karbonylamino]-2-fenylacetamido-,
 2-[4-oxo-4H-thiopyran-3-yl]karbonylamino]-2-fenylacetamido-,
 2-[3-methyl-3-(methylkarbamoyl)ureido]-2-fenylacetamido-,
 2-[3-methyl-3-(cinnamoylureido)]-2-fenylacetamido-,
 2-[3-methyl-3-(akryloylureido)]-2-fenylacetamido-,
 2-[4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl]karbonylamino]-2-thienylacetamido-,
 2-[4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl]karbonylamino]-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido-,
 2-[4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl]karbonylamino]-2-fenylacetamido-,
 2-[2-oxoimidazolidin-1-yl]karbonylamino]-3-thienylacetamido- a
 2-[2-oxo-3-/methylsulfonyl/-4-imidazolin-1-yl]karbonylamino]-2-(p-hydroxyfenyl)acetamidoskopinu.

Jako ilustrativní příklady skupin obecného vzorce

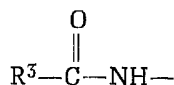


kde

 R^3 představuje skupinu [15], lze uvést:

2-(hydroxyimino)-2-fenylacetamido-,
 2-(methoxyimino)-2-fenylacetamido-,
 2-(acetoxyimino)-2-fenylacetamido-,
 2-(hydroxyimino)-2-(2-thienyl)acetamido-,
 2-(hydroxyimino)-2-(2-furyl)acetamido-,
 2-(methoxyimino)-2-(3-thienyl)acetamido-,
 2-(methoxyimino)-2-(2-furyl)acetamido-,
 2-(methoxyimino)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido-,
 2-(hydroxyimino)-2-[2-(2,2,2-trichlor-ethoxykarbonylamino)-4-thiazolyl]acetamidorskupinu,
 tautomerní s 2-(hydroxyimino)-2-[2-(2,2,2-trichlorethoxykarbonylimino)-4-thiazolin-4-yl]acetamidorskupinou,
 2-(methoxyimino)-2-[2-(p-nitrobenzyl-oxykarbonylamino)-4-thiazolyl]acetamidorskupinu tautomerní s 2-(methoxyimino)-2-[2-(p-nitrobenzyloxykarbonylimino)-4-thiazolin-4-yl]acetamidorskupinou a
 2-(methoxyimino)-2-(4-chlorfenyl)acetamidorskupinu.

Jako ilustrativní příklady skupin obecného vzorce

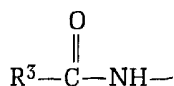


kde

 R^3 představuje skupinu [16] lze uvést:

2-(trifluormethylthio)acetamido-,
 2-(methylsulfonyl)acetamido-,
 2-(kyanmethylthio)acetamido-,
 2-(azidomethylthio)acetamido-,
 2-(ethylsulfonyl)acetamido-,
 2-(2,2,2-trifluorethylthio)acetamido-,
 2-(methylsulfinyl)acetamido a
 2-(kyanmethylsulfinyl)acetamidorskupinu.

Jako ilustrativní příklady skupin obecného vzorce



ve shora uvedené definici substituentů,
 kde

 R^3 představuje skupinu $\text{Y}-\text{CH}_2-$ lze uvést tyto skupiny:

2-(2-thienyl)acetamido-,
 2-(3-thienyl)acetamido-,
 2-(2-furyl)acetamido-,
 2-(2-oxazolyl)acetamido-,
 2-(2-thiazolyl)acetamido-,
 2-(1-tetrazolyl)acetamido-,
 2-(1-benzotriazolyl)acetamido-,
 2-(2-oxazolylthio)acetamido-,

2-(2-thiazolylthio)acetamido-,
 2-(1,2,3-triazol-5-ylthio)acetamido-,
 2-(1,3,4-triazol-2-ylthio)acetamido-,
 (1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)acetamido-,
 2-(5-/chráněná amino/-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)acetamido-,
 2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)acetamido-,
 2-(1,2,4-thiadiazol-5-ylthio)acetamido-,
 2-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-ylthio)acetamido-,
 2-(1,2,5-thiadiazol-3-ylthio)acetamido-,
 2-(1,3,4-oxadiazol-2-ylthio)acetamido-,
 2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio)acetamido-,
 2-(1-methyl-5-tetrazolylthio)acetamido-,
 2-(pyridylthio)acetamido-,
 2-(4-kyan-1,2,3-triazol-1-yl)acetamido-,
 2-(3-kyan-1,2,4-triazol-1-yl)acetamidorskupinu a
 2-(2-/chráněná amino/-4-thiazolyl)acetamidorskupinu [tautomerní s 2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)acetamidorskupinou].

Mnohé z cefalosporanových kyselin používaných při způsobu podle vynálezu, jako výchozí látky, jsou známé sloučeniny a všechny se připravují o sobě známými způsoby. Jako literaturu lze uvést publikaci „Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biology“, vyd. Edwin H. Flynn (Academic Press, New York, 1972), viz zejména kapitoly 3, 4 a 15, a citace uvedené v těchto kapitolách a rovněž US patent č. 3 914 157 a jihoafrický patent č. 71/3229.

Přednostními nukleofilními sloučeninami síry obecného vzorce III jsou zejména ty sloučeniny, ve kterých R^{13} představuje zbytek vzorce



Výhodnými pětičlennými heteroaromatickými kruhy tohoto vzorce jsou kruhy:

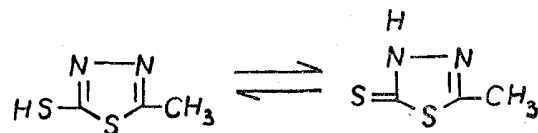
pyrrolu,
 oxazolu,
 isoxazolu,
 thiazolu,
 isothiazolu,
 pyrazolu,
 imidazolu,
 1,2,3-oxadiazolu,
 1,2,4-oxadiazolu,
 1,2,5-oxadiazolu,
 1,3,4-oxadiazolu,
 1,2,3-thiadiazolu,
 1,2,4-thiadiazolu,
 1,2,5-thiadiazolu,
 1,3,4-thiadiazolu,
 1,2,3-triazolu,
 1,2,4-triazolu,
 oxatriazolu a
 tetrazolu.

Vhodnými šestičlennými kruhy jsou kruhy:

pyridinu,
pyridazinu,
pyrimidinu,
pyrazinu,
1,2,3-triazinu,
1,2,4-triazinu,
1,3,5-triazinu,

1,2,3,4-tetrazinu a
1,2,4,5-tetrazinu.

Určité heteroarylthioly, stejně tak jako určité alkylthioly a fenylthioly obecného vzorce III ve skutečnosti existují jako thiony nebo jako tautomerní směsi thiolů a thionů. Jako příklad lze uvést 2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-thiol, který existuje ve formě tautomeru:



Reakce podle vynálezu však probíhá s uvedenými třídami nukleofilních sloučenin síry bez ohledu na to, zda je reakční složka v thiolové nebo v thionové formě. Proto do rozsahu tohoto vynálezu spadá jak provádění reakce za použití thiolů, tak thiol-thionových tautomerů shora definovaných reakčních činidel.

Heteroarylthioly mohou být nesubstituované nebo mohou být substituované jedním nebo více substituenty. Totožnost substituentů nemá obvykle rozhodující význam. Aby se dosáhlo nejlepších výsledků, měla by být každá primární nebo sekundární aminoskupina chráněna. U těch sloučenin, ve kterých heteroarylthiol obsahuje více než jednu thiolovou skupinu, má být ta thiolová skupina, která se nemá zúčastňovat reakce, chráněna. Způsoby chránění thiolů jsou dobře známé a jsou popsány například ve shora uvedeném McOmieho publikaci. Za předpokladu, že jsou takové skupiny chráněny, probíhá reakce bez ohledu na totožnost substituentu.

Přednostně je vhodné se vyhýbat příliš objemným substituentům, obvykle se dává přednost substituci, jejíž celková molekulová hmotnost nepřesahuje hodnotu asi 500. Nejobvyklejší substituované heteroaromatické kruhy jsou substituovány tak, že celková molekulová hmotnost substituentů je nižší než asi 250.

Vhodnými substituenty jsou C₁–C₄ alkyl-, C₂–C₄ alkenyl-, C₂–C₄ alkinyl-, C₅–C₆ cykloalkyl-, benzyl-, fenethylskupiny, arylskupiny, jako jsou fenylskupina a substituované fenylskupiny definované shora, halogeny, skupiny –CF₃, =O, –OH, chráněné aminomethyl- nebo C₁–C₄ alkylaminomethylskupiny, skupina –CH₂SO₃-alkalický kov, skupiny –CH₂COOH, –CH₂COO² nebo –[CH₂]₂N(CH₃)₂.

Jako reprezentativní nukleofilní sloučeniny síry obecného vzorce III lze uvést tyto látky:

Thiomočoviny:

alkylthiomočovina,
N,N'-di-n-butylthiomočovina,
N,N'-di-terc.butylthiomočovina,
N,N'-dicyklohexylthiomočovina,
N,N'-diisopropylthiomočovina,
N,N'-dimethylthiomočovina,
N-methylthiomočovina,
N,N,N',N'-tetraethylthiomočovina,
N,N,N',N'-tetramethylthiomočovina,
thiomočovina,
N-fenylthiomočovina,
N,N'-difenylthiomočovina,
N,N-dimethylthiomočovina,
Thiobenzoová kyselina,

Alkylthioly:

methanthiol,
ethanthiol,
1- nebo 2-propanthiol,
1- nebo 2-butanthiol,
2-methyl-1-propanthiol.

Benzenthiooly:

benzenthiol,
4-brom-3-methylbenzenthiol,
p-brombenzenthiol,
p-chlorbenzenthiol,
2,5-dichlorbenzenthiol,
3,4-dichlorbenzenthiol,
4-fluorbenzenthiol,
m-methoxybenzenthiol,
p-methoxybenzenthiol,
p-nitrobenzenthiol,
p-methylbenzenthiol.

Heteroarylthioly:

2-pyrrolthiol,
3-pyrazolthiol,
2-methyl-3-pyrazolthiol,
2-methyl-4-imidazolthiol,

2-imidazolthiol,
 4-oxazolthiol,
 3-isoxazolthiol,
 2-thiazolthiol,
 3-isothiazolthiol,
 1-methyl-1,2,3-triazol-5-thiol,
 1-benzyl-1,2,3-triazol-4-thiol,
 2-methyl-1,2,3-triazol-4-thiol,
 3,5-dimethyl-1,2,3-triazol-4-thiol,
 1,2,4-triazol-3-thiol,
 4-methyl-1,2,4-triazol-5-thiol,
 3-methyl-1,2,4-triazol-5-thiol,
 3,4-dimethyl-1,2,4-triazol-5-thiol,
 2-methyl-1,2,4-triazol-5-thiol,
 2-benzyl-1,2,4-triazol-5-thiol,
 4-methyl-3-(trifluormethyl)-1,2,4-triazol-5-thiol,
 3-karbamoyl-4-methyl-1,2,4-triazol-5-thiol,
 3-(karboxymethyl)-4-methyl-1,2,4-triazol-5-thiol,
 3-(ethoxykarbonylmethyl)-4-methyl-1,2,4-triazol-5-thiol,
 chráněná 3-amino-4-methyl-1,2,4-triazol-5-thiol,
 3-hydroxy-4-methyl-1,2,4-triazol-5-thiol,
 5-methyl-1,2,3-oxadiazol-4-thiol,
 1,2,4-oxadiazol-3-thiol,
 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-thiol,
 3-methyl-1,2,5-oxadiazol-4-thiol,
 2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-thiol,
 3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-thiol,
 1,3,4-thiadiazol-5-thiol,
 2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-thiol,
 2-(N-methylacetamido)-1,3,4-thiadiazol-5-thiol,
 5-tetrazolthiol,
 1-methyltetrazol-5-thiol,
 1-benzyltetrazol-5-thiol,
 1-(karboxymethyl)tetrazol-5-thiol,
 1-[(natriumoxysulfonyl)methyl]tetrazol-5-thiol,
 1-(2-dimethylaminoethyl)tetrazol-5-thiol,
 1,2,3,4-oxatriazol-5-thiol,
 2-pyridinthiol,
 2-pyridinthiol, 1-oxid,
 3-pyridazinthiol,
 2-pyrimidinthiol,
 2-pyrazinthiol,
 1,2,3-triazin-4-thiol,
 1,2,4-triazin-3-thiol,
 4,5-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-thiol,
 1,3,5-triazin-2-thiol,
 1,2,4,5-tetrazin-3-thiol,
 2-benzimidazolthiol,
 2-benzothiazolthiol,
 2-benzooxazolthiol,
 tetrazolo(1,5-b)pyridazin-6-thiol.

Většina nukleofilních sloučenin síry, používaných při způsobu podle vynálezu, jsou známé sloučeniny a všechny lze připravit známými způsoby. V souvislosti s heteroaryltioly se upozorňuje na četné svazky publikace „Heterocyclic Compounds“, kterou rediguje Robert C. Elderfield (John Wi-

ley and Sons, Inc., N. Y.), a na různé svazky, týkající se konkrétních heterocyklických systémů, které vycházejí v sérii „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“, redigované Weissbergerem a dalšími (John Wiley and Sons., N. Y.).

Při způsobu podle vynálezu má rozhodující význam, provádění reakce v organickém rozpouštědle. Totožnost rozpouštědla už však rozhodující význam nemá, poněvadž bylo prokázáno, že lze úspěšně použít velkého počtu různých organických rozpouštědel. Obecně lze jako vhodná rozpouštědla uvést rozpouštědla spadající do těchto tříd: uhlovodíky, jak alifatické, tak aromatické, alkoholy, amidy, ethery, ketony, karboxylové kyseliny, estery karboxylových kyselin, halogenované uhlovodíky, nitrosloučeniny, nitrily a thioethery. Poněvadž některé nukleofilní sloučeniny síry jsou kapalné, lze v tomto případě použít přebytku takových sloučenin rovněž jako rozpouštědel.

Rozpouštědlo má být inertní v tom smyslu, že nemá podléhat konkurenční reakci ani s jednou z reakčních složek.

Jako konkrétní rozpouštědla, která jsou vhodná pro provádění předloženého vynálezu lze uvést: pentan, cyklopentan, hexan, heptan, oktan, benzen, toluen, o-, m- nebo p-xylen, kumen, mesitylen, p-cymen, 1-penten, diethylether, butylethylether, diamylether, benzylethylether, aceton, methylethylketon, 2-butanon, 3-pentanon, methylisobutylketon, cyklohexanon, kyselinu octovou, kyselinu propionovou, kyselinu máselnou, kyselinu isomáselnou, kyselinu valerovou, methylacetát, ethylacetát, propylacetát, isopropylacetát, ethylpropionát, butylacetát, isobutylacetát, sek.butylacetát, amylacetát, isoamylacetát, ethylisovalerát, methylbenzoát, benzylacetát, methylbutyrát, diethylkarbonát, dimethylmaleát, diethyloxalát, ethylenglykoldiacetát, diethylmalonát, fluorbenzen, chlorbenzen, brombenzen, o-, m- nebo p-fluortoluen, o-, m- nebo p-chlortoluen, o-, m- nebo p-bromtoluen, 2-chlorethan, 1 nebo 2-chlorpropan, 1- nebo 2-chlorbutan, 1-chlor-2-methylpropan, 1, 2 nebo 3-chlorpentan, 1-chlornaftalen, methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, 1,1-dichlorethan, 1,2-dichlorethan, 1,1,1-trichlorethan, 1,1,2-trichlorethan, 1,1,2,2-tetrachlorethan, o-, m- nebo p-dichlorbenzen, nitromethan, nitroethan, 1- nebo 2-nitropropan, nitrobenzen, acetonitril, propionitril, butyronitril, isobutyronitril, valeronitril, benzonitril, fenylacetonitril a thiofen.

Přednostními rozpouštědly jsou tato rozpouštědla:

Uhlovodíky:

benzen,
 toluen,
 o-, m- nebo p-xylen,
 kumen,
 mesitylen.

Halogenované uhlovodíky:

chlorethan,
1- nebo 2-chlorpropan,
1- nebo 2-chlorbutan,
isobutylchlorid,
1-, 2- nebo 3-chlorpentan,
methylenchlorid,
chloroform,
1,2-dichlorethan,
tetrachlormethan,
1,1,1-trichlorethan,
1,1,2-trichlorethan,
1,1,2,2-tetrachlorethan,
fluorbenzen,
chlorbenzen,
brombenzen,
o-, m- nebo p-fluortoluen,
o-, m- nebo p-chlortoluen,
o-, m- nebo p-bromtoluen,
o-, m- nebo p-dichlorbenzen.

Kyseliny:

kyselina octová,
kyselina propionová,
kyselina másečná,
kyselina isomásečná,
kyselina valerová.

Estery:

methylacetát,
ethylenglykoldiacetát,
ethylacetát,
propylacetát,
isopropylacetát,
butylacetát,
isobutylacetát,
sek.butylacetát,
pentylacetát,
ethylpropionát,
methylbutyrát,
n-butylformiát,
propylenkarbonát,
ethylenkarbonát.

Nitrosloučeniny:

nitrobenzen,
nitromethan,
nitroethan,
nitropropan.

Nitrily:

acetonitril,
propionitril,
butyronitril,
isobutyronitril,
valeronitril,
benzonitril,
fenylacetonitril.

Ketony:

methylisobutylketon,
methylethylketon.

Obzvláště vhodnými rozpouštědly jsou acetonitril, 1,2-dichlorethan, methylenchlorid, propionitril, nitromethan, nitroethan, kyselina octová, isopropylacetát, butylacetát a methylisobutylketon.

3-(Acyloxymethyl)cefalosporin obecného vzorce II je definován jako kyselina. Má se za to, že je to kyselina, která se zúčastňuje reakce, poněvadž soli cefalosporinu obecně nejsou rozpustné v organických rozpouštědlech. Výjimkou je rozpustnost solí cefalosporinu v karboxylových kyselinách, jako rozpouštědlech, jako v kyselině octové. Reakce podle vynálezu se tedy může provádět tak, že se sůl 3-(acyloxymethyl)cefalosporinu, jako sůl s kovem rozpustí v karboxylové kyselině, jako rozpouštědle.

Bez ohledu na totožnost rozpouštědla je zapotřebí, aby se způsob podle vynálezu prováděl za v podstatě bezvodých podmínek. Reakční směs má obecně obsahovat méně než 5 % vody a přednostně méně než 1 % vody. Ještě výhodnější je, když je množství vody nižší než 0,5 %. V případě, že obchodní reakční složky a rozpouštědla nejsou dostatečně suchá, může se z nich voda odstranit známými způsoby, jako je azeotropická destilace a sušení sušidly, jako je kysličník hlinitý, silikagel, bezvodý síran vápenatý apod.

Reakce podle vynálezu probíhá v širokém rozmezí teplot. Obvykle se může pracovat při reakční teplotě 50 až 140 °C, ale lepších výsledků se obvykle dosáhne při teplotě 70 až 120 °C. Reakce se může provádět za zvýšených tlaků, ale nedosáhne se tím žádných výhod. Pro jednoduchost se proto dává přednost tlaku atmosferickému.

Množství reakčních činidel nemá rozhodující význam. Obvykle se dává přednost použití přebytku nukleofilní sloučeniny síry, jako 1,0 až 5,0 molárních ekvivalentů nukleofilní sloučeniny síry na jeden molární ekvivalent 3-(acyloxymethyl)cefalosporinové reakční složky.

Způsob podle vynálezu se obzvláště hodí pro zavádění následujících 3-heteroarylthio-skupin do cefalosporinu:

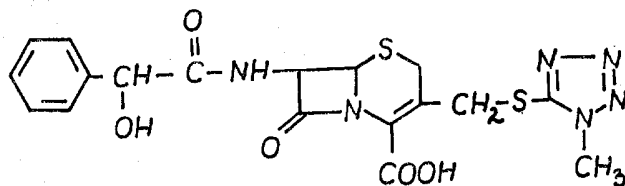
5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio-,
1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio-,
1-karboxymethyl-1H-tetrazol-5-ylthio-,
4-methyl-6-hydroxy-5-oxo-1,2,4-triazin-3-ylthio-,
1-methyl-1,3,4-triazol-2-ylthio-,
2-methyl-1,3,4-triazol-5-ylthio-,
1,2-dimethyl-1,3,4-triazol-5-ylthio-,
3-methyl-1,3,4-triazol-5-ylthio-,
2,3-dimethyl-1,3,4-triazol-5-ylthio-,
1-methyl-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol-5-ylthio-,
1-methyl-2-karboxamido-1,3,4-triazol-5-ylthio-,
1-methyl-2-karboxymethyl-1,3,4-triazol-5-ylthio-,
1-methyl-2-alkoxykarbonyl-1,3,4-triazol-5-ylthio-,

1-methyl-2-(chráněná aminomethyl)-
-1,3,4-triazol-5-ylthio-,
1-methyl-2-(chráněná amino)-
-1,3,4-triazol-5-ylthio-,
1-methyl-2-hydroxy-1,3,4-triazol-5-
-ylthio-,
1H-tetrazol-5-ylthio-,
1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-
1-(sulfomethyl)-1H-tetrazol-5-ylthio-
skupiny ve formě soli s alkalickým
kovem,

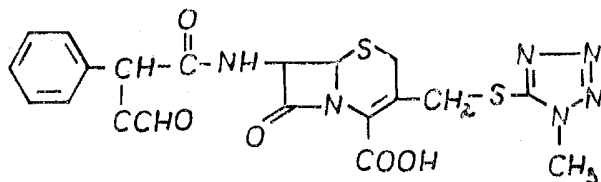
5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-,
1,3,4-thiadiazol-2-ylthio-,
3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-ylthio- a
2-(chráněná aminomethyl)-1,3,4-thia-
diazol-5-ylthioskupiny.

Z důležitých známých cefalosporinových
sloučenin obecného vzorce I, které lze při-
pravit synteticky s využitím způsobu podle
vynálezu lze uvést tyto látky:

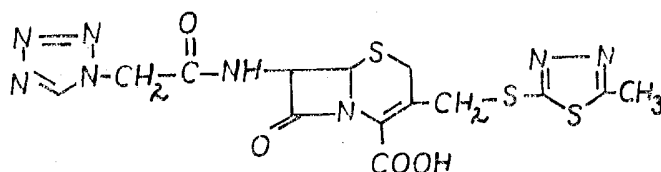
cefamandol:



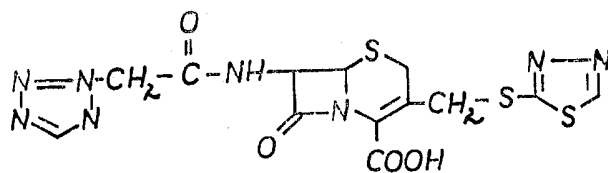
cefamandolnafát:



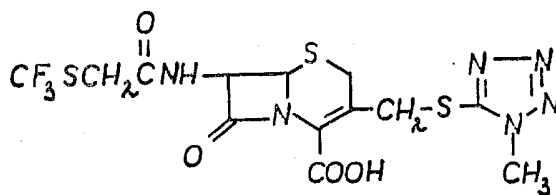
cefazolin:



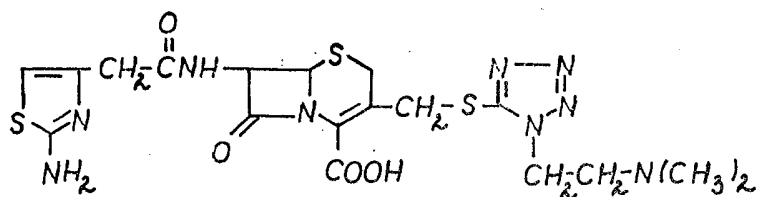
ceftezol:



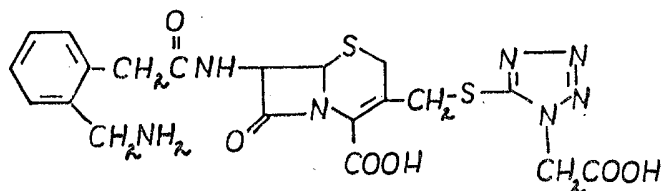
cefazaflur:



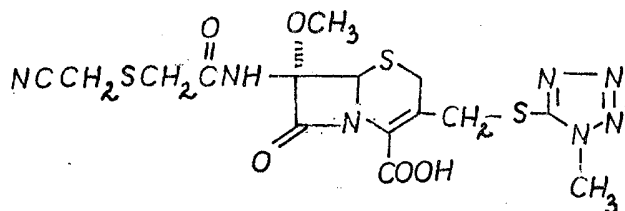
SCE-963:



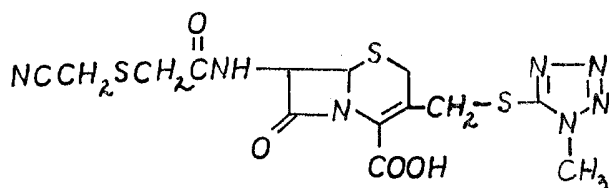
BLS-786:



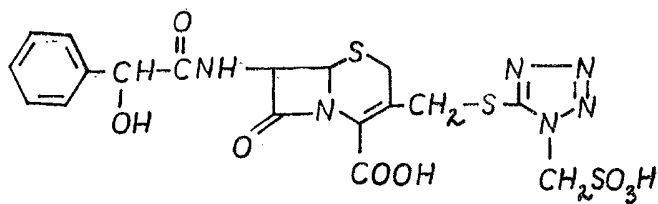
CS-1170:



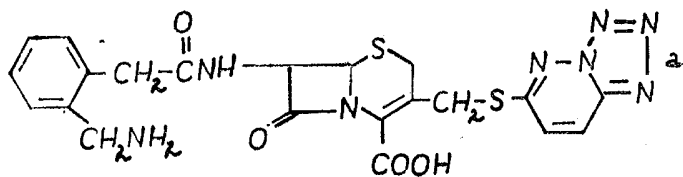
SQ-67 590:



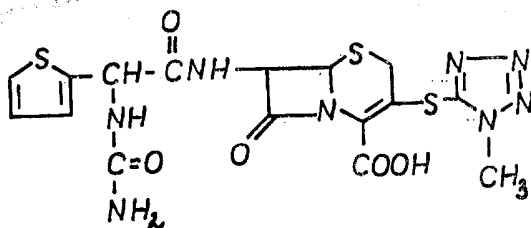
SKF-75073:



BBS-226:



SQ-14 359:



Sloučeniny podle vynálezu, jejich deriváty zbažené chránících skupin a jejich farmaceutické soli jsou užitečné při potlačování infekcí u teplokrevných savců při parentálním podávání v netoxických dávkách v rozmezí od 10 do 500 mg/kg tělesné hmotnosti. Zpracování sloučenin na lékové formy se provádí obvyklými postupy.

Následující příklady slouží k bližšímu osvětlení vynálezu. Příklady mají pouze ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny
v acetonitrilu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,2 g, 5,5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (1,0 g, 8,6 mmol) se přidají k 25 ml acetonitrilu v baňce vybavené zpětným chladičem se sušicí trubičkou obsahující bezvodý síran vápenatý (Drierite). Reakční směs se za míchání vaří pod zpětným chladičem a postup reakce se sleduje chromatografií v tenké vrstvě (TLC). Po 90 minutách varu pod zpětným chladičem ukazuje TLC, že reakční směs obsahuje asi dvě třetiny výchozí cefalosporanové kyseliny a jednu třetinu požadovaného produktu. Po 3 hodinách varu pod zpětným chladičem ukazuje TLC, že reakční směs obsahuje asi jednu třetinu výchozí cefalosporanové kyseliny a dvě třetiny produktu. Po 6 hodinách, kdy TLC ukazuje, že reakce je v podstatě skončena, se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a nechá stát přes noc. Rozpouštědlo se odstraní v rotační odparce. Jako zbytek se získá pěna, která se rozpustí v 10 ml ethanolu. Přikape se 1 ml dicyklohexylaminu v 10 ml ethanolu. Produkt se vysráží ve formě soli dicyklohexylaminu a tato sůl se po 15 minutách míchání odfiltruje. Izolovaný produkt se promyje 15 ml ethanolu a pak 2 hodiny suší za vakua při 40 °C. Získá se 2,50 g produktu (76,1 % výtěžek), teplota tání 183 až 184 °C (rozklad). Produkt se podrobí analýze NMR, IČ a TLC. Všechny tyto analýzy jsou identické s analýzami autentického vzorku produktu připraveného vytěšňovacím postupem ve vodném prostředí podle dosavadního stavu techniky.

NMR (DMSO- d_6) δ

3,52 (m, 2, 2CH₂),
3,76 (s, 2, —CH₂CONH—),
3,92 (s, 3, —CH₃ tetrazolu),
4,35 (s, 2, 3-CH₂S),
5,00 (d, 1, C₆—H, J=5 Hz),
5,55 (q, 1, C₇—H, J=5 Hz, J=9 Hz),
6,95 (d, 2, thiofenový 3- a 4-H, J=3 Hz),
7,35 (t, 1, thiofenový 5—H, J=3 Hz), a
8,75 (d, 1, —CH CONH—, J=9 Hz).

Příklad 2

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny
v acetonitrilu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (4,0 g, 10 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (5,8 g, 50 mmol) se vaří pod zpětným chladičem v 50 ml suchého acetonitrilu (zpracovaného bezvodou kyselinou ionexovou pryskyřicí se sulfonovými skupinami Amberlite 15) pod suchou atmosférou po dobu 8 3/4 hodiny. Reakce se sleduje TLC a je po 8 3/4 hodinách prakticky skončena.

Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se přidá k 125 ml ethanolu. Přidá se dicyklohexylamin (6 ml) v 75 ml ethanolu a produkt se vysráží ve formě soli dicyklohexylaminu. Sůl se odfiltruje, promyje a vysuší. Získá se 4,50 g produktu (výtěžek 71,0 %). IČ, NMR a TLC jsou identické jako analýzy vzorku připraveného vytěšňováním ve vodném prostředí. NMR je rovněž identická s NMR produktu z příkladu 1.

Příklad 3

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny
v 1,2-dichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (1,2 g, 10 mmol) ve 25 mililitrech 1,2-dichlorethanu se vaří pod zpětným chladičem v suché atmosféře celkem po dobu 5,5 hodin. Rozpouštědlo se odpaří v rotační odparce a k filtrátu se přidá 25 ml ethanolu a pak se přikape roztok 2 ml

dicyklohexylaminu ve 25 ml ethanolu. Produkt vykřystaluje ve formě dicyklohexylaminové soli. Směs se míchá 20 minut při teplotě místnosti, pak se sůl odfiltruje, promyje 25 ml ethanolu a vysuší za vakua při 40 °C. Získá se 2,34 g špinavě bílé pevné látky (výtěžek 73,8 %). IČ a NMR jsou identické jako analýzy vzorku připraveného vytěsňováním ve vodném prostředí. NMR je rovněž identická s NMR produktu z příkladu 1.

Příklad 4

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-amino-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-Formamidocefalosporanová kyselina (3,0 g, 10 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (2,4 g, 20 mmol) v 50 ml 1,2-dichlorethanu se za míchání 7 hodin vaří pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Vysráží se červená pryskyřičná pevná látka. Produkt se identifikuje odštěpením 7-formylskupiny takto:

Rozpouštědlo se odpaří v rotační odparce a zbytek se rozpustí ve 25 ml methanolu a 2,8 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Foztok se pak zředí na 50 ml vodou a hodnota pH se z 0,9 zvýší na 3,6 přikapáním triethylaminu. Světle hnědé krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a vysuší. Získá se 2,10 g produktu (výtěžek 64 %). NMR je stejná jako NMR téhož produktu připraveného vytěsňováním ve vodném prostředí.

NMR (D₂O, NaHCO₃) δ

3,65 (q, 2, 2—CH₂, J_{AB}=16,5 Hz),
4,08 (s, 3, —CH₃ na tetrazolu),
4,16 (q, 2, 3—CH₃S—, J_{AB}=12,5 Hz),
5,05 (d, 1, C₆—H, J=5 Hz) a
5,45 (d, 1, C₇—H, J=5 Hz).

Příklad 5

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v isopropylacetátu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (1,2 g, 10 mmol) ve 25 mililitrech isopropylacetátu se za míchání vaří pod zpětným chladičem (90 °C) po dobu 23 hodin.

Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti. TLC ukazuje, že v reakční směsi zbývá určité množství výchozí cefalosporanové kyseliny. Světlá krémově zbarvená pevná látka se odfiltruje, promyje isopropylacetátem a vysuší. Získá se 1,60 g produktu (výtěžek 70,8 %). NMR potvrzuje

identitu produktu a ukazuje, že obsah výchozí cefalosporanové kyseliny v reakční směsi je pod 1 %.

NMR (DMSO-d₆) δ

3,72 (s, 2, 2—CH₂),
3,80 (s, 2, —CH₂CONH—),
3,95 (s, 3, —CH₃ tetrazolu),
4,30 (s, 2, 3—CH₂S—),
5,10 (d, 1, C₆—H, J=5 Hz),
5,70 (q, 1, C₇—H, J=5 Hz, J=8 Hz),
6,92 (d, 2, thiofenový 3- a 4—H, J=3 Hz),
7,35 (t, 1, thiofenový 5—H, J=3 Hz), a
8,78 (d, 1, —CH₂CONH—, J=8 Hz).

Příklad 6

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v propionitrilu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (1,2 g, 10 mmol) se vaří pod zpětným chladičem ve 25 ml suchého propionitrilu (97 °C) až TLC ukáže úplné vymizení výchozí cefalosporanové kyseliny v reakční směsi (4,5 hodiny). Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří v rotačním odpařováku. Během odpařování se trochu roztoku ztratí v důsledku bouřlivého varu. Zbytek se rozpustí ve 35 ml teplého ethanolu a přidají se 2 ml dicyklohexylaminu v 10 ml ethanolu. Produkt se vysráží ve formě dicyklohexylaminové soli. Směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti a pak se sůl odfiltruje, promyje ethanolem a vysuší. Získá se 1,24 g produktu (39% výtěžek, nepočítaje ztrátu produktu v rotačním odpařováku). NMR produktu je identická s NMR produktu z příkladu 1.

Příklad 7

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v acetonitrilu za přítomnosti 3,5-dichlorfenyldihydrogenfosfátu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol), 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,87 g, 7,5 mmol) a 3,5-dichlorfenyldihydrogenfosfát (0,122 g, 0,5 mmol) se zahřívají přes noc ve 25 ml suchého acetonitrilu při 70 °C. Rozpouštědlo se pak odpaří v rotačním odpařováku na 8 až 10 ml. Produkt začíná krystalovat. Po půlhodinovém míchání se během 1/2 hodiny přikapává isopropylacetát (25 ml), čímž se vyvolá další krystalizace. Po další 1/2 hodině míchání se produkt odfiltruje, promyje

isopropylacetátem a vysuší. Získá se 0,98 g produktu (výtěžek 43,4 %). NMR produktu je totožná s NMR produktu z příkladu 5.

Příklad 8

Příprava 3-[[[1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v kyselině octové

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,87 g, 7,5 mmol) se přidají k ledové kyselině octové (25 ml). Reakční směs se zahřeje na 60 °C a udržuje 1 hodinu při této teplotě. TLC se zjistí jen stopy produktu. Reakční směs se zahřeje na 80 °C a udržuje při této teplotě 5 hodin. Pak se nechá směs stát přes noc, produkt se odfiltruje, promyje kyselinou octovou a vysuší. Získá se 0,71 g produktu (výtěžek 31 %). NMR produktu je identická s NMR produktu z příkladu 5.

Příklad 9

Příprava 3-[[[4,5-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v acetonitrilu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 4,5-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-thiol (1,2 g, 7,5 mmol) se přidají k 25 ml suchého acetonitrilu v reakční baňce ponořené do olejové lázně zahříváné na 84 až 85 °C. Baňka je vybavena zpětným chladičem se sušící trubičkou, obsahující bezvodý síran vápenatý (Drierite). Reakční směs se udržuje za pomalého míchání magnetickým míchadlem 16 hodin za těchto podmínek.

Produkt vykřystaluje z horkého roztoku. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přefiltruje, promyje acetonitrilem, acetone a za vakua se odpaří. Získá se 1,81 g produktu (výtěžek 72,6 %). Produkt má formu špinavě bílých krystalů o teplotě tání 161 °C (rozklad).

Během stání se z filtrátu usadí druhá frakce krystalů. Tato frakce se odfiltruje, promyje acetonitrilem a vysuší. Získá se 0,26 g produktu (výtěžek 10,5 %). Rovněž tento produkt má teplotu tání 161 °C (rozklad).

Celkový výtěžek je tedy 83,1 %.

Příklad 10

Příprava 3-[[[5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (0,87 g, 7,5 mmol)

ve 25 ml 1,2-dichlorethanu se umístí v baňce vybavené magnetickou míchací tyčinkou a zpětným chladičem se sušící trubičkou naplněnou bezvodým síranem vápenatým (Drierite). Baňka se ponoří do olejové lázně a zahřívá se na 84 až 85 °C po dobu 8 hodin a pak se na dva dny uloží v lednici.

Vykřystalovaná část produktu se odfiltruje, promyje 1,2-dichlorethanem a vysuší. (1,10 g, výtěžek 48,7 %). Tento produkt se rozpustí v acetonu a roztok se přefiltruje, aby se oddělily všechny nerozpustné látky. Pak se přikape 75 ml deionizované vody, produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 0,61 g produktu o teplotě tání > 114 °C (rozklad).

Odpařením rozpouštědla z filtrátu se získá 0,23 g směsi produktu a obou výchozích látek.

Příklad 11

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,87 g, 7,5 mmol) se přidají k 25 ml suchého nitromethanu v baňce. Baňka se ponoří do olejové lázně o teplotě 100 až 101 °C na dobu 4,5 hodiny a pak se ochladí na teplotu místnosti. TLC ukazuje, že je reakce skončena.

Rozpouštědlo se odpaří v rotačním odpařovači a zbytek se rozpustí v 75 ml teplého ethylacetátu. Roztok se přefiltruje, aby se odstranilo malé množství nerozpustných látek a pak extrahuje dvěma 25 ml dávkami 5% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Spojené extrakty se překryjí 50 ml ethylacetátu a okyseli na pH asi 1,0 70% vodnou kyselinou methansulfonovou. Ethylacetátová vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje 25 ml ethylacetátu. Ethylacetátové vrstvy se spojí, vysuší síranem sodným a zkoncentrují na 25 ml v rotačním odpařovači. Přikape se 50 ml diethyletheru, což má za následek vykřystalování produktu. Produkt se odfiltruje, promyje diethyletherem a vysuší. Výtěžek je 1,27 g (56,2 % teorie), špinavě bílých krystalů o teplotě tání 156 až 159 °C (rozklad). Identita produktu se potvrdí NMR.

Příklad 12

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v methylenchloridu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (11,9 g, 30 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (7,0 g, 60 mmol) ve 100 ml methylenchloridu (stabilizovaného cyklohexanem) se umístí do jednotlivého

autoklávu z nerezové oceli, vybaveného topným zařízením. Reakční směs se 16 hodin míchá a zahřívá na 83 až 86 °C, čímž se tlak upraví na 289 kPa. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti. TLC ukazuje, že konverze na výsledný produkt proběhla a že jsou ve směsi přítomny pouze stopy výchozí cefalosporanové kyseliny. Reakční směs se nechá stát při teplotě místnosti. Produkt vykristaluje a směs se zkoncentruje na 200 ml. Krystaly se odfiltrují a promyjí methylenchloridem. Získá se 7,37 g (výtěžek 54,3 %) bílých krystalů o teplotě tání 163,5 až 164 °C (rozklad).

Druhý podíl světla hnědých krystalů se získá tak, že se filtrát zředí 100 ml diethyletheru, přefiltruje, produkt se promyje diethyletherem a vysuší. Získá se 1,40 g (10,3 procenta teorie) produktu.

Třetí podíl se získá zředěním filtrátu isopropylacetátem. Získá se 1,18 g produktu (8,7 % teorie).

Celkový výtěžek je tedy 73,3 %.

Příklad 13

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve fluorbenzenu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5,04 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (1,2 g, 10 mmol) v 75 ml fluorbenzenu (teplota varu 85,1 °C) se smísí v nádobě vybavené zpětným chladičem se sušicí trubičkou obsahující bezvodý síran vápenatý prodáváný pod ochrannou známkou Drierite. Směs se vaří pod zpětným chladičem a postup reakce se sleduje TLC ve směsi ethylacetát/kyselina octová 7 : 1. Reakce, která je až do konce heterogenní, je skončena po 72 hodinách.

Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přefiltruje, aby se oddělil vysrážený produkt. Produkt se promyje fluorbenzenem a 4 hodiny suší za vakua při 40 °C. Získá se 2,13 g produktu (93,4 %) ve formě špinavě bílých krystalů o teplotě tání 161 až 162 °C (rozklad). Totožnost produktu se potvrdí NMR.

Příklad 14

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v thiofenu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,87 g, 7,5 mmol) ve 25 ml thiofenu se 7 hodin vaří pod zpětným chladičem a během této doby produkt vykristaluje. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, 30 minut míchá k dokončení krystalizace a pak přefiltruje. Oddělený pro-

dukt se promyje 0,5 ml thiofenu a pak se 2 hodiny suší za vakua. Výtěžek je 1,82 g (80,2 % teorie) bílých krystalů o teplotě tání 162 až 163 °C (rozklad). TLC ukazuje, že filtrát ještě obsahuje další podíl produktu.

Příklad 15

Příprava 3-[[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl]-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v acetonitrilu

7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanová kyselina (0,76 g, 2 mmol) a 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (0,33 g, 2,5 mmol) v 10 ml chemicky čistého acetonitrilu se 2 hodiny a 40 minut vaří pod zpětným chladičem. Produkt vykristaluje. Reakční směs se ochladí v ledové lázni, produkt se odfiltruje, promyje 3 ml acetonitrilu a za vakua vysuší při 40 °C. Výtěžek je 0,61 g (67 % teorie). Totožnost produktu se potvrdí NMR.

NMR δ

- 2,68 (s, 3, —CH₃ tetrazolu),
- 3,72 (s, 2, 2-CH₂),
- 4,40 (q, 2, 3-CH₂S—, J_{AB}=13 Hz),
- 5,12 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),
- 5,38 (s, 2, —CH₂CONH—),
- 5,72 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz),
- 9,00 (s, 1, tetrazolový 5-H) a
- 9,17 (d, 1, —CH₂CONH—).

Příklad 16

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-formyloxy-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-Formyloxy-2-fenylacetamido]cefalosporanová kyselina (2,17 g, 5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,87 g, 7,5 mmol) se přidají k 25 ml 1,2-dichlorethanu a výsledná reakční směs se 6 hodin vaří pod zpětným chladičem. Po 3 a 6 hodinách se odeberou vzorky pro TLC. Reakční směs se zahřívá další hodinu a pak se nechá přes noc zchladnout.

Rozpouštědlo se odpaří a ke zbytku se přidá diethylether. Tím se zbytek nejprve změní na pryskyřici a pak ztuhne. Produkt se odfiltruje, promyje diethyletherem a vysuší. Výtěžek 1,90 g (77,0 % teorie).

NMR (DMSO-d₆) δ

- 3,52 (s, 2, 2-CH₂),
- 3,88 (s, 3, —CH₃ tetrazolu),
- 4,10 (s, 2, 3-CH₂S—),
- 4,92 (d, 1, C₆-H),
- 5,62 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz),
- 6,06 (s, 1, —CHCONH—),

7,26 (s, 5, fenylový H) a
8,28 (s, 1, —OCH₃).



Příklad 17

Příprava 3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-7-[5-karboxy-5-(2,4-dichlorbenzamido)valeramido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v (A) acetonitrilu a (B) 1,2-dichlorethanu

(A) 7-[5-karboxy-5-(2,4-dichlorbenzamido)valeramido]cefalosporanová kyselina (2,9 g, 5 mmol), 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (1,2 g, 10 mmol) a 50 ml acetonitrilu se spolu 18 hodin vaří pod zpětným chladičem. TLC ukazuje, že reakce proběhla a je přibližně na 90 % skončena. Reakční směs se odpaří a zbytek se suspenduje v ethylacetátu a odfiltruje. Získá se 1,51 g (48,3 % teorie) produktu.

(B) 7-[5-karboxy-5-(2,4-dichlorbenzamido)valeramido]cefalosporanové kyseliny (2,9 g, 5 mmol), 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiolu (1,2 gramu, 10 mmol) a 50 ml 1,2-dichlorethanu se spolu 5,5 hodiny vaří pod zpětným chladičem. TLC ukazuje, že reakce proběhla do asi 90% konverze.

Rozpouštědlo se dekantuje z reakční směsi a jako zbytek se získá pevná látka charakteru plastické hmoty. Tento zbytek se za varu pod zpětným chladičem trituruje s etherem. Produkt se odfiltruje a získá se 2,83 g (89,3 % teorie) světle hnědých krystalů. NMR potvrzuje totožnost produktu a ukazuje, že produkt obsahuje ether.

NMR (DMSO-d₆) δ

1,78 a 2,26 (vždy m, adipoylový postranní řetězec),
3,66 (m, 2, 2-CH₂),
3,95 (s, 3, —CH₃ tetrazol),
4,30 (m, 2, 3-CH₂S—),
5,08 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),
5,68 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz),
7,50 a 7,62 (vždy s, 2,4-dichlorfenyl) a
9,00 (m, 2, dvě-CONH).

Příklad 18

Příprava 3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (0,99 g, 2,5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,58 g, 5 mmol) se přidají k 12,5 ml 1,2-dichlorethanu a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem. Z refluxu se odstraňuje kyselina octová, vzniklá jako vedlejší produkt, tím, že se 1,2-dichlorethanový reflux vrací přes kyslíčnick vápenatý.

Po 5,75 hodiny varu pod zpětným chladičem se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a přefiltruje. Peříčkovité jehličky se promyjí 10 ml 1,2-dichlorethanu a vysuší. Výtěžek je 0,77 g (68,1 %).

Odpařením filtrátu se získá dalších 0,04 g produktu (výtěžek 3,5 %).

Totožnost produktu se potvrdí TLC a v případě hlavního produktu NMR. NMR je identická s NMR produktu z příkladu 5.

Příklad 19

Příprava 3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v acetonitrilu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (2,64 g, 20 mmol) ve 25 ml acetonitrilu se vaří přes noc pod zpětným chladičem při 79 °C. TLC ukazuje, že reakční směs obsahuje jen stopy výchozí cefalosporanové kyseliny. Reakční směs se přefiltruje, aby se odstranil olejovitý zbytek a rozpouštědlo z filtrátu se odpaří v rotačním odpařováku. Zbytek se vykrystaluje ze směsi 1 : 1 acetonitril : isopropylacetát, krystaly se odfiltrují, promyjí a za vakua vysuší. Výtěžek 1,59 g (33,9 % teorie), teplota tání 166 °C. Totožnost produktu se potvrdí IČ, UV, NMR, MS a elementární analýzou.

NMR (DMSO-d₆) δ

2,68 (s, 3, —CH₃ tetrazolu),
3,68 (s, 2, 2-CH₂),
3,76 (s, 2, —CH₂CONH—),
4,38 (q, 2, 3-CH₂S—, J=13 Hz),
5,10 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),
5,70 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz),
6,92 (d, 2, thiofenové 3- a 4-H),
7,37 (t, 1, thiofenový 5-H) a
9,10 (d, 1, —CH₂CONH, J=9 Hz).

Příklad 20

Příprava 3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,1,2-trichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (1,2 g, 10 mmol) se přidají k 25 ml 1,1,2-trichlorethanu a směs se zahřívá na 100 až 101 °C. Reakce se sleduje TLC. Po 4 hodinách míchání při 100 až 101 °C ukazuje TLC, že reakční směs již neobsahuje výchozí cefalosporanovou kyselinu. Reakční směs se za míchání ochladí na teplotu místnosti, naočkuje se a pak se míchá přes noc. Produkt vykrystaluje. Rozpouštědlo se odfiltruje a přidá se 25 ml 1,2-dichlorethanu. Rozpouštědlo se opět odfiltruje, produkt se promyje a za vakua vysuší.

Získá se 0,98 g 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny o teplotě tání 158 °C (rozklad) (43,4 % teorie).

Příklad 21

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v (A) methylethylketonu a (B) 1,1,2-trichlorethanu

(A) 7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (1,2 g, 10 mmol) se přidají k 25 ml methylethylketonu a směs se 48 hodin vaří pod zpětným chladičem. TLC ukazuje, že v reakční směsi zůstaly jen stopy výchozí cefalosporanové kyseliny. Reakční směs se promyje směsí 2,5 g hydrogenuhlčitanu sodného v 50 ml vody. Vodná vrstva se přečistí 1 g aktivního uhlí a přidá se 50 ml ethylacetátu. Hodnota pH se sníží na pH 1,6 přidávkem 4 ml methansulfonové kyseliny v 30 ml vody. Ethylacetátová vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří v rotačním odpařováku na olej.

Produkt se vykrystaluje tím, že se ke směsi přikape 50 ml etheru. Pak se produkt odfiltruje, promyje a za vakua vysuší. Výtěžek je 0,94 g (41,6 % teorie). NMR je identická s NMR produktu z příkladu 5.

(B) Reakce se opakuje za použití stejných výchozích látek ve stejných množstvích, jako v odstavci (A) pouze s tím rozdílem, že se jako rozpouštědla použije 50 ml 1,1,2-trichlorethylenu. Reakční směs se 16 hodin vaří pod zpětným chladičem a v této době TLC ukazuje, že reakční směs již neobsahuje žádnou výchozí cefalosporanovou kyselinu. Produkt se oddělí tak jako při postupu (A). Výtěžek je 0,47 g (20,8 % teorie), NMR je totožná s NMR produktu z příkladu 5.

Příklad 22

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-(2-fenylacetamido)-7-methoxy-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-(Fenylacetamido)-7-methoxycefalosporanová kyselina (210 mg, 0,5 mmol), 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (87 mg, 0,75 mmol) a 15 ml 1,2-dichlorethanu se smísí a 6 hodin vaří pod zpětným chladičem. TLC ukazuje, že ve směsi jsou obsaženy jen stopy výchozí cefalosporanové kyseliny. K reakční směsi se přidá další 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (29 mg, 0,25 mmol) a směs se další 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem. TLC neukazuje žádnou významnou změnu.

Reakční směs se 4× promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, hydrogenuhlčitanová vrstva se promyje 3×

ethylacetátem, přidá se čerstvé množství ethylacetátu, směs se ochladí na 0 °C a její pH se nastaví 20% kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 2,2. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se promyje ethylacetátem. Acetátové vrstvy se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Jako zbytek se získá bledě zelená pěna. Výtěžek je 199 gramů (83,6 % teorie). Totožnost produktu se potvrdí TLC a NMR.

NMR (CDCl₃ + 1d aceton-d₆) δ
 3,45 (s, 3, —OCH₃),
 3,55 (s, 2, 2-CH₂),
 3,75 (s, 2, ∅ CH₂CO—),
 3,9 (s, 3, CH₃ na tetrazolu),
 4,4 (s, 2, 3-CH₂S—),
 5,15 (s, 1, C₆-H),
 7,35 (s, 5, O),
 8,0 (s, 1, —CH₂CONH—) a
 ~ 11,2 (s, 1, J=0 Hz, —COOH).

Příklad 23

Příprava 3-[[2-benzothiazolyl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (1,0 g, 2,5 mmol) a 2-merkaptobenzothiazol (0,625 g, 3,75 mmol) se umístí v baňce, vzduch se odstraní proudem dusíku, přidá se 25 ml 1,2-dichlorethanu, reakční směs se zahřeje k varu a za míchání se 24 hodin vaří pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs ochladí a přefiltruje. Získá se produkt ve formě špinavě bílé látky ve výtěžku 1,1 g (88 % teorie) o teplotě tání 190,5 až 191 °C (rozklad). Produkt se přes noc suší za vakua při 40 °C a pak se podrobí analýzám. Totožnost produktu potvrzuje NMR, UV, hmotová spektroskopie, IČ a elementární analýza.

NMR (DMSO-d₆) δ
 3,74 (s, 2, 2-CH₂),
 3,80 (s, 2, —CH₂CONH—),
 4,58 (q, 2, 3-CH₂S—, J=13 Hz),
 5,14 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),
 5,73 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=8 Hz),
 6,96, 7,43 a 7,96 (každý m, fenylový a thienylový kruh),
 9,10 (d, 1, —CH₂CONH—, J=8 Hz).

Příklad 24

Příprava 3-[[5-/N-methylacetamido/-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalospora-

nová kyselina [2,0 g, 5 mmol] a 5-(N-methylacetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-thiol [1,42 gramu, 7,5 mmol] se přidají k 50 ml 1,2-dichlorethanu a reakční směs se 10 hodin vaří pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs ochladí, přefiltruje, promyje 1,2-dichlorethanem a za vakua vysuší. Získá se 2,06 g [78,3 %] produktu o teplotě tání 178 až 179 °C. Totožnost produktu se potvrdí IČ, UV, NMR, hmotovou spektroskopií a elementární analýzou.

NMR (DMSO- d_6) δ

- 2,42 (s, 3, $-\text{COCH}_3$),
3,74 (m, 7, 2- CH_2 , $-\text{CH}_3$ tetrazolu
a $-\text{CH}_2\text{CONH}-$),
4,35 (q, 2, 3- CH_2 , $J=13$ Hz),
5,10 (d, 1, $\text{C}_6\text{-H}$, $J=5$ Hz),
5,70 (q, 1, $\text{C}_7\text{-H}$, $J=5$ Hz, $J=9$ Hz),
6,96 a 7,36 (každý m, 3, thiofenový H) a
9,10 (d, 1, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $J=9$ Hz).

Příklad 25

Příprava 3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-7-[N-(terc.butoxykarbonyl)-2-fenylglycylamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

1,2-Dichlorethanu (45 ml) se vaří pod zpětným chladičem, aby se odstranily azeotropy voda-rozpouštědlo a pak se oddestiluje na zbytek 30 ml, který se ochladí. Přidá se 7-[N-(terc.butoxykarbonyl)-2-fenylglycylamido]cefalosporanová kyselina (253 mg, 0,5 mmol) a roztok se dále destiluje až k získání 15 ml zbytku, která se opět ochladí. Přidá se 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (87 mg, 0,75 mmol) a reakční směs se pod dusíkem vaří pod zpětným chladičem. Postup reakce se sleduje TLC. Po 16 hodinách TLC ukazuje, že v reakční směsi jsou již jen stopy výchozí látky.

Reakční směs se čtyřikrát promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, hydrogenuhličitanové vrstvy se spojí a promyjí dvakrát ethylacetátem. K promytým hydrogenuhličitanovým vrstvám se přidá čerstvý ethylacetát, roztok se ochladí na 0 °C a jeho pH se upraví 20% kyselinou chlorovodíkovou na 2,4. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se promyje ethylacetátem.

Ethylacetátové vrstvy se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Získá se bílá pěna v množství 224 mg (80% výtěžek). Totožnost produktu se potvrdí TLC a NMR. NMR ukazuje jen malé množství (≤ 10 %) výchozí cefalosporanové kyseliny v reakční směsi.

Produkt se suspenduje v 10 ml diethyletheru a trituruje se po dobu 1 hodiny. Ether se dekantuje, přidá se 10 ml čerstvého diethyletheru a směs se 1 hodinu trituruje.

Ether se dekantuje a zbytek se odpaří do sucha. Získá se produkt ve formě bílého prášku. Totožnost produktu se potvrdí TLC a NMR.

NMR (CDCl_3) δ

- 1,45 (s, 9, $-\text{COO}$ terc. C_4H_9),
3,6 (s, 2, 2- CH_2),
3,95 (s, 3, CH_3 na tetrazolu),
4,3 (s, 2, 3- $\text{CH}_2\text{S}-$),
4,9 (d, 1, $J=6$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$),
5,4 (d, 1, $J=8$ Hz, $\text{OCH}-$),
5,75 q, 1, $J=4$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$),
6,2 (d, 1, $J=8$ Hz, $\text{OCH}-$),

NH

- 7,4 (s, 5, O),
7,65 (d, 1, $J=8$ Hz, $-\text{CONH}$) a
 $\sim 9,3$ (s, 1, COOH).

Příklad 26

Příprava 3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-7-[N-(terc.butoxykarbonyl)-2-(p-hydroxyfenyl)glycylamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

1,2-Dichlorethan (45 ml) se vaří pod zpětným chladičem s oddělovačem vody a oddestiluje se 16 ml rozpouštědla. Zbývajících 30 ml se ochladí. Přidá se 7-[N-(terc.butoxykarbonyl)-2-(p-hydroxyfenyl)glycylamido]cefalosporanová kyselina (260,5 mg, 0,5 mmol), roztok se dále destiluje až do zbytku 15 ml a tento zbytek se opět ochladí. Přidá se 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (87 mg, 0,75 mmol) a reakční směs se zahřívá na 65 až 70 °C. Postup reakce se sleduje TLC. Po 3 hodinách ukazuje TLC, že reakční směs již téměř neobsahuje žádnou výchozí látku a na konci 4. hodiny se reakční směs zpracuje.

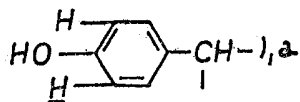
Zpracování reakční směsi a čištění produktu se provádí v podstatě stejně jako v předcházejícím příkladě. Získá se 189 mg surového produktu (65,5 % teorie) a 46 mg přečištěného produktu (asi 16 % teorie).

NMR ($\text{CDCl}_3 + 3d$ aceton- d_6) δ

- 1,45 (s, 9, $-\text{COO}$ terc. C_4H_9),
3,35 (s, 2, 2- CH_2),
3,85 (s, 3, CH_3 na tetrazolu),
4,3 (s, 2, 3- $\text{CH}_2\text{S}-$),
4,9 (d, 1, $J=6$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$),
5,3 (q, 1, $J=3$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$),
5,4 (s, 1, $\text{HO}-\text{OCH}-$),
5,75 (d, 1, $J=6$ Hz, $\text{HO}-\text{OCH}-$),

NH

- 6,4 (s, 1, COOH),
6,8 (d, 2, $J=8$ Hz,



Příklad 27

Příprava 3-[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-7-{2-fenoxyacetamido}-3-cefem-4-karboxylové kyseliny
v 1,2-dichlorethanu

Reakční směs se zpracuje v podstatě stejným způsobem jako ve dvou předcházejících příkladech. TLC konečného produktu je identická s TLC autentického vzorku produktu vyrobeného způsoby podle dosavadního stavu techniky.

NMR [CDCl₃] δ
 3,65 [s, 2, 2-CH₂],
 3,9 [s, 3, CH₃ tetrazolu],
 4,35 [s, 2, 3-CH₂S—],
 4,65 [s, 2, OCH₂—],
 5,1 [d, 1, J=4 Hz, C₆-H],
 5,9 [q, 1, J=4 Hz, C₇-H],
 7,1 [m, 5, O—],
 7,6 [d, 1, J=10 Hz, —CONH—] a
 ~9 [s, 1, —COOH].

Příklady 28 až 31

Příprava 3-[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve fluorbenzenu

3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cephem-4-karboxylová kyselina se připraví čtyřmi různými reakcemi, z nichž každá používá odlišné výchozí cefalosporanové kyseliny:

příklad 28:

3-[propionyloxymethyl]-7-[2-(2-thienyl)-

acetamido]-3-cefem-4-karboxylové
kyseliny (41 mg, 0,1 mmol),

příklad 29:

3-[2-methylpropionyloxymethyl]-7-
-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-
-4-karboxylové kyseliny (42 mg, 0,1 mmol),

příklad 30:

3-(n-butyryloxymethyl)-7-[2-(2-thienyl)-
acetamido]-3-cefem-4-karboxylové
kyseliny (42 mg, 0,1 mmol),

příklad 31:

3-[cyklobutylkarbonyloxymethyl]-7-
-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-
-4-karboxylové kyseliny (43 mg, 0,1 mmol).

V každém případě se sloučenina suspenduje v 10 ml fluorbenzenu (vysušeného aluminosilikátovým sušidlem molekulárním sítem 4-A Linde). Přidá se 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol [při každé reakci 18 mg, 0,15 mmol] a reakční směs se asi 24 hodin vaří pod zpětným chladičem. Při každém z postupů se produkt vysráží, odfiltruje a vysuší. TLC produktu ve směsi ethylacetát/kyselina octová ukazuje, že je vytěsnění kvantitativní. NMR každého produktu je shodné s autentickým vzorkem produktu připraveným vytěsňováním ve vodném prostředí.

Příklad 32

Příprava 3-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)thio]methyl-7-[2-(2-thienyl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,1,2-trichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]-cefalosporanová kyselina (396 mg, 1 mmol) se suspenduje v 40 ml 1,1,2-trichlorethanu a přidá se 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-thiol (116 mg, 1 mmol). Reakční směs se zahřívá na 113 °C na olejové lázni po dobu 3 hodin, pak se nechá přes noc zchladnout a odpaří se na olejovitý zbytek. Přidá se ethylacetát a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Ethylacetátový podíl se znovu propláchne nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodné podíly se spojí a extrahují znovu ethylacetátem. Vodná vrstva se převrství čerstvým ethylacetátem, ochladí se v ledové lázni a pH se nastaví 20% kyselinou chlorovodíkovou na 2,5. Oddělí se vrstvy a vodná vrstva se znovu extrahuje. Ethylacetátová vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Ke zbytku se přidá 1,1,2-trichlorethan, přičemž produkt ztuhne. Výtěžek je 220 mg (48 % teorie). Totožnost produktu se potvrdí NMR, IČ, UV a bioautogramem.

NMR (DMSO-d₆) δ

2,35 (s, 3, CH₃ na oxadiazolu),

- 3,7 (q, 2, $J=18$ Hz, $2-\text{CH}_2$),
 3,8 (s, 2, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$),
 4,4 (q, 2, $J=14$ Hz, $3-\text{CH}_2\text{S}-$),
 5,1 (d, 1, $J=5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$),
 5,6 (q, 1, $J=4$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$),
 6,9, 7,3 (t, d, 3, thiofenový H) a
 9,1 (d, 1, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$).

Příklad 33

Příprava 3-[(1H-1,3,4-triazol-5-yl)thio]methyl-7-[2-(2-thienyl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,1,2-trichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (396 mg, 1 mmol) se suspenduje v 30 ml 1,1,2-trichlorethanu a přidá se 1H-1,3,4-triazol-5-thiol (100 mg, 1 mmol). Reakční směs se zahřívá na 105 °C. Během 30 minut se vysráží produkt. V zahřívání na 100 °C se pokračuje asi 6 hodin a pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti. Produkt se odfiltruje a promyje 1,1,2-trichlorethanem 380 mg (87% výtěžek). Totožnost produktu se potvrdí IČ, NMR, UV a bioautogramem. Bioautogram rovněž ukazuje přítomnost výchozí cefalosporanové kyseliny. Vysokotlaká chromatografie v kapalně fázi ukazuje, že tato výchozí kyselina je v reakční směsi v množství 5,8 %.

NMR (DMSO- d_6) δ

- 3,7 (s, 2, $2-\text{CH}_2$),
 3,8 (s, 2, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$),
 4,2 (q, 2, $J=5$ Hz, $3-\text{CH}_2\text{S}-$),
 5,1 (d, 1, $J=5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$),
 5,7 (q, 1, $J=4$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$),
 7,0, 7,4 (t, d, 3, thiofenový H),

8,45 (s, 3, triazolový NH) a

9,13 (d, 1, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$).

Příklad 34

Příprava 3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl-7-[2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina v chloroformu

7-[2-Fenylacetamido]cefalosporanová kyselina (195 mg, 0,5 mmol) se suspenduje v 75 ml chloroformu a přidá se 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (75 mg, 0,65 mmol). Reakční směs se zahřívá na 80 až 85 °C v olejové lázni po dobu 3 hodin a oddestiluje se 60 ml destilátu. TLC ukazuje velmi malé množství produktu v této době. Přidá se 20 ml 1,2-dichlorethanu a směs se zahřívá přes noc. TLC reakční směsi následující ráno ukazuje malé množství výchozí cefalosporanové kyseliny. Po celkové době reakce

26 hodin se reakční směs ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se zpracuje a produkt se přečistí v podstatě stejnými postupy, jako v příkladě 32. Získá se 80 mg přečištěné látky (35% výtěžek). Totožnost produktu se potvrdí NMR, IČ, UV a bioautogramem.

NMR (DMSO- d_6) δ

- 3,6 (s, 2, $2-\text{CH}_2$),
 3,7 (s, 2, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$),
 4,0 (s, 3, CH_3 na tetrazolu),
 4,3 (s, 2, $3-\text{CH}_2\text{S}-$),
 5,1 (d, 1, $J=5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$),
 5,7 (q, 1, $J=4$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$),
 7,3 (s, 5, O) a
 9,13 (s, 1, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$).

Příklad 35

Příprava 3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl-7-acetamido-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-acetamidocefalosporanová kyselina (314 mg, 1 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (98 mg, 0,65 mmol) se smísí v 70 ml 1,2-dichlorethanu, 50 ml rozpouštědla se oddestiluje a reakční směs se pak asi 24 hodin vaří pod zpětným chladičem.

Reakční směs se zpracuje v podstatě způsobu uvedenými v příkladě 32. Získá se 120 mg produktu (výtěžek 32 %). Identita produktu se potvrdí NMR, IČ, UV a bioautogramem.

NMR (DMSO- d_6) δ

- 1,97 (s, 3, $\text{CH}_3\text{CONH}-$),
 3,7 (s, 2, $2-\text{CH}_2$),
 4,0 (s, 3, CH_3 na tetrazolu),
 4,35 (s, 2, $3-\text{CH}_2\text{S}-$),
 5,1 (d, 1, $J=5$ Hz, C_6H),
 5,7 (q, 1, $J=4$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$) a
 8,8 (d, 1, $J=8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$).

Příklad 36

Příprava 3-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)thio]methyl-7-[2-(2-thienyl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (200 mg, 0,5 mmol) a 3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-thiol (85 mg, 0,65 mmol) se smísí v 50 ml 1,2-dichlorethanu a směs se zahřívá na 95 °C v olejové lázni. Lázeň se zahřívá na 90 °C po dobu 19 hodin. Pak se reakční směs vyjme z lázně a chladí se 1 den v lednici. Přidají se 3 objemy ethylacetátu a směs se promyje 2 × 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Spojené vodné vrstvy se extrahují ethyl-

acetátem, pak se převrství čerstvým ethylacetátem a ochladí v ledové lázni. Hodnota pH se nastaví na 2,0. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se znovu extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Získá se 252 mg pěny. Pěna se překrystaluje ze směsi aceton/diethylether. Získá se 153 mg produktu (65% výtěžek). Identita produktu se potvrdí NMR, UV, IČ a bioautogramem.

NMR (DMSO- d_6) δ
 3,7 (s, 2, 2-CH₂),
 3,8 (s, 2, —CH₂CONH),
 4,5 (q, 2, J=15 Hz, 3-CH₂S—),
 5,1 (d, 1, J=5 Hz, C₆-H),
 5,7 (q, 1, J=4 Hz, C₇-H),
 6,96, 7,38 (t, d, 3, thiofenový H) a
 9,13 (d, 1, J=8 Hz, —CH₂CONH).

Příklad 37

Příprava 3-[(2-pyrimidinyl)thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v acetonitrilu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 2-merkaptopyrimidin (0,62 g, 5,5 mmol) se smísí ve 25 ml suchého acetonitrilu a směs se za míchání vaří přes noc pod zpětným chladičem (16 hodin). TLC ukazuje úplnou konverzi na produkt. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a produkt se odfiltruje. Pak se produkt promyje 50 ml acetonitrilu a za vakua suší 4 hodiny při 50 °C. Získá se 1,86 gramu špinavě bílých krystalů (83% výtěžek), teplota tání 217 °C (rozklad). NMR v DMSO- d_6 neukazuje žádnou výchozí látku. Totožnost produktu se potvrdí IČ, UV a NMR.

NMR (DMSO- d_6) δ

3,55 (q, 2, 2-CH₂, J=18 Hz),
 3,74 (s, 2, —CH₂CONH),
 4,28 (q, 2, 3-CH₂S—, J=13 Hz),
 5,00 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),
 5,64 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz),
 7,08 (m) a
 8,52 (d), (6, thiofenový a pyrimidinový H) a
 9,00 (d, 1, —CH₂CONH—, J=9 Hz).

Příklad 38

Příprava 3-[(2-pyrimidinyl)thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v kyselině octové

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalospora-

nová kyselina (2,0 g, 5 mmol), 2-merkaptopyrimidin (0,6 g, 5,4 mmol) a octan sodný (0,41 g, 5 mmol) ve 25 ml ledové kyseliny octové se zahřívá na 85 °C po dobu 4 hodin. V průběhu reakce produkt vykristaluje. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, produkt se odfiltruje, promyje kyselinou octovou a vysuší. Získá se 1,58 g (70,5% výtěžek) bílých krystalů o teplotě tání 218 °C (rozklad). Identita produktu se potvrdí IČ, UV, NMR a elementární analýzou. NMR je identická s NMR produktu z příkladu 37.

Příklad 39

Příprava 3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-cefalosporanové kyseliny v kyselině octové

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol), 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,81 g, 7 mmol) a octan sodný (0,41 g, 5 mmol) ve 25 ml ledové kyseliny octové se zahřívá na 75 až 77 °C po dobu 8 hodin. Každou hodinu se provede TLC a na konci 8. hodiny ukazuje TLC, že reakce je skončena. Reakční směs se ochladí na 40 až 45 °C a kyselina octová se odstraní za vakua. Ke zbytku se pak přidá 50 ml ethylacetátu a 50 ml vody. Vodná vrstva se okyslí na pH 1,5 1N kyselinou sírovou. Ethylacetátová vrstva se oddělí, vysuší bezvodým síranem sodným a ethylacetát se odstraní v rotační odparce. Zbytek, kterým je olej o nízké hustotě se znovu rozpustí v 50 ml ethanolu a přidá se roztok 2 ml dicyklohexylaminu (10,2 mmol) v 10 mililitrech ethanolu. Produkt se téměř okamžitě vysráží ve formě dicyklohexylaminové soli. Směs se míchá dalších 15 minut, pak se produkt odfiltruje, promyje ethanolem a vysuší. Získá se 1,2 g produktu (37,8 % teorie) o teplotě tání 185 až 186 °C. IČ, NMR a UV je stejné jako analýzy dříve připravených vzorků stejného produktu.

Příklad 40

Příprava 3-[(1-benzyl-1H-tetrazol-5-yl)-thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 1-benzyl-1H-tetrazol-5-thiol (1,44 g, 7,5 mmol) se přidají k 25 ml 1,2-dichlorethanu. Reakční směs se zahřeje na 85 °C v olejové lázni a udržuje se přes noc za míchání při této teplotě. TLC ukazuje, že v reakční směsi není žádná výchozí cefalosporanová kyselina. Rozpouštědlo se odpaří v rotačním odpařovači a jako zbytek se získá pěna. K této pěně se přidá 25 ml methanolu a směs se zahřívá na parní lázni, až se vzorek rozpustí. Rozpouštědlo se odpaří v rotační odparce a produkt vykristaluje. Směs se míchá

15 minut, pak se produkt odfiltruje, promyje methanolem a za vakua vysuší. Získá se 1,6 g produktu (60,6 % teorie), teplota tání 171 až 171,5 °C.

Příklad 41

Příprava 3-amidinothiometyl-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v acetonitrilu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (3,12 g, 8 mmol) a thiomochovina (912 mg, 12 mmol) v 15 ml acetonitrilu (který byl předsušen aluminosilikátovým sušidlem, prodáváným pod označením molekulové síto 4-A Linde) se zahřívá na 87 °C za míchání po dobu 24 hodin. V průběhu první hodiny se začne v reakční směsi tvořit sraženina.

Na konci 24 hodin se produkt odfiltruje z horké reakční směsi a vysuší. Získá se 2,5 g (76 % teorie) produktu, jehož elementární analýza je

vypočteno:

43,68 % C, 3,91 % H, 13,58 % N,

nalezeno:

43,50 % C, 4,03 % H, 13,29 % N.

NMR potvrzuje totožnost produktu.

Příklad 42

Příprava 3-benzoylthiomethyl-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v isopropylacetátu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (1,0 g, 2,5 mmol) a thiobenzoylová kyselina (510 mg, 3,7 mmol) se suspendují ve 20 ml bezvodého isopropylacetátu a suspenze se 31 hodin vaří pod zpětným chladičem. Za tuto dobu přejdou všechny reakční složky do roztoku. Rozpouštědlo se za vakua odpaří a získá se zbytek složený podle TLC ze směsi 60 % produktu a 40 % nezureagované výchozí látky.

Preparativní chromatografií na silné vrstvě na silikagelových deskách za použití směsi aceton/kyselina octová (16:1), jako elučního činidla se získá přečištěný vzorek produktu.

NMR (DMSO-d₆) δ

3,50 (ABq, 2H, 2-CH₂, J=6 Hz, J=19 Hz),

3,82 (s, 2H, -CH₂CONH-),

4,20 (d, 2H, 3-CH₂S-, J=5 Hz),

5,03 (d, 1H, C₆-H, J=5 Hz),

5,69 (d, 1H, C₇-H, J=5 Hz),

6,89 až 8,0 (m, 8H, aromatický H).

Příklad 43

Příprava 3-[(fenylthio)methyl]-7-[2-(2-

-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a benzen-thiol (0,75 ml, 7,5 mmol) se přidají k 25 ml 1,2-dichlorethanu. Reakční směs se vaří přes noc pod zpětným chladičem. TLC potvrzuje, že po této době nezůstane v reakční směsi žádná výchozí cefalosporanová kyselina.

Rozpouštědlo se odpaří v rotačním odpařováku, ke zbytku se přidá 25 ml ethanolu a zbytek se zahřívá, aby se zčásti rozpustil. Aby se rozpustil i zbývající produkt, přidá se 25 ml methanolu a směs se zahřeje. Výsledný roztok se přefiltruje přes vatku, přidá se k němu 2,0 g odbarvovacího uhlí, směs se 5 minut míchá a pak přefiltruje přes pomocnou filtrační látku. Rozpouštědlo se odstraní v rotační odparce. NMR zbytku ukazuje, že v reakční směsi je obsaženo určité množství výchozího thiolu.

Zbytek se suspenduje ve 25 ml isopropylacetátu, suspenze se přefiltruje a filtrát se přes noc chladí v lednici. Pak se filtrát zředí 25 ml ethylacetátu a promyje 25 ml zředěného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, aby se odstranil thiol. Ethylacetátová vrstva se přidá k 25 ml vody a pH směsi se nastaví kyselinou sírovou z pH 8,5 na 1,4. Ethylacetátová vrstva se pak vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a v rotačním odpařováku odpaří na pěnu. Výtěžek je 0,92 g (19,4% výtěžek).

NMR (DMSO-d₆) δ

3,58 (m, 2, 2-CH₂),

3,75 (s, 2, -CH₂CONH-),

4,12 (q, 2, 3-CH₂S-, J=13 Hz),

5,08 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),

5,66 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz),

7,15 (m, 8, thiofenový H a fenylový H) a

9,10 (d, 1, -CH₂CONH-, J=9 Hz).

Příklad 44

Příprava 3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl-7-[2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-(2-Fenylacetamido)cefalosporanová kyselina (1,95 g, 5 mmol) a 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (0,99 g, 7,5 mmol) ve 25 mililitrech 1,2-dichlorethanu se vaří 16 hodin pod zpětným chladičem. TLC ukazuje, že v reakční směsi jsou stopy výchozí cefalosporanové kyseliny. Produkt vykřystaluje během reakce.

Reakční směs se ochladí na 0 až 5 °C a přefiltruje. Reakční produkt se promyje chladným 1,2-dichlorethanem a za vakua vysuší. Získá se 1,82 g (78,8 % teorie), teplota tání 171 až 172 °C.

NMR (DMSO- d_6) δ

- 2,70 (s, 3, $-\text{CH}_3$ thiadiazolyly),
 3,58 (s, 2, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$),
 3,70 (široký s, 2, 2-CH_2),
 4,40 (q, 2, $3\text{-CH}_2\text{S}-$, $J=13$ Hz),
 5,12 (d, 1, $\text{C}_6\text{-H}$, $J=5$ Hz),
 5,72 (q, 1, $\text{C}_7\text{-H}$, $J=5$ Hz, $J=9$ Hz),
 7,28 (s, 5, fenylový H),
 9,08 (d, 1, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $J=9$ Hz).

Příklad 45

Příprava 3-[(methylthio)methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v methylenchloridu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (24 g, 60 mmol), 7,0 ml methanthiolu a 600 ml methylenchloridu se míchá a zahřívá v autoklávu 18 hodin na 84 až 86 °C. Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti. Malé množství nerozpustné látky se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a přefiltruje. Filtrát se převrství asi 150 ml vody a za míchání se k němu přikape 1N hydroxid sodný až do pH 5,5. Vodná fáze se oddělí, zkoncentruje na objem asi 75 ml, pak se zředí na 700 ml vodou a přidá se k ní ledová kyselina octová až do pH 3,8. Vysráží se amorfnní pevná látka. Směs se 3 hodiny míchá v ledové lázni a pak se chladí přes noc v lednici.

Pevná látka se odfiltruje. Filtrát se převrství 100 ml ethylacetátu a pH směsi se nastaví na 2,0 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáze se oddělí a extrahuje jednou 100 ml dávkou a jednou 150 ml dávkou ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odežene se z nich rozpouštědlo. Jako zbytek se získá jantarově zbarvená pěna. Pěna se rozpustí v 50 ml ethylacetátu, roztok se naočkuje produktem, který se má získat a udržuje přes noc v lednici. Vzniklé krystaly se odfiltrují, promyjí chladným isopropylacetátem a za vakua vysuší při 50 °C. Výtěžek je 3,2 g (14 % teorie).

NMR potvrzuje identitu produktu δ

- 2,00 (s, 3, $3\text{-CH}_2\text{SCH}_3$),
 3,74 (m, $3\text{-CH}_2\text{S}-$, 2-CH_2 , a $-\text{CH}_2\text{CONH}-$),
 5,14 (d, 1, $\text{C}_6\text{-H}$, $J=5$ Hz),
 6,64 (q, 1, $\text{C}_7\text{-H}$, $J=5$ Hz, $J=9$ Hz),
 7,15 (m, 3, thiofenový H), a
 9,12 (d, 1, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $J=9$ Hz).

Příklad 46

Příprava sodné soli 7-(2-formyloxy-2-fenylacetamido)-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-

-yl)thio]methyl]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v benzenu

7-(2-Formyloxy-2-fenylacetamido)cefalosporanová kyselina (2,17 g, 4,65 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,87 g, 7,5 mmol) ve 25 ml benzenu se vaří pod zpětným chladičem (asi 80 °C) po dobu 12 hodin. Během reakce se na stěnách skleněné nádoby vyloučí plastická látka. Po ochlazení plastická látka ztuhne na sklovitou pevnou látku. TLC ukazuje, že roztok obsahuje jen stopy produktu a že plastickou látku tvoří převážně produkt s určitým množstvím deformylovaného produktu. Reakční směs se odpaří s přidaným acetonem na pěnu, která se rozpustí ve 35 ml suchého acetonu. K roztoku se přidá 10 ml roztoku 1,25 g 2-ethylhexanoátu sodného (7,5 mmol) v acetonu. Produkt vykristaluje jako sodná sůl. Po jedné hodině se produkt odfiltruje, promyje 20 ml acetonu a vysuší. Získá se 1,38 g (58 proc. teorie). Identita produktu se potvrdí TLC a NMR.

NMR (D_2O) δ

- 3,48 (q, 2, 2-CH_2 , $J=18$ Hz),
 4,00 (s, 3, $-\text{CH}_3$ tetrazolu),
 4,10 (m, 2, $3\text{-CH}_2\text{S}-$),
 5,05 (d, 1, $\text{C}_6\text{-H}$, $J=5$ Hz),
 5,70 (d, 1, $\text{C}_7\text{-H}$, $J=5$ Hz),
 6,24 (s, 1, $-\text{CHCONH}-$),
 7,50 (m, 5, fenylový H),
 8,33 (s, 1, $-\text{OCH}$).

Příklad 47

Příprava 7-(2-formyloxy-2-fenylacetamido)-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-1-yl)thio]methyl]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v tetrachlormethanu

7-(2-Formyloxy-2-fenylacetamido)cefalosporanová kyselina (2,17 g, 4,65 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,87 g, 7,5 mmol) ve 25 ml tetrachlormethanu se refluxuje při asi 77 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a supernatant se dekantuje od ztuhlé polo-pevné látky. K pevné látce se přidá za zahřívání 25 ml 1,2-dichlorethanu. Produkt vykristaluje, směs se ochladí na teplotu místnosti, míchá se asi 1 hodinu, pak se produkt odfiltruje, promyje 10 ml 1,2-dichlorethanu a za vakua vysuší přes noc při 45 °C. Získá se 1,54 g bílých krystalů (výtěžek 65 %). Totožnost produktu se potvrdí NMR a TLC. TLC ukazuje, že produkt obsahuje stopy deformylovaného produktu. NMR je identická s NMR produktu z příkladu 16.

Příklad 48

Příprava 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-thiolu

Smísí se acetamidoxim (30 g, 0,4 mol), sirouhlík (100 ml, 1,66 mol) a triethylamin (56 ml, 0,4 mol) a směs se míchá v 1 litru pyridinu. Sirouhlíkovým roztokem se probublává proud dusíku a pak se dusík uvádí nad reakční směs. Směs se zahřívá na olejové lázni na 70 °C po dobu 3 dnů, pak se odpaří na olej a k olejovitému zbytku se přidá ethylacetát a nasycený roztok uhlíčitanu sodného. Vrstvy se rozdělí a organická vrstva se znovu promyje nasycením roztokem uhlíčitanu sodného. Promývací louhy spojené s hydrogenuhlíčanem sodným se extrahují ethylacetátem a ethylacetátové extrakty se likvidují. Vodná fáze se překryje čerstvým ethylacetátem a ochladí v ledové lázni. Hodnota pH se nastaví 20% kyselinou chlorovodíkovou na 2,5 a přidá se chlorid sodný až do nasycení roztoku. Roztok se extrahuje ethylacetátem, ethylacetátový extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Roztok se přefiltruje a odpaří na polovinu původního objemu. Přidá se stejný objem tetrachlormethanu a směs se odpařuje až do vykřystalování produktu. Výtěžek je 24,8 g (52 % teorie).

Příklad 49

Příprava 3-[[[3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]-3-karbamoyloxymethyl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (100 mg, 0,25 mmol) se suspenduje ve 25 ml 1,2-dichlorethanu a za míchání se přidá 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-thiol (35 mg, 0,30 mmol). Reakční směs se zahřívá na olejové lázni na 110 °C a oddestiluje se 5 ml rozpouštědla spolu s případnými stopami vody. Teplota olejové lázně se sníží na 90 až 95 °C, reakční směs se udržuje při této teplotě 19 hodin a pak se ochladí na teplotu místnosti. Nerozpustná látka se odfiltruje a promyje 1,2-dichlorethanem a diethyletherem. TLC se zjistí, že se jedná o nezreagovanou výchozí látku pouze se stopami produktu.

Filtrát se odpaří a zbylý olej se rozdělí mezi roztok hydrogenuhlíčitanu sodného a ethylacetát. Vodný roztok se převrství čerstvým ethylacetátem, ochladí v ledové lázni a pH se nastaví 20% kyselinou chlorovodíkovou na 2,5. Organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje čerstvým ethylacetátem, spojené ethylacetátové roztoky se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří na olej. Krystalizací z roztoku hexan-diethylether 1:1 se získá 13 mg pro-

duktu (11,5% výtěžek). Totožnost produktu se potvrdí NMR a IČ, které jsou totožné s analýzami stejné sloučeniny vyrobené způsobem popsaným v příkladě 32.

Příklad 50

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-[2-(terc.butoxykarbonyl)-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

7-[2-(Terc.butoxykarbonyl)-2-fenylacetamido]cefalosporanová kyselina (490 mg, 1 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (145 miligramů, 1,25 mmol) v 15 ml suchého nitromethanu se zahřívá na 85 až 90 °C po dobu 8 hodin pod dusíkovou atmosférou. Analýza reakční směsi TLC ukazuje produkt, přebytek thiolové reakční složky a dekarboxylovaný produkt, ale žádnou výchozí cefalosporanovou kyselinu. Nitromethan se odpaří. Zbylá oranžová pěna se rozpustí v 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, přidá se 20 ml vody a směs se po sobě promyje ethylacetátem až do vyčerpání promývacích louhů. Ethylacetátové louhy se spojí, přidá se 20 ml vody a směs se ochladí na 0 °C a její pH se upraví na 2,2 20% kyselinou chlorovodíkovou. Vrstvy se rozdělí a vodná vrstva se promyje ethylacetátem. Ethylacetátové podíly se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří na hnědou pěnu. Výtěžek je 455 miligramů (83% výtěžek). TLC ukazuje, že je přítomen produkt, stopy thiolu a stopy dekarboxylovaného produktu.

455 mg produktu (0,833 mmol) se rozpustí v 7 ml ethylacetátu a za míchání se přikapává octan lithný (0,833 ml). Získá se lithná sůl ve formě hnědé sraženiny. Sůl se odfiltruje, promyje ethylacetátem a přes noc vysuší za vakua při teplotě místnosti. Získá se 368 mg produktu (výtěžek 80 %). Totožnost produktu se potvrdí TLC, NMR, bioautogramem, elementární analýzou, IČ a UV spektrem. TLC ukazuje stopy dekarboxylované látky.

NMR (CDCl₃) δ

- 1,4 (s, 9, -COOterc.C₄H₉),
- 3,6 (s, 2, 2-CH₂),
- 3,85 (s, 3, CH₃ tetrazolu),
- 4,3 (s, 2, 3-CH₂S—),
- 4,44 a 4,45 (2s, 1, OCH—),
- 4,9 (d, 1, J=6 Hz, C₆-H),
- 5,8 (q, 1, J=6 Hz, C₇-H),
- 7,35 (s, 5, Ø),
- 8,2 a 7,8 (2d, 1, J=9 Hz, -CONH—), a
- 9,3 (s, 1, -COOH).

Příklad 51

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-

thio]methyl]-7-[N-[(1,3-dimethylureido)-karbonyl]-2-fenylglycylamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

7-[N-[(1,3-Dimethylureido)karbonyl]-2-fenylglycylamido]cefalosporanová kyselina (130 mg, 0,25 mmol) se suspenduje v 5 ml nitromethanu a přidá se 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (43,5 mg, 0,375 mmol). Reakční směs se zahřívá 12 hodin pod dusíkem na 85 °C a pak se přes sobotu a neděli udržuje při teplotě místnosti. Pak se směs přefiltruje a pevná látka se promyje malým množstvím nitromethanu a vysuší ve vakuové sušárně při 35 °C. Získá se 83 mg produktu (výtěžek 58 %). Identita produktu se potvrdí TLC, NMR, IČ, UV spektrem, elementární analýzou a bioautogramem.

NMR (DMSO- d_6) δ

- 2,65 (d, 3, $J=4$ Hz, $-\text{CONHCH}_3$),
 3,15 (s, 3, $\text{CONCH}_3\text{CO}-$),
 3,6 (s, 2, $2-\text{CH}_2$),
 3,9 (s, 3, CH_3 tetrazolu),
 4,3 (s, 2, $3-\text{CH}_2\text{S}-$),
 5,0 (d, 1, $J=5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$),
 5,5 (d, 1, $J=7$ Hz, OCHCO),

$$\begin{array}{c} | \\ \text{N}- \\ | \end{array}$$

 5,7 (q, 1, $\text{C}_7\text{-H}$),
 5,8 (q, 1, $-\text{CONHCH}_3$),
 7,4 (s, 5, O),
 9,3 (d, 1, $J=8$ Hz, $\text{OCHCONH}-$) a
 10 (d, 1, $J=8$ Hz, $\text{OCH}-\text{CO}-$).



Příklad 52

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v acetonitrilu za přidání tetrabutylamoniumjodidu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol), 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (1,2 g, 10 mmol) a tetrabutylamoniumjodid (0,2 g) se smíchá ve 25 ml suchého acetonitrilu, směs se zahřeje k varu a vaří 8 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odstraní v rotačním odpařováku. Ke zbytku se přidá horká směs 25 ml isopropylacetátu a 5 ml acetonitrilu, směs se přefiltruje a nechá pomalu zchladnout. Produkt se vysráží ve formě světlých krémově zbarvených krystalů. Krystaly se odfiltrují, promyjí isopropylacetátem a vysuší. Získá se 1,30 g produktu (výtěžek 57,5 % teorie). NMR je totožné s NMR produktu podle příkladu 5.

Příklad 53

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu za přidavku tetrabutylamoniumjodidu

Opakuje se postup popsáný v příkladě 52 pouze s tím rozdílem, že se jako rozpouštědla použije 1,2-dichlorethanu. Přidá se dicyklohexylamin (2 ml) a produkt se převede na dicyklohexylaminovou sůl. Výtěžek 1,55 g (48,9 % teorie). NMR je identická s NMR produktu z příkladu 1.

Příklad 54

Příprava 3-[[fenylthio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu za přidání 1-methyl-5-(methylthio)-1H-tetrazolu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol), benzenthiol (0,75 ml, 7,5 mmol), a 0,65 g 1-methyl-5-(methylthio)-1H-tetrazolu se smíchá s 25 ml 1,2-dichlorethanu a směs se zahřeje k varu. Reakční směs se sleduje TLC a reakce je skončena po 14 hodinách. Rozpouštědlo se odpaří v rotačním odpařováku a zbytek se několikrát extrahuje diethyletherem. Po úplném odstranění rozpouštědla se získá 1,66 g světle hnědého pevného produktu (74 % teorie). IČ a NMR analýzy jsou stejné jako analýzy stejného produktu připraveného způsoby popsány v předcházejících příkladech.

Příklad 55

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v isopropylalkoholu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2,0 g, 5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,87 g, 7,5 mmol) ve 25 ml isopropanolu se umístí v baňce vybavené zpětným chladičem se sušící trubičkou obsahující bezvodý síran vápenatý (Drierite). Baňka se ponoří do olejové lázně o teplotě 84 až 85 °C a postup reakce se sleduje TLC. Po 40 hodinách při teplotě 82 až 83 °C zreaguje jen polovina cefalosporanové kyseliny.

Příklad 56

Příprava 3-[(2-oxazolylthio)methyl]-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

Suspenze 7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanové kyseliny (0,38 g, 1,0 mmol) a 2-oxazolthiol (0,11 g, 1,1 mmol)

v 5 ml nitromethanu se ponoří do olejové lázně o teplotě 90 až 91 °C. Nad reakční směsí se udržuje atmosféra suchého dusíku. Po 20 minutách se všechny reakční složky rozpustí a po 35 minutách začíná krystalovat produkt. Po 6 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, produkt se odfiltruje, promyje 7 ml nitromethanu, vysuší na vzduchu a za vakua 3 hodiny suší při 40 °C. Získá se 0,36 g (85,7 % teorie) produktu ve formě špinavě bílých krystalů o teplotě tání 196 °C (rozklad). NMR ukazuje, že produkt je tvořen ze 70 % požadovanou látkou a z 30 % výchozí cefalosporanovou kyselinou.

Produkt se překrystaluje z 5 ml DMSO- d_6 a 10 ml vody, odfiltruje se, promyje 5 ml směsí 2:1 voda : DMSO- d_6 , vysuší na vzduchu a za vakua dosuší při 50 °C po dobu 6 hodin. Výtěžek je 0,26 g. NMR ukazuje, že produkt obsahuje 87 % požadované látky a 13 % výchozí cefalosporanové kyseliny. Překrystalování se opakuje s 3 ml DMSO- d_6 a 6 ml vody, přičemž směs se 1 hodinu míchá. Výtěžek produktu je 0,21 g. NMR (DMSO- d_6) ukazuje, že obsah výchozí cefalosporanové kyseliny se snížil na 5 % a potvrdí se jí totožnost požadované látky.

NMR δ

- 3,75 (s, 2, 2-CH₂),
- 4,34 (q, 2, 3-CH₂S—, J=14 Hz),
- 5,16 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),
- 5,76 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz),
- 5,44 (s, 2, -CH₂CONH—),
- 7,28 (s, 1, oxazolový C₄-H),
- 8,14 (s, 1, oxazolový C₅-H),
- 9,37 (s, 1, tetrazolový H) a
- 9,53 (d, 1, -CONH—, J=9 Hz).

Příklad 57

Příprava 3-[(2-oxazoiylthio)methyl]-7-(2-formyloxy-2-fenylacetamido)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

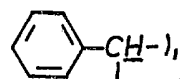
Roztok solvátu 7-(2-formyloxy-2-fenylacetamido)cefalosporanové kyseliny s methylenchloridem (0,52 g, 1 mmol) a 2-oxazolthiol (0,12 g, 1,1 mmol) ve 20 ml 1,2-dichlorethanu asi 16 hodin vaří pod zpětným chladičem a pak ochladí na teplotu místnosti. TLC ukazuje úplnou konverzi na produkt. Reakční směs se zkoncentruje v rotační odparce na 10 ml a po určité době stání se vytvoří trochu želatinovité krystaly. Krystaly se odfiltrují, promyjí 1,2-dichlorethanem a vysuší. Získá se 0,12 g šedé pevné látky.

Úplným odstraněním rozpouštědla z filtrátu se získá 0,45 g světle žluté pěny. Pěna se trituruje s 25 ml diethyletheru, přefiltruje, promyje diethyletherem a vysuší. Získá

se 0,21 g světle žlutého prášku. Totožnost produktu se potvrdí

NMR δ

- 3,56 (m, 2, 2-CH₂),
- 4,24 (q, 2, 3-CH₂S—, J=13 Hz),
- 5,00 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),
- 5,70 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz),
- 6,14 (s, 1,



- 7,25 (s, 1, oxazolový C₄-H),
- 7,45 (m, 5, fenylový H),
- 8,12 (s, 1, oxazolový C₅-H),
- 8,35 (s, 1, -CHO) a
- 9,40 (d, 1, -CONH—, J=9 Hz).

Příklad 58

Příprava 3-[[4-fenyl-2-thiazolyl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v acetonitrilu

Směs 7-[2-(2-thienyl)acetamido]cefalosporanové kyseliny (2,0 g, 5 mmol) a 4-fenyl-2-thiazolthiolu (1,44 g, 7,5 mmol) v 35 mililitrech acetonitrilu se 16 hodin vaří pod zpětným chladičem, přičemž se chrání před atmosférickou vlhkostí sušící trubičkou obsahující bezvodý síran vápenatý, prodáváný pod označením Drierite. TLC ukazuje úplné převedení na produkt (nová skvrna).

Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a míchá po dobu 2 hodin. Produkt vykřystaluje a odfiltruje se, promyje se acetonitrilem a vysuší. Výtěžek je 2,25 g (85,6 proc. teorie), teplota tání je 180 °C (rozklad). NMR potvrzuje totožnost produktu.

Příklad 59

Příprava 3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl]-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

7-[2-(1H-Tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanová kyselina (1,92 g, 5 mmol) a 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (0,79 g, 6 mmol) se přidá k 25 ml nitromethanu, před-sušenému kyslíčnickem hlinitým a reakční směs se zahřívá v olejové lázni na 95 °C a míchá po dobu celkem 4 hodin. TLC ukazuje konverzi na požadovanou látku kromě stopy výchozí cefalosporanové kyseliny (méně než 2 %). Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přefiltruje, promyje nitromethanem a za vakua vysuší. Získá se 2,11 gramu (92,5% výtěžek), produktu o teplotě tání 183,5 °C (rozklad). NMR potvrzuje identitu produktu.

Příklad 60

Příprava 3-[[[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl]-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v propionitrilu

7-[2-(1H-Tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanová kyselina (1,92 g, 5 mmol) a 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (0,99 g, 7,5 mmol) se přidá k 25 ml propionitrilu předem zpracovaného neutrálním kysličníkem hlinitým a směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem (97 °C). Reakční směs se za míchání 9 hodin vaří pod zpětným chladičem. TLC ukazuje pouze stopy výchozí cefalosporanové kyseliny. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přefiltruje, promyje propionitrem a za vakua vyšusí. Získá se 2,04 g (89,5% výtěžek) produktu o teplotě tání 186,5 °C (rozklad), NMR potvrzuje totožnost produktu.

Příklad 61

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-[2-formyloxy-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-ACA (7-aminocefalosporanová kyselina) (13,62 g, 0,05 mol) se suspenduje ve 100 ml 1,2-dichlorethanu a přidá se trimethylsilylacetamid (26,25 g, 0,200 mol). Reakční směs se zahřeje na 40 °C a pevná látka se rozpustí na zakalený roztok, který se ochladí na 20 °C.

K tomuto roztoku se přikape roztok 2-formyloxy-2-fenylacetylchloridu (10,92 g, 0,055 molu) ve 25 ml 1,2-dichlorethanu během 20 minut, přičemž teplota vzroste na 30 °C. Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin, přidá se 100 ml 1,2-dichlorethanu a pak se reakční směs promyje třemi 100 ml dávkami vody. Vodné promývací louhy se spojí a extrahují dvěma 50 ml dávkami 1,2-dichlorethanu, které se opět promyjí 40 ml vody. 1,2-Dichlorethanové vrstvy se spojí, 20 minut míchají se 2,0 g aktivního uhlí Darco G-60 a přefiltrují přes infusoriovou hlinku Hyflo. Celkový objem roztoku, který obsahuje požadovanou 7-[2-formyloxy-2-fenylacetamido]cefalosporanovou kyselinu, je 375 mililitrů.

Roztok se odpaří při 30 °C na 336 g, přičemž tato směs sestává z asi 250 ml 1,2-dichlorethanu a 22 g 7-[2-formyloxy-2-fenylacetamido]cefalosporanové kyseliny. Ke směsi se přidá 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (6,39 gramu, 55 mmol) ve 250 ml 1,2-dichlorethanu a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem. Voda, která ve směsi pravděpodobně zůstala z předcházejícího promývání, se odstraní azeotropickou destilací za použití oddělovače vody. Rozpouštědlo se vrací do reakční baňky. Po 12 hodinách varu pod zpětným chladičem ukazuje TLC, že reakce pro-

běhla. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a naočkuje se produktem. Vysráží se 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-formyloxy-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina. Po 2 hodinách se produkt odfiltruje a promyje 63 ml 1,2-dichlorethanu. Získá se 13,90 g (56,7 % teorie, vztaženo na 7-ACA) produktu, který je podle analýzy TLC čistý. NMR potvrzuje identitu produktu a je stejná jako NMR produktu připraveného podle příkladu 16.

Příklad 62

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-7-[2-formyloxy-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-Formyloxy-2-fenylacetamido]cefalosporanová kyselina (2,33 g, 5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,64 g, 5,5 mmol) se přidají k 25 ml 1,2-dichlorethanu a směs se 12 hodin vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, pak se znovu zahřeje k varu a oddestiluje se 10 ml rozpouštědla. Pak se téměř při teplotě varu (77 °C) přikape 10 ml tetrachlormethanu. Výsledná směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti a 1 hodinu 14 ml 40% tetrachlormethanu v 1,2-dichlorethanu se míchá. Produkt se odfiltruje, promyje ethanu a vysuší za vakua při 50 °C. Získá se 2,12 g světle zbarvené pevné látky (86,5% výtěžek). NMR je identická s NMR produktu vyrobeného podle příkladu 16.

Příklad 63

Příprava 3-[[[3-benzyloxykarbonylamino-methyl-1,2,4-triazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (2 g, 5 mmol) a 3-(benzyloxykarbonylaminomethyl)-1,2,4-triazol-5-thiol (2 g, 7,6 mmol) v 15 ml nitromethanu se 6 hodin za míchání zahřívá na 80 až 90 °C. Reakční směs se ochladí a přefiltruje, aby se oddělil produkt. Produkt se dvakrát překrystaluje z vodného acetonu. Získá se 1,2 g krémově zbarvených krystalů o teplotě tání 174 až 178 °C (rozklad) (40% výtěžek).

Analýza pro C₂₅H₂₄N₆O₆S₃:

vypočteno:

49,99 % C, 4,03 % H, 13,99 % N, 16,01 % S, nalezeno:

50,20 % C, 4,03 % H, 13,76 % N, 15,68 % S.

Příklad 64

Příprava 3-[[[1-karboxymethyl]-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)-

acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v acetonitrilu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (1,0 g, 2,5 mmol) a 1-(karboxymethyl)-1H-tetrazol-5-thiol (0,61 g, 3,8 mmol) v 75 ml acetonitrilu se zahřeje k varu a oddestiluje se 35 ml rozpouštědla. Reakční směs se pak 13 hodin vaří pod zpětným chladičem, ochladí se, přefiltruje a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Přidá se hexan, vzniklá sraženina se oddělí a trituruje s etherem. Získá se 0,475 g světle hnědé pevné látky (výtěžek 38 %). Totožnost produktu se potvrdí porovnáním s autentickým vzorkem připraveným jiným způsobem syntézy.

Příklad 65

Příprava 3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl]-7-(3-chlorpropionamido)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

Suspenze 7-(3-chlorpropionamido)cefalosporanové kyseliny (1,0 g, 2,5 mmol) a 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiolu (0,4 g, 3 mmol) ve 20 ml nitromethanu se za míchání ponoří do olejové lázně o teplotě 95 až 96 °C. Podle TLC je reakce skončena za 3 hodiny. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přefiltruje a za vakua odpaří. Jako zbytek se získá světle červený olej, který během stání při teplotě místnosti za 2 hodiny vykristaluje. Zbytek se trituruje s 15 ml ethylacetátu, přefiltruje, promyje ethylacetátem a vysuší. Získá se 0,64 g (55,2 % teorie) produktu. Totožnost produktu se potvrdí IČ, UV, titrací, mikroanalýzou a NMR.

Analýza pro $C_{16}H_{19}ClN_4O_4S_3$:

vypočteno:
41,51 % C, 4,14 % H, 12,10 % N, 20,78 % S,
7,66 % Cl,

nalezeno:
41,70 % C, 4,23 % H, 11,84 % N, 20,51 % S,
7,88 % Cl.

Příklad 66

Příprava 3-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)thio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (200 mg, 0,5 mmol) a 1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-5-thiol (140 mg, 0,7 mmol) se smíchá v 15 ml 1,2-dichlorethanu a směs se zahřívá na 65 až 70 °C 21 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku,

přidá se 25 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje dvěma dávkami ethylacetátu. Zbývající vodný roztok se ochladí v ledové lázni, přidá se k němu čerstvý ethylacetát a jeho pH se upraví 20% kyselinou chlorovodíkovou na 2,5. Kyselý produkt se extrahuje dvěma dávkami ethylacetátu roztokem chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Síran hořečnatý se odfiltruje a acetát se oddestiluje za sníženého tlaku. Výtěžek je 76 miligramů. Chromatografií v tenké vrstvě se zjistí, že se jedná o směs výchozí látky a produktu (na základě porovnání s autentickým vzorkem produktu a výchozích látek).

Příklady 67 až 72

Vytěšňování 3-acyloxyskupiny 7-methoxy-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanové kyseliny různými thioley v nitromethanu

7-Methoxy-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanová kyselina se nechá reagovat s různými thioley v nitromethanu. Používá se v podstatě stejných postupů, jako shora uvedených, pouze s tím rozdílem, že se produkty čistí od nezreagované výchozí látky pomocí vysokotlaké chromatografie v kapalně fázi. Získané produkty a jejich identifikace jsou uvedeny dále:

3-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-7-methoxy-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, UV max. (ethanol) 273 nm (ϵ 9082).

3-[(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl]-7-methoxy-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, UV max. (ethanol) 273 nm (ϵ 12 785).

Analýza pro $C_{15}H_{16}N_8O_5S_3$:

vypočteno:
37,18 % C, 3,33 % H, 23,13 % N,
nalezeno:
36,99 % C, 3,31 % H, 22,86 % N.

3-[(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thio]methyl]-7-methoxy-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, UV max. (ethanol) 269 nm (ϵ 8910).

Analýza pro $C_{15}H_{16}N_8O_6S_2$:

vypočteno:
38,46 % C, 3,44 % H, 23,92 % N,
nalezeno:
38,58 % C, 3,69 % H, 23,91 % N.

3-[(1-Karboxymethyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-7-methoxy-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, UV max. (ethanol) 269 nm (ϵ 7669).

Analýza pro $C_{15}H_{16}N_{10}O_7S_2$:

vypočteno:

35,16 % C, 3,15 % H, 27,33 % N,

nalezeno:

35,42 % C, 3,38 % H, 27,39 % N.

3-[[4,5-Dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl]thio]methyl]-7-methoxy-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, UV max. (ethanol) 274 nm (ϵ 11 967).

Analýza pro $C_{16}H_{17}N_9O_7S_2$:

vypočteno:

37,57 % C, 3,35 % H, 24,65 % N,

nalezeno:

36,96 % C, 3,80 % H, 27,63 % N.

3-[[1,3,4-Triazol-5-yl]thio]methyl]-7-methoxy-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina

Analýza pro $C_{14}H_{15}N_9O_5S_2$:

vypočteno:

37,08 % C, 3,33 % H, 27,80 % N,

nalezeno:

36,98 % C, 3,43 % H, 27,79 % N.

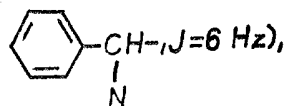
Příklad 73

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylkarbonylamino)-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

Hydrát 7-[2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazinylkarbonylamino)-2-fenylacetamido]cefalosporanové kyseliny (0,3 g, 0,5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,0725 g, 0,625 mmol) se přidá k 6 ml nitromethanu předsušenému kysličníkem hlinitým a směs se pod dusíkem 12 hodin zahřívá na 85 °C. Nitromethan se odpaří, zbylá hnědá pěna se znovu rozpustí v roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát promyje ethylacetátem. Přidá se čerstvý ethylacetát, směs se ochladí na 0 °C a její pH se upraví na 2,3. Rozdělí se vrstvy a vodná vrstva se promyje ethylacetátem. Ethylacetátové roztoky se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Získá se světle žlutý prášek ve výtěžku 130 mg (40 % teorie). Identita produktu se potvrdí.

NMR δ

1,2 (t, 3, —NCH₂CH₃, J=7 Hz),
3,65 (m, 6, N-CH₂CH₃ a piperazinylový H),
4,0 (s, 3, —CH₃ tetrazolu),
4,4 (s, 2, 3-CH₂S—),
5,1 (d, 1, C₆-H, J=6 Hz),
5,8 (d, 1, C₇-H, J=7 Hz),
6,0 (d, 1,



7,4 (m, 5, fenylový H),

8,4 (d, 1, —CHCONH—, J=8 Hz) a

10,0 (d, 1, —CHCONH—, J=6 Hz).

NH

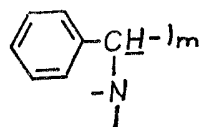
Příklad 74

Příprava 3-[[1-(karboxymethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylkarbonylamino)-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

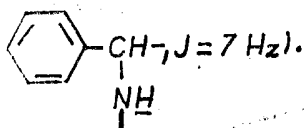
Hydrát 7-[2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazinylkarbonylamino)-2-fenylacetamido]cefalosporanové kyseliny (0,3 g, 0,5 mmol) se rozpustí v 45 ml 1,2-dichlorethanu předsušeného kysličníkem hlinitým a roztok se zahřívá na 95 °C, aby se azeotropicky oddestilovala voda. Po oddestilování 40 ml rozpouštědla se přidá nitromethan (10 ml) a 1-(karboxymethyl)-1H-tetrazol-5-thiol (0,160 gramu, 1 mmol) a reakční směs se udržuje 12 hodin pod dusíkem při 90 °C. Pak se reakční směs odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Získá se pryskyřice, ke které se přidá ethylacetát a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Směs se dvakrát promyje ethylacetátem, přidá se čerstvý ethylacetát, směs se ochladí na 0 °C a její pH se upraví 20% kyselinou chlorovodíkovou na 2,3. Rozdělí se vrstvy a vodná vrstva se promyje ethylacetátem. Ethylacetátové vrstvy se spojí a promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují, odpaří a vysuší při teplotě místnosti. Výtěžek je 123 mg. Identita produktu se potvrdí.

NMR δ

1,2 (t, 3, —NCH₂CH₃, J=7 Hz),
3,6 (m, 4, N-CH₂CH₃ a piperazinylový 5-H),
4,1 (m, 2, piperazinylový 4-H),
4,4 (s, 2, 3-CH₂S—),
5,1 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),
5,3 (s, 2, tetrazolová 1-CH₂COOH),
5,75 (d, 1, C₇-H, J=6 Hz),
5,9 (d, 1,



7,4 (m, 5, fenylový H), a
9,9 (d, 1,



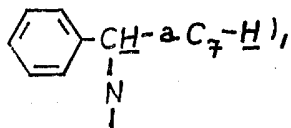
Příklad 75

3-[[4,5-Dihydro-4-methyl-6-hydroxy-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl]thio]methyl]-7-[2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylkarbonylamino)-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

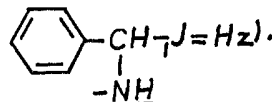
Hydrát 7-[2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylkarbonylamino)-2-fenylacetamido]cefalosporanové kyseliny (0,3 g, 0,5 mmol) a 4,5-dihydro-4-methyl-6-hydroxy-5-oxo-1,2,4-triazin-3-thiol (0,111 g, 0,625 mmol) se rozpustí v 10 ml nitromethanu pod dusíkem při teplotě místnosti a reakční směs se asi 12 hodin zahřívá na 85 °C. Vzniklá hnědá pryskyřičná sraženina se zlikviduje. Rozpouštědlo se pomalu odpaří a vznikne žlutá sraženina. Zbytek se ochladí, přefiltruje a promyje diethyletherem. Získají se dva podíly s identickou TLC, v podobně špinavě bílé pevné látky. Celkový výtěžek je 80 mg (24 proc. výtěžek). Identita produktu se potvrdí

NMR δ

- 1,1 (t, 3, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$, $J=6 \text{ Hz}$),
- 3,3 (s, 3, triazinový $-\text{CH}_3$),
- 3,65 (m, 4, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ a piperazinylový 5-H),
- 4,0 (m, 2, piperazinylový 6-H),
- 4,6 (s, 2, $3-\text{CH}_2\text{S}-$),
- 5,1 (d, 1, $\text{C}_6\text{H}-$, $J=5 \text{ Hz}$),
- 5,75 (m, 2,



- 7,45 (m, 5, fenylový H),
- 9,5 (d, 1, $-\text{CHCONH}-$, $J=8 \text{ Hz}$) a
- 10,0 (d, 1,



Příklad 76

Příprava 3-[[5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl]-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

7-[2-(1H-Tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanová kyselina (15,0 g, 39,2 mmol) a 5-(methylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (6,43 gramu, 39,2 mmol) se suspenduje v 500 ml nitromethanu, který byl předsušen přefiltrováním přes sloupec neutrálního kysličníku hlinitého. Směs se zahřeje na 95 °C a udržuje se při této teplotě 6 hodin. Pak se směs přes noc ochladí, přefiltruje, promyje 250 ml nitromethanu a 4 hodiny suší při 45 °C. Výtěžek je 18,08 g (94,9 % teorie).

Tento produkt se přidá ke 150 ml vody a 4,0 ml kyseliny octové. Hodnota pH se upraví 1 N hydroxidem sodným na 6,3 (spotřeba 107 ml) a směs se 1 hodinu míchá. Pak se přidá roztok 257 ml 60% mléčnanu sodného a 65 ml ethanolu a výsledná směs se nechá 45 minut stát. Pak se směs 45 minut míchá, přefiltruje, promyje se 3× ethanolem a vysuší. Výtěžek je 18,1 g.

Produkt se na 3 hodiny suspenduje v 300 mililitrech ethanolu, odfiltruje, promyje ethanolem a vysuší. Výtěžek je 14,85 g. Tožnost produktu se potvrdí vysokotlakou chromatografií v kapalně fázi.

Příklady 77 až 84

Příprava 3-[[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl]-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v různých rozpouštědlech

7-[2-(1H-Tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanová kyselina se nechá reagovat s 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiolem v různých rozpouštědlech. Podstatné podrobnosti jednotlivých reakcí jsou souhrnně uvedeny v následující tabulce. Všechny ostatní aspekty reakce jsou stejné, jako při reakcích uvedených v předcházejících příkladech.

Množství cefalosporanové kyseliny [g]	Množství thiolu [g]	Rozpouštědlo	Teplota [°C]	Doba [h]	Výtěžek [%]	Analýza (teplota tání °C)
1,91	0,86	acetonitril (předsušený molekulovým sítem)	refluxu	24	87	190
0,96	0,363	nitrobenzen	85 a 100	16 a 72	83	181 (rozklad)
0,96	0,5	1:1 směs 1,2-dichlorethanu a nitromethanu	85	14	88	182 — 183 (rozklad)
0,96	0,5	nitroethan	90	16	84	177 (rozklad)
3,82	1,98	propylenkarbonát	95	8	68	—
1,91	0,99	ethylenkarbonát	95	6	22	—
2,02*	1,0	kyselina octová	85	5	55	—
1,92	0,79	směs 52,5 % nitromethanu a 47,5 % 2-nitropropanu	95	3 h, 50 min.	89	—

* ve formě sodné soli

Příklad 85

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-(2-hydroxy-2-fenylacetamido)-3-cefem-4-karboxylátu lithného v ledové kyselině octové

7-(2-Hydroxy-2-fenylacetamido)cefalosporanová kyselina [0,48 g, 1 mmol] a 1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio [0,5 g, 4,3 mmol] se nechají reagovat v 15 ml ledové kyseliny octové při 84 až 86 °C po dobu 8 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se jod [0,4 g, 1,6 mmol], aby se převedl nezreagovaný thiol na disulfid. Směs se míchá 20 minut při teplotě místnosti, pak se vlije do 100 ml ethylacetátu a 50 ml vody a přebytek jodu se odstraní přidávkou siřičitanu sodného. Vrstvy se rozdělí a ethylacetátová vrstva se promyje dvěma 100 ml dávkami vody a jednou 50 ml dávkou 20% roztoku chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem sodným. Ethylacetát se odstraní v rotačním odpařováku a zbytek se rozpustí v 10 ml methanolu. Přidá se dihydrát octanu lithného [0,21 g, 2 mmol] a směs se 20 minut míchá při teplotě místnosti. Produkt, který vykřystaluje, se odfiltruje, promyje 5 ml methanolu a vysuší. Získá se 0,34 g bílých krystalů (výtěžek 69,4 %). Tožnost produktu se potvrdí

NMR δ

- 3,50 (ABq, $J \approx 17$ Hz),
- 3,92 (s, -CH tetrazolu),
- 4,20 (s, 3-CH₂S—),
- 5,04 (d, C₆-H, $J = 5$ Hz),
- 5,24 (s, OCHCONH—),
- 5,64 (d, C₇-H, $J = 5$ Hz) a
- 7,44 (s, O—H).

NMR spektrum je identické s NMR spektrem autentičného vzorku produktu připraveného vytěšňováním ve vodném prostředí.

Příklad 86

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-[o-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)fenyl]acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

7-[2-[o-(Terc.butoxykarbonylaminomethyl)fenyl]acetamido]cefalosporanová kyselina [0,2 g, 0,386 mmol] a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol [0,047 g, 0,405 mmol] se nechají reagovat v 5 ml nitromethanu při 85 °C pod dusíkem po dobu 12 hodin. Získá se 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-[o-(terc.butoxykarbonylaminomethyl)fenyl]acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina. Identita produktu se potvrdí

NMR δ

- 1,45 [s, 9, -C(CH₃)₃],
- 3,65 (s, 4, 2-CH₂ a -CH₂CONH—),

- 3,85 (s, 3, -CH₃ tetrazolu),
- 4,3 (m, 4, 3-CH₂S— a -CH₂NHCOO-terc.-C₄H₉),
- 5,0 (d, 2, C₆-H, $J = 4$ Hz),
- 5,7 (q, 1, C₇-H),
- 7,25 (s, 5, fenylový H a -CONH—) a
- 8,9 (s, 1, -COOH).

Příklad 87

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-(2-ureido-2-fenylacetamido)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

7-(2-Ureido-2-fenylacetamido)cefalosporanová kyselina [0,224 g, 0,5 mmol] a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol [0,061 g, 0,525 mmol] se nechá reagovat v 8 ml nitromethanu při 85 °C 12 hodin za vzniku 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-(2-ureido-2-fenylacetamido)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny. Identita produktu se potvrdí

NMR δ

- 3,5 (d, 2, 2-CH₂, $J = 3$ Hz),
- 3,83 (s, 3, -CH₃ tetrazolu),
- 4,17 (d, 2, 3-CH₂S—, $J = 3$ Hz),
- 4,9 (d, 1, C₆-H, $J = 5$ Hz),
- 5,4 (d, 1, -CH₂CONH—, $J = 8$ Hz),
- 5,6 (m, 3, C₆-H a -NH₂),
- 6,7 (d, 1, OCH— , $J = 8$ Hz),
- |
- NH
- 7,25 (m, 5, fenylový H) a
- 9,2 (d, 1, -CH₂CONH—, $J = 8$ Hz).

Příklad 88

Příprava 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-(2-kyanacetamido)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

7-(2-Kyanacetamido)cefalosporanová kyselina [0,339 g, 1 mmol] a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol [0,122 g, 1,05 mol] se nechají reagovat v 10 ml nitromethanu při 85 °C pod dusíkem po dobu 12 hodin. Získá se 3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-(2-kyanacetamido)-3-cefem-4-karboxylová kyselina. Identifikace produktu se provede

NMR δ

- 3,5 (s, 2, 2-CH₂),
- 3,65 (s, 2, CNCH₂CONH—),
- 3,95 (s, 3, -CH₃ tetrazolu),
- 5,35 (s, 2, 3-CH₂S—),
- 5,1 (d, 1, C₆-H, $J = 6$ Hz),
- 5,75 (q, 1, C₇-H, $J = 4$ Hz),
- 7,8 (s, 1, -COOH) a
- 8,7 (d, 1, -CH₂CONH—, $J = 9$ Hz).

Příklad 89

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio]methyl]-7-[2-(m-chlorfenylthio)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

7-[2-(m-Chlorfenylthio)acetamido]cefalosporanová kyselina (0,390 g, 0,855 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,104 g, 0,9 mmol) se nechají reagovat v 10 ml nitromethanu při 85 °C pod dusíkem po dobu 12 hodin. Získá se 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio]methyl]-7-[2-(m-chlorfenylthio)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina. Identifikace produktu se provede

NMR δ

- 3,6 (s, 2, 2-CH₂),
- 3,75 (s, 2, -CH₂CONH—),
- 3,9 (s, 3, -CH₃ tetrazolu),
- 4,4 (s, 2, 3-CH₂S—),
- 5,0 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz),
- 5,8 (q, 1, C₇-H, J=4 Hz),
- 7,15 (m, 4, fenylový -H),
- 7,7 (d, 1, -CH₂CONH—, J=8 Hz) a
- 8,5 (s, 1, COOH).

Příklad 90

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio]methyl]-7-[2-(fenylthio)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

7-[2-(Fenylthio)acetamido]cefalosporanová kyselina (0,422 g, 1 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,122 g, 1,05 mmol) se nechají reagovat s 10 ml nitromethanu při 85 °C pod dusíkem po dobu 12 hodin. Získá se 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio]methyl]-7-[2-(fenylthio)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina. Identifikace produktu se provede

NMR δ

- 3,7 (s, 4, -CH₂CONH— a 2-CH₂),
- 3,9 (s, 3, -CH₃ tetrazolu),
- 4,35 (s, 2, 3-CH₂S—),
- 4,9 (d, 1, C₆-H, J=6 Hz),
- 5,8 (q, 1, C₇-H, J=4 Hz),
- 7,25 (s, 5, fenylový -H),
- 7,7 (d, 1, -CH₂CONH—, J=8 Hz) a
- 9,4 (s, 1, -COOH).

Příklad 91

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio]methyl]-8-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina v n-butyloformiátu

7-[2-(2-Thienyl)acetamido]cefalospora-

nová kyselina (3,96 g, 10 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (1,28 g, 11 mmol) se nechají reagovat v 98 ml n-butyloformiátu při 84 až 86 °C po dobu 48 hodin. Získá se 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina o teplotě tání 167,5 až 168 °C, výtěžek 79,9 % teorie. NMR spektrum produktu je identické s NMR spektrem produktu z příkladu 5.

Příklad 92

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio]methyl]-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v toluenu

Reakce popsaná v příkladu 91 se opakuje ve stejném měřítku, ale ve 150 ml toluenu při 84 až 86 °C po dobu 136 hodin. Produkt taje při 163 až 163,5 °C a získá se v 88,5% výtěžku. NMR spektrum produktu je identické s NMR spektrem produktu z příkladu 5.

Příklad 93

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio]methyl]-7-(terc.butoxykarbonylamino)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v nitromethanu

7-(Terc.butoxykarbonylamino)cefalosporanová kyselina (0,372 g, 1 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,122 g, 1,05 mmol) se nechají reagovat v 10 ml nitromethanu při 80 °C po dobu 12 hodin. Získá se 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio]methyl]-7-(terc.butoxykarbonylamino)-3-cefem-4-karboxylová kyselina. Identifikace produktu se provede

NMR δ

- 1,45 (s, 9, -C(CH₃)₃),
- 3,7 (s, 2, 2-CH₂),
- 3,95 (s, 3, -CH₃ tetrazolu),
- 4,4 (s, 2, 3-CH₂S—),
- 5,0 (s, 1, C₆-H),
- 5,6 (s, 2, C₇- a -CH₂CONH—), a
- 13 (s, 1, -COOH).

Příklad 94

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio]methyl]-7-[2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazinylkarbonylamino)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny

7-[2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazinylkarbonylamino)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]cefalosporanová kyselina (0,180 g, 0,306 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,0374 gramu, 0,322 mmol) se nechají reagovat v 6 ml nitromethanu při 80 °C po dobu 12 hodin. Získá se 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio]methyl]-7-[2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazinylkarbonylamino)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny

thio)methyl]-7-[2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazinylkarbonylamino)-2-(p-hydroxyfenyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina. Identifikace produktu se provede

NMR δ

- 1,2 (t, 3, N-CH₂CH₃),
- 3,6 (m, 6, 2-CH₂, piperazinylový 6-H a N-CH₂CH₃),
- 3,9 (m, 2, piperazinylový 5-H),
- 3,95 (s, 3, -CH₃ tetrazolu),
- 4,4 (s, 2, 3-CH₂S—),
- 5,0 (d, 1, C₆-H, J=6 Hz),
- 5,6 (d, 1, C₇-H, J=6 Hz),
- 5,8 (d, 1, CHCONH—, J=8 Hz),
- 6,8 (d, 2, fenylový -H, J=8 Hz),
- 7,3 (d, 2, fenylový -H, J=8 Hz),
- 8,3 (d, 1, -CHCONH—, J=8 Hz) a
- 9,9 (d, 1, -CHCONH—, J=6 Hz).

|
-NH

Příklad 95

Příprava 3-[[1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl]-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v acetonitrilu

7-[2-(1H-Tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanová kyselina (0,38 g, 1 mmol) a 1,3,4-thiadiazol-2-thiol (0,15 g, 1,27 mmol) se nechají reagovat v 15 ml acetonitrilu v dusíkové atmosféře za varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Získá se 3-[[1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl]-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina. Identifikace produktu se provede

NMR δ

- 3,74 (m, 2, 2-CH₂—),
- 4,43 (q, 2, 3-CH₂S—, J_{AB}=14),
- 5,16 (d, 1, C₆-H, J=5),
- 5,42 (s, 2, -CH₃ tetrazolu),
- 5,76 (q, 1, C₇-H, J_{6,7}=5, J_{7NH}=8),
- 8,87 (s, 1, tetrazolový kruh),
- 9,40 (s, 1, thiadiazolthiolová výchozí látka),
- 9,53 (d, 1, -CH₂CONH—, J=8 Hz) a
- 9,57 (s, 1, thiadiazolový kruh).

Příklad 96

Příprava 3-[[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl]-7-[5-methoxykarbonyl-5-(2,4-dichlorbenzamido)valeramido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[5-Methoxykarbonyl-5-(2,4-dichlorbenzamido)valeramido]cefalosporanová kyselina (0,3 g, 0,5 mmol) a 5-methyl-1,3,4-

-thiadiazol-2-thiol (0,1 g, 0,75 mmol) se nechají reagovat v 1,2-dichlorethanu za varu pod zpětným chladičem po dobu 16 1/2 hodiny. Získá se 3-[[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl]-7-[5-methoxykarbonyl-5-(2,4-dichlorbenzamido)valeramido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina.

Příklad 97

Příprava 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylátu lithného v acetonitrilu

7-[2-(1H-Tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanová kyselina (1,91 g, 5 mmol) a 1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio (0,7 g, 6 mmol) v 50 ml acetonitrilu se vaří 24 hodin pod zpětným chladičem a pak se ochladí na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odpaří v rotačním odpařováku na asi 10 ml. Přidá se ethanol (40 ml) a pak roztok 0,3 g hydroxidu lithného v 10 ml methanolu. Produkt, kterým je 3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát lithný vykrysluje. Reakční směs se 45 minut míchá při teplotě místnosti, produkt se odfiltruje, promyje ethanollem a vysuší za vakua při 40 °C. Výtěžek je 1,60 g (72 % teorie). Totožnost produktu se potvrdí NMR.

Příklad 98

Příprava 3-[[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl]-7-[2-formyloxy-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 1,2-dichlorethanu

7-[2-Formyloxy-2-fenylacetamido]cefalosporanová kyselina (4,6 g, 8,8 mmol) a 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (1,52 g, 11,5 mmol) v 50 ml 1,2-dichlorethanu se 12 hodin vaří pod zpětným chladičem a pak se ochladí na teplotu místnosti. Produkt 3-[[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl]-7-[2-formyloxy-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, se vysráží ve formě husté pasty. Směs se zředí dalšími 50 ml 1,2-dichlorethanu a 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Produkt se odfiltruje, promyje 1,2-dichlorethanem až do získání čirého filtrátu a pak za vakua vysuší při 40 až 45 °C, 2,8 g (63% výtěžek). Identita produktu se potvrdí NMR.

Příklad 99

Příprava 3-[[4,5-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl]thio]methyl]-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v acetonitrilu

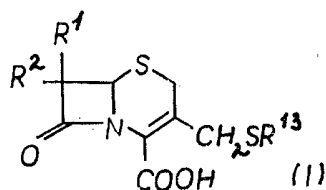
7-[2-(1H-Tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanová kyselina (8,9 g, 23,2 mmol) a 4,5-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-

-triazin-3-thiol [4,1 g, 25,8 mmol] ve 200 ml acetonitrilu se 23 hodin vaří pod zpětným chladičem a pak ochladí na teplotu místnosti. Produkt se vykrystaluje během reakce, odfiltruje se, promyje 50 ml acetonitrilu a za vakua vysuší při 40 až 50 °C. Výtěžek

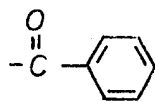
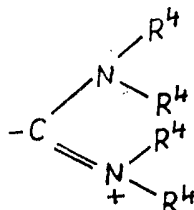
je 9,70 g (86,6 % teorie). Identita produktu 3-[[[4,5-dihydro-6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl]thio]methyl]-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, se potvrdí NMR.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

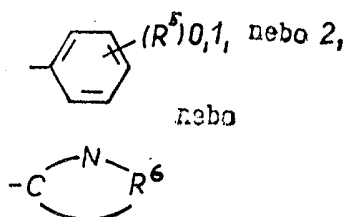
1. Způsob přípravy 3-(thiomethyl)cefalospirinových sloučenin obecného vzorce I



kde
R¹³ představuje skupinu

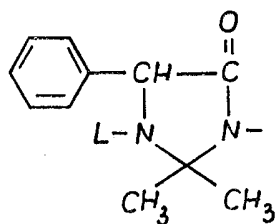


C₁ až C₄ alkylskupinu

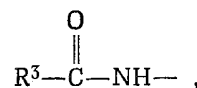


R¹ představuje vodík nebo methoxyskupinu,

R² představuje ftalimido-, sukcinimidoskupinu, zbytek vzorce



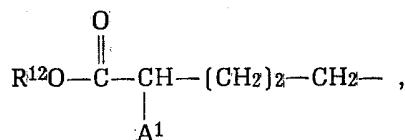
kde L představuje vodík nebo nitroskupinu, nebo zbytek vzorce



kde

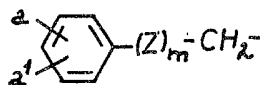
R³ představuje

1. vodík,
2. C₁—C₆ alkylskupinu,
3. —CH₂—(C₁—C₃ chloralkyl)skupinu,
4. —CH₂—(C₁—C₃ fluoralkyl)skupinu,
5. C₁—C₄ kyanalkylskupinu,
6. C₁—C₄ hydroxyalkylskupinu,
7. p-nitrobenzyloxyskupinu,
8. terc.butoxyskupinu,
9. 2,2,2-trichlorethoxyskupinu,
10. chráněnou 4-amino-4-karboxybutylskupinu vzorce



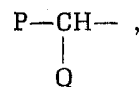
kde A¹ představuje aminoskupinu chráněnou skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího C₁—C₄ alkoxykarbonyl-, dimethylureido-, benzoyl-, halogenbenzoyl-, benzoyloxy-, halogenbenzoyloxy-, C₁—C₄ alkoxykarbonyl- a 4-(C₁—C₄ alkyl)-2,3-dioxopiperazinylnskupinu a R¹² představuje vodík nebo C₁—C₄ alkylskupinu,

11. 4-oxo-4-karboxybutylskupinu,
12. 3-karboxypropylskupinu,
13. zbytek vzorce



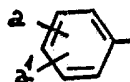
kde každý ze symbolů a a a¹ nezávisle představuje vodík, C₁—C₄ alkylskupinu, C₁—C₄ alkoxykupinu, halogen, hydroxyskupinu nebo skupinu A¹CH₂—, kde A¹ má shora uvedený význam, Z znamená kyslík nebo síru a m je číslo 0 nebo 1,

14. zbytek vzorce



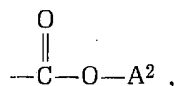
kde P představuje

- a) 2-thienylskupinu,
- b) 3-thienylskupinu nebo
- c) fenylnskupinu vzorce



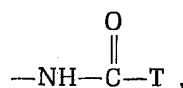
kde a a¹ mají shora uvedený význam, a Q představuje

- a) hydroxyskupinu,
- b) formyloxyskupinu,
- c) acetoxyskupinu,
- d) substituovanou karboxyskupinu vzorce

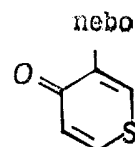
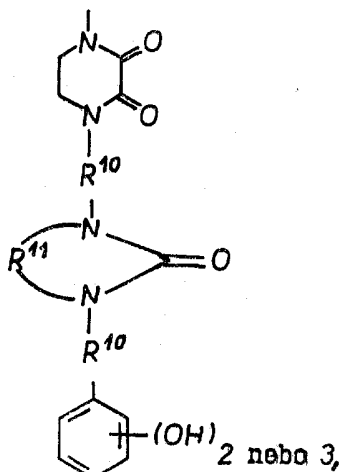
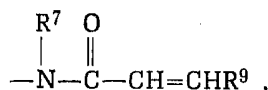
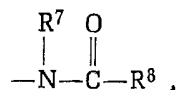
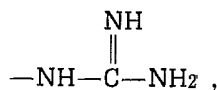


kde A² představuje difenylmethylskupinu, p-nitrobenzylskupinu, benzyl-, 2,2,2-trichlor-ethyl-, terc.butyl-, nebo p-methoxybenzylskupinu,

- e) [alkalický kov-oxysulfonyl]skupinu,
- f) aminoskupinu, chráněnou skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího C₁–C₄alkoxykarbonyl-, dimethylureido-, benzoyl-, halogenbenzoyl-, benzoyloxy-, halogenbenzoyloxy-, C₁–C₄alkoxykarbonyl- a 4-(C₁–C₄alkyl)-2,3-dioxopiperazinylkarbonylskupinu,
- g) acylovanou aminoskupinu vzorce

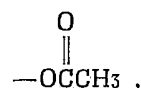
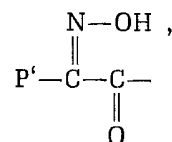


kde T představuje aminoskupinu,



kde R⁷ představuje vodík nebo C₁–C₃ alkylskupinu, R⁸ představuje fenyl-, halogenfenyl-, furyl-, monomethylamino-, dimethylamino-, monoethylamino-, diethylamino-, methylethylamino-, propylamino-, dipropylamino-, diisopropylamino-, fenylamino- nebo difenylaminoskupinu, R⁹ představuje vodík, C₁–C₄ alkyl- nebo fenylskupinu, R¹⁰ představuje vodík, C₁–C₃ alkyl-, nebo methylsulfonylskupinu a R¹¹ představuje ethylen-, trimethylen-, nebo vinylskupinu,

15. zbytek vzorce



kde P' znamená P definovaný shora, chráněnou 2-amino-4-thiazolylskupinu obsahující aminoskupinu chráněnou skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího C₁–C₄alkoxykarbonyl-, dimethylureido-, benzoyl-, halogenbenzoyl-, benzoyloxy-, halogenbenzoyloxy-, C₁–C₄alkoxykarbonyl- a 4-(C₁–C₄alkyl)-2,3-dioxopiperazinylkarbonylskupinu nebo představuje 2-furylskupinu,

16. zbytek vzorce V–S(O)_n–CH₂–, kde V představuje skupinu –CF₃ nebo –CH₂–X, kde X představuje vodík, methylskupinu, skupinu –CF₃, –CN nebo –N₃ a n znamená číslo 0, 1 nebo 2, nebo

17. zbytek vzorce Y–CH₂–, kde Y představuje

- 2-thienylskupinu,
- 3-thienylskupinu,
- 2-furylskupinu,
- 2-oxazolylskupinu,
- 2-thiazolylskupinu,
- 1-tetrazolylskupinu,
- 1-benzotriazolylskupinu,
- 2-oxazolythioskupinu,
- 2-thiazolythioskupinu,
- 1,2,3-triazol-5-ylthioskupinu,
- 1,3,4-triazol-2-ylthioskupinu,
- 1,3,4-thiadiazol-2-ylthioskupinu,
- chráněnou 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-ylthioskupinu s aminoskupinou chráněnou skupinou zvolenou ze souboru zahrnujícího C₁–C₄alkoxykarbonyl-, dimethylureido-, benzoyl-, halogenbenzoyl-, benzoyloxy-, halogenbenzoyloxy-, C₁–C₄alkoxykarbonyl-, a

4-(C₁—C₄ alkyl)-2,3-dioxopiperazinylnylkarbo-
nylskupinu, dále Y představuje 5-methyl-
-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thioskupinu, 1,2,4-thia-
diazol-5-ylthioskupinu,

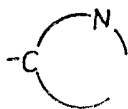
3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-ylthioskupinu,
1,2,5-thiadiazol-3-ylthioskupinu,
1,3,4-oxadiazol-2-ylthioskupinu,
5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylthioskupinu,
1-methyl-5-tetrazolylthioskupinu,
pyridylthioskupinu,
4-kyano-1,2,3-triazol-1-ylskupinu,
3-kyano-1,2,4-triazol-1-ylskupinu, nebo
chráněnou 2-amino-4-thiazolylskupinu

s aminoskupinou chráněnou skupinou zvole-
nou ze souboru zahrnujícího C₁—C₄ alkoxy-
karbonyl-, dimethylureido-, benzoyl-, halo-
genbenzoyl-, benzoyloxy-, halogenbenzoyl-
oxy-, C₁—C₄ alkoxykarbonyl- a 4-(C₁—C₄ al-
kyl)-2,3-dioxopiperazinylnylkarbonylskupinu,

každý ze symbolů R⁴ nezávisle představu-
je vodík, C₁—C₄ alkylskupinu, C₂—C₃ alke-
nylskupinu, cyklohexylskupinu nebo fenyl-
skupinu,

každý ze symbolů R⁵ nezávisle představuje
C₁—C₄ alkylskupinu, C₁—C₄ alkoxykupinu,
halogen-, hydroxy-, nitrokyano-, methansul-
fonamido- nebo trifluormethylskupinu a

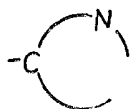
R⁶ představuje jednotku, která se zbytkem
vzorce



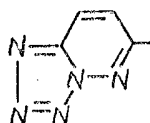
tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný pě-
ti- nebo šestičlenný heteroaromatický kruh
obsahující celkem 1 až 4 heteroatomy zvole-
né z následujících kombinací

1. atom dusíku a 0 až 1 atom kyslíku ne-
bo síry,
2. atomy dusíku a 0 až 1 atom kyslíku ne-
bo síry,
3. atomy dusíku a 0 až 1 atom kyslíku
nebo
4. atomy dusíku,

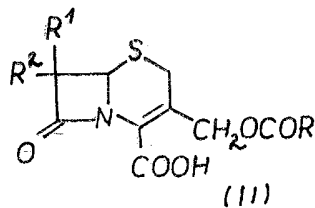
příčemž všechny ostatní atomy v kruhu jsou
atomy uhlíku, nebo jednotku, která se zbytk-
em vzorce



tvoří 2-benzoxazolylskupinu nebo zbytek
vzorce

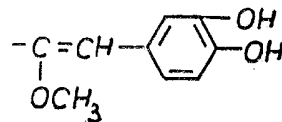
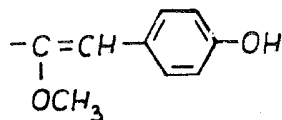


vyznačený tím, že se sloučenina obecného
vzorce II

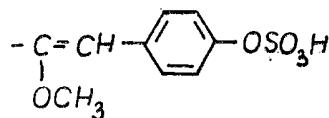


kde

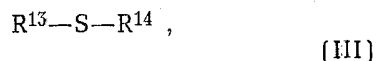
R¹ a R² mají shora uvedený význam, a
R představuje C₁—C₃ alkylskupinu, C₄—C₅
cykloalkylskupinu, aminoskupinu mono- ne-
bo di(C₁—C₃ alkyl)aminoskupinu, skupinu
vzorce



nebo



nechá reagovat s nukleofilní sloučeninou sí-
ry obecného vzorce III



kde

R¹³ má shora uvedený význam, a
R¹⁴ představuje vodík nebo tehdy a jen
tehdy, když R¹³ znamená methylenaminium-
skupinu, skupina R¹⁴ je spojena se skupinou
R¹³ za vzniku thiomochoviny,

v organickém rozpouštědle za v podstatě
bezvodých podmínkách.

2. Způsob podle bodu 1 pro přípravu slou-
čenin obecného vzorce I, kde všechny obec-
né symboly mají význam uvedený v bodě 1
s výhradou, že R³ nepředstavuje chráněnou
4-amino-4-karboxybutylskupinu, vyznačený
tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce
II použije sloučeniny, kde všechny obecné
symboly mají význam uvedený v bodě 1 s
výhradou, že R³ nepředstavuje chráněnou 4-
amino-4-karboxybutylskupinu.

3. Způsob podle bodu 1 a 2 vyznačený
tím, že se reakce provádí při teplotě 50 až
140 °C.

4. Způsob podle bodu 3 vyznačený tím, že
se reakce provádí při teplotě 70 až 120 °C.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se jako rozpouštědla použije uhlovodíku, alkoholu, amidu, etheru, ketonu, karboxylové kyseliny, esteru karboxylové kyseliny, halogenovaného uhlovodíku, nitrosloučeniny, nitrilu nebo thioetheru.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačený tím, že se jako rozpouštědla použije acetonitrilu, 1,2-dichlorethanu, methylenchloridu, propionitrilu, nitromethanu, nitroethanu, kyseliny octové, isopropylacetátu, butylacetátu, methylisobutylketonu, fluorbenzenu, thiofenu, methylethylketonu, 1,1,2-trichlorethanu, chloroformu, benzenu, tetrachlormethanu, isopropylalkoholu, nitrobenzenu, propylenkarbonátu, ethylenkarbonátu, 2-nitropropanu nebo n-butylformiátu.

7. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije sloučeniny, kde R znamená methyl- nebo aminoskupinu a ostatní symboly mají shora uvedený význam.

8. Způsob podle bodů 1 až 7 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R¹ představuje vodík, R² představuje 2-(2-thienyl)-acetamid skupinu a R¹³ má shora uvedený význam, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije sloučeniny, kde R¹ a R² mají význam uvedený v tomto bodě a R má shora uvedený význam.

9. Způsob podle bodů 1 až 7 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R¹ představuje vodík, R² představuje 2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamid skupinu a R¹³ má shora uvedený význam, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije sloučeniny, kde R¹ a R² mají význam uvedený v tomto bodě a R má shora uvedený význam.

10. Způsob podle bodu 9 pro přípravu 3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, vyznačený tím, že se 7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanová kyselina nechá reagovat s 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiolem.

11. Způsob podle bodu 9 pro přípravu 3-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, vyznačený tím, že se 7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]cefalosporanová kyselina nechá reagovat s 1,3,4-thiadiazol-2-thiolem.

12. Způsob podle bodů 1 až 7 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R¹ představuje vodík, R² představuje 2-hydroxy-2-

-fenylacetamid skupinu a R¹³ má shora uvedený význam, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije sloučeniny, kde R¹ a R² mají význam uvedený v tomto bodě a R má shora uvedený význam.

13. Způsob podle bodu 12 pro přípravu 3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl-7-[2-hydroxy-2-fenylacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, vyznačený tím, že se 7-[2-hydroxy-2-fenylacetamido]-cefalosporanová kyselina nechá reagovat s 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiolem.

14. Způsob podle bodů 1 až 7 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R¹ představuje vodík, R² představuje 2-formyloxy-2-fenylacetamid skupinu a R¹³ má shora uvedený význam, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije sloučeniny, kde R¹ a R² mají význam uvedený v tomto bodě, a R má shora uvedený význam.

15. Způsob podle bodu 14 pro přípravu 3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl-7-(2-formyloxy-2-fenylacetamido)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, vyznačený tím, že se 7-(2-formyloxy-2-fenylacetamido)-cefalosporanová kyselina nechá reagovat s 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiolem.

16. Způsob podle bodů 1 až 7 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R¹ představuje methoxyskupinu, R² představuje 2-fenylacetamid skupinu a R¹³ má shora uvedený význam, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije sloučeniny, kde R¹ a R² mají význam uvedený v tomto bodě a R má shora uvedený význam.

17. Způsob podle bodů 1 až 7 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R¹ představuje vodík, R² představuje 2-fenoxyacetamid skupinu a R¹³ má shora uvedený význam, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije sloučeniny, kde R¹ a R² mají význam uvedený v tomto bodě a R má shora uvedený význam.

18. Způsob podle bodů 1 až 7 pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R¹ představuje vodík, R² představuje 5-(chráněná amino)-5-(COOR¹²)-valeramid skupinu, kde aminoskupina je chráněna způsobem uvedeným v bodě 1, a R¹² má shora uvedený význam, a R¹³ má shora uvedený význam, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije sloučeniny, kde R¹ a R² mají význam uvedený v tomto bodě a R má shora uvedený význam.