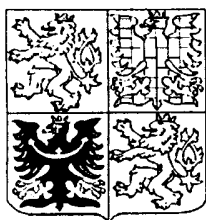


ČESKÁ  
REPUBLICA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 3475-92

(13) A3

5(51)

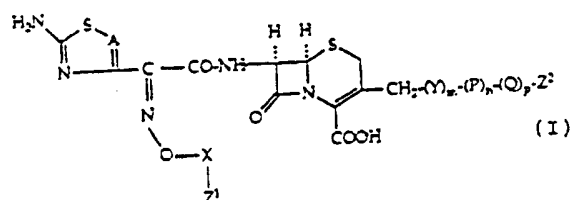
C 07 D 501/34

A 61 K 31/545

- (22) 24.11.92  
(32) 26.11.91, 26.11.91, 04.09.92  
(31) 91/3463, 91/3464, 92/2787  
(33) CH, CH, CH  
(40) 16.02.94

- (71) F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;  
(72) Engehrn Peter, Böckten, CH;  
Furlenmeier André, Basle, CH;  
Hebeisen Paul, Reinach, CH;  
Hofheinz Werner, Bottmingen, CH;  
Link Helmut, Basle, CH;  
(54) Deriváty cefalosporinu, způsob jejich výroby a léčiva na jejich bázi

- (57) Deriváty cefalosporinu obecného vzorce I kde  $Z^1$  a  $Z^2$  jednotlivě vždy popřípadě substituovaný šestičlenný aromatický kruh, substituovaný dvěma vicinálními skupinami  $-OR^1$  kde  $R^1$  je atom vodíku nebo alkonoy skupina), obsahující popřípadě jeden nebo dva atomy O nebo N nebo  $-X-Z^1$  a  $-(Q)_p-Z^2$  je vždy skupina vzorce  $-X^1-CONR^2OH$  nebo  $(Q^1)_p-CONR^2OH$ , kde  $R^2$  je atom vodíku, alkyl nebo fenylskupina; a kde dále A je atom dusíku nebo methinová skupina, X je skupina alkylenová, fenylenová nebo alkylfenylenová, přičemž každá z nich je popřípadě substituována a je spojena s některou ze skupin vzorce  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-NHCO-$ ,  $NHSO_2$  a  $CONHNHCO-$ .  $X^1$  je skupina alkylenová, fenylenová nebo alkylfenylenová, Y je skupina vzorce  $-O-$ ,  $-OCO-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-SCO-$ ,  $-SO-$  a  $-SO_2-$ , P je popřípadě substituovaný 5-ti nebo 6-tičlenný N-monoheterocyklus, nebo osmičlenný až desetičlenný N-biheterocyklus, Q představuje skupinu alkylenovou, fenylenovou nebo alkylfenylenovou, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě spojena s některou ze skupin  $-CO-$ ,  $-OCO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NHCO-$  a  $-NHSO_2-$  nebo představuje některou ze skupin  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-NHSO_2-$  a  $-CONHNHCO-$ ,  $Q^1$  je skupina alkylenová, fenylenová nebo alkylfenylenová a každý ze symbolů m, n a p představuje vždy číslo 0 nebo 1; jakož i jejich snadno hydrolyzovatelné estery a farmaceuticky vhodné soli a hydráty sloučenin obecného vzorce I nebo jejich esterů a solí.



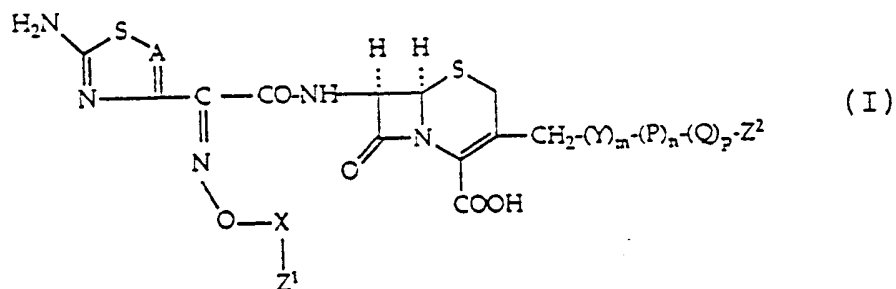
Deriváty cefalosporinu, způsob jejich výroby a léčiva na jejich bázi

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů cefalosporinu, způsobu jejich výroby a léčiv na jejich bázi.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové deriváty cefalosporinu obecného vzorce I



kde  $Z^1$  a  $Z^2$  jednotlivě představuje vždy šestičlenný aromatický kruh, který je substituován dvěma vicinálními skupinami  $-OR^1$  (kde  $R^1$  představuje atom vodíku nebo nižší alkanoylskupinu) a který popřípadě navíc obsahuje jeden nebo dva atomy kyslíku nebo dusíku a/nebo který je popřípadě substituován halogenem, karboxyskupinou nebo karboxy-nižší alkylskupinou nebo  $-X-Z^1$  a  $-(Q)_p-Z^2$  jednotlivě představuje vždy skupinu obecného vzorce  $-X^1-CONR^2OH$  nebo  $-(Q^1)_p-CONR^2OH$ , kde  $R^2$  představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu nebo fenylskupinu; a kde dále A představuje atom dusíku nebo methinovou skupinu ( $-CH=$ ), X představuje nižší alkylenovou skupinu, fenylenovou skupinu nebo nižší alkylenfenylenovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována karboxyskupinou a je popřípadě spojena s některou ze skupin vzorce  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-NHCO_2-$  a  $-CONHNHCO-$ ,  $X^1$  představuje nižší

alkylenovou skupinu, fenylenovou skupinu nebo nižší alkylen-fenylenovou skupinu, Y představuje některou ze skupin vzorce -O-, -OCO-, -OCH<sub>2</sub>-, -S-, -SCO-, -SO- a -SO<sub>2</sub>-, P představuje pětičlenný nebo šestičlenný N-monoheterocyklus, který je popřípadě substituován nižší alkylskupinou, fenylskupinou, hydroxyskupinou nebo oxoskupinou nebo osmičlenný až desetičlenný N-biheterocyklus, který je popřípadě substituován nižší alkylskupinou, karboxyskupinou, nižší alkoxykarbonylskupinou, karbamoylskupinou, hydroxymethylskupinou nebo nižší alkanoyloxymethylskupinou, Q představuje nižší alkylenovou skupinu, fenylenovou skupinu nebo nižší alkylen-fenylenovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě spojena s některou ze skupin vzorce -CO-, -OCO-, -SO<sub>2</sub>-, -NHCO- a -NHSO<sub>2</sub>- nebo představuje některou ze skupin vzorce -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -OCO-, -NHCO-, -NHSO<sub>2</sub>- a -CONHNHCO-, Q<sup>1</sup> představuje nižší alkylenovou skupinu, fenylenovou skupinu nebo nižší alkylenfenylenovou skupinu a každý ze symbolů m, n a p představuje vždy číslo 0 nebo 1;

jakož i jejich snadno hydrolyzovatelné estery a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a hydráty sloučenin obecného vzorce I nebo jejich esterů a solí.

Produkty podle vynálezu vykazují cenné antibiotické vlastnosti, a proto se jich může používat při potlačování a prevenci infekčních chorob.

Sloučeniny obecného vzorce I se přednostně vyskytují v syn-isomerní formě, která je znázorněna ve výše uvedeném vzorci. Mohou se však také vyskytovat ve formě směsi s odpovídající anti-isomerní formou, v níž převažuje syn-isomerní forma.

Předmětem tohoto vynálezu jsou kromě výše uvedených sloučenin obecného vzorce I, jejich snadno hydrolyzovatelné

ných esterů a farmaceuticky vhodných solí, jakož i hydrátů těchto látek, jako takových, také tyto sloučeniny pro použití jako terapeuticky účinné látky. Dále jsou předmětem vynálezu způsob výroby těchto produktů, léčiva na bázi těchto produktů, výroba těchto léčiv, použití produktů podle vynálezu při potlačování nebo prevenci chorob a použití produktů podle vynálezu pro výrobu antibioticky účinných léčiv.

Pomocí označení "nižší" se charakterizují zbytky a sloučeniny obsahující nejvýše 7, přednostně nejvýše 4 atomy uhlíku. Pod označením "alkyl" se rozumí přímý nebo rozvětvený nasycený uhlovodíkový zbytek, jako methyl, ethyl, propyl, isopropyl a terc.butyl. Pod označením "alkylen" se rozumí odpovídající uhlovodíkový zbytek, který však obsahuje dvě volné vazby, jako methylen, ethylen, ethyliden, 1,3-propylen, 1,4-butylen, butyliden, isopropyliden a 1,2-isobutylen. Ve fenylenovém zbytku jsou dvě volné vazby přítomny v polohách 1 a 4 (1,4-fenylen). Také pod označením "nižší alkylenfenylen" se rozumí skupina obsahující dvě volné vazby, například 1,4-fenylenmethylen, 1,4-fenylen-1,3-propylen a 1,4-fenylendimethylen. Pod označením "alkoxy", ať již se vyskytuje samo o sobě nebo ve složeninách, jako je "alkoxykarbonyl", se rozumí alkylskupina vázaná přes atom kyslíku, jako methoxyskupina a ethoxyskupina. Pod označením "alkanoyl", ať již se vyskytuje samo o sobě nebo ve složeninách, jako je "alkanoyloxy", se rozumí zbytek odvozený od nasycených mastných kyselin s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako je formyl a acetyl.

Pod označením "halogen" se rozumí některý ze čtyř halogenových atomů, t.j. chlor, fluor, brom nebo jod, přičemž chlor je významem přednostním.

Pod označením "šestičlenný aromatický kruh, který je

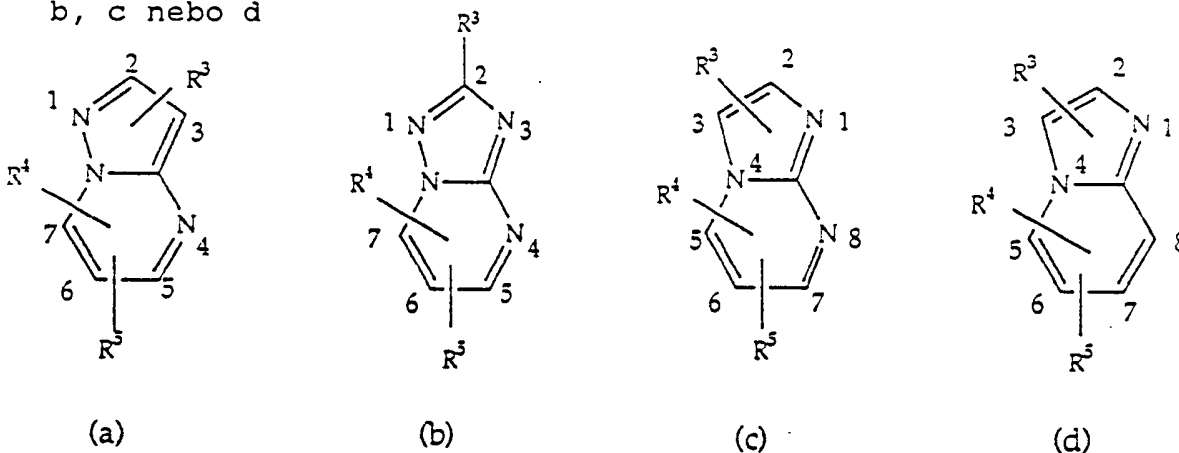
substituován dvěma vicinálními skupinami obecného vzorce  $-OR^1$  se přednostně rozumí dihydroxyfenylskupina, jako 2,3-dihydroxyfenylskupina nebo zejména 3,4-dihydroxyfenylskupina. Hydroxyskupiny jsou popřípadě substituovány nižší alkanoylskupinou, například 3,4-diacetoxifenylskupinou. Fenylové jádro je popřípadě dále substituováno výše uvedeným způsobem, například halogenem. Jako příklady takových substituovaných fenylových jader je možno uvést 2-fluor-3,4-dihydroxyfenyl, 3-chlor-4,5-dihydroxyfenyl, 2,5-dichlor-3,4-dihydroxyfenyl a 5-brom-2-chlor-3,4-dihydroxyfenyl. Aromatický kruh může přídatně obsahovat ještě jeden nebo dva atomy kyslíku nebo dusíku, přičemž vznikají tautomerní ketoformy, které rovněž spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Jedná se například o 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidyl nebo 5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl.

V přednostním provedení představují oba substituenty  $Z^1$  a  $Z^2$  v produktech podle vynálezu vždy šestičlenný aromatický kruh substituovaný dvěma vicinálními skupinami obecného vzorce  $OR^1$ . Podle dalšího přednostního provedení představuje takový kruh pouze symbol  $Z^2$ , zatímco symbol  $-X-Z^1$  představuje zbytek hydroxamové kyseliny obecného vzorce  $-X^1-CONR^2OH$ . Podle dalšího provedení je substituce obrácená, t.j.  $Z^1$  představuje výše uvedený kruh, zatímco symbol  $-(Q)_p-Z^2$  představuje zbytek hydroxamové kyseliny obecného vzorce  $-(Q^1)_p-CONR^2OH$ .

Pod označením "pětičlenný nebo šestičlenný monoheterocyklus" ve významu symbolu P se přednostně rozumí zčásti nasycená nebo aromatická skupina, která jako heteroatomy přednostně obsahuje atom kyslíku nebo atom síry a/nebo 1 až 4 atomy dusíku. V rámci tohoto vynálezu obsahují tyto skupiny dvě volné vazby. Jako příklady je možno uvést oxadiazolylen, pyrimidylen a tetrazolylen. Monoheterocyklus je popřípadě také substituován; jako příklady je možno uvést

5-(2-fenylpyrimidin-4-yl)en a 5-(2-methylpyrimidin-4-yl)en.

Přednostním významem symbolu P je osmičlenný až desetičlenný N-biheterocyklus, který je popřípadě substituován nižší alkylskupinou, karboxyskupinou, nižší alkoxykarbonylskupinou, karbamoylskupinou, hydroxymethylskupinou nebo nižší alkanoyloxymethylskupinou. Také tento osmičlenný až desetičlenný N-biheterocyklus obsahuje dvě volné vazby a přednostně znamená skupinu obecného vzorce a, b, c nebo d



kde jeden ze symbolů  $R^3$  až  $R^5$  představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu, karboxyskupinu, nižší alkoxykarbonylskupinu, karbamoylskupinu, hydroxymethylskupinu nebo nižší alkanoyloxymethylskupinu a oba zbývající symboly  $R^3$  až  $R^5$  představují vždy kovalentní vazbu.

Přednostní skupinou je skupina obecného vzorce b, kde  $R^5$  představuje 5-methylskupinu a  $R^3$  a  $R^4$  představují kovalentní vazby v polohách 2 a 7, t.j. jedná se o 2-(5-methyls-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)enskupinu.

Jednotlivé substituenty ve sloučeninách obecného vzorce I, a jejich esterech, solích a hydrátech mají přednostně následující význam:

A methin (-CH=);

- Z 3,4-dihydroxyfenyl, 2-fluor-3,4-dihydroxyfenyl, 2,5-dichlor-3,4-dihydroxyfenyl, 5-brom-2-chlor-3,4-dihydroxyfenyl; 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidyl, 5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl;
- X  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{COOH})-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ;
- $z^2$  3,4-dihydroxyfenyl, 3-chlor-4,5-dihydroxyfenyl;
- $(Q)_p$   $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OCO}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{SO}_2$ , nulový význam (t.j.  $p = 0$ );
- $(P)_n$  5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)en, 5-(pyrimidin-4-yl)en, 5-(2-methylpyrimidin-4-yl)en, 5-(2-fenylpyrimidin-4-yl)en, 5-(1H)-tetrazol-1-yl)en, 5-(2H-tetrazol-2-yl)en, 2-(5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)en, 5-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)en, 5-(2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)en, 2-(5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)en;
- $(Y)_m$   $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ , nulový význam (t.j.  $m = 0$ );
- $x-z^1$  1-(hydroxykarbamoyl)-1-methylethyl, 3,4-dihydroxybenzyl, 3,4-dihydroxyfenylsulfonylethyl, (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidyl)methyl, 2-fluor-3,4-dihydroxybenzyl, 2,5-dichlor-3,4-dihydroxybenzyl, 5-brom-2-chlor-3,4-dihydroxybenzyl, (5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)methyl, alfa-karboxy-3,4-dihydroxybenzyl a zejména 1-/3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl/1-methylethyl;
- $(Q)_p-z^2$  (3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl, /3,4-dihydroxybenzoyl)oxy/methyl, /(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonylethyl/methyl, /(3,4-dihydroxybenzoyl)amino/methyl, 3,4-dihydroxyfenyl (t.j.  $p = 0$ ), 3-chlor-4,5-dihy-

droxyfenyl (t.j. p = 0), hydroxykarbamoyl ( t.j. p = 0), N-hydroxy-N-methylkarbamoyl (t.j. p = 0), N-methyl-N-hydroxykarbamoyl (t.j. p = 0);

(P)<sub>n</sub>-(Q)<sub>p</sub>Z<sup>2</sup>

2-/(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl/-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl, 2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl, 2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl, 2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)amino]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl, 5-(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl (t.j. p = 0), 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl ( t.j. p = 0), 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenylpyrimidin-4-yl ( t.j. p = 0 ); 5-(3,4-dihydroxyfenyl)pyrimidin-4-yl (t.j. p = 0), 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methylpyrimidin-4-yl (t.j. p = 0), 3,4-dihydroxyfenyl (t.j. p = n = 0), 2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl (t.j. p = 0), 5-(2-hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl ( t.j. p = 0), 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl (t.j. p = 0), 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2H-tetrazol-2-yl (t.j. p = 0), 5-(3,4-dihydroxybenzoylamino)-1H-tetrazol-1-yl, 5-(3,4-dihydroxybenzoylamino)-2H-tetrazol-2-yl, 2/3,4-dihydroxyfenyl/5-methyl-s-triazol[1,5-a]pyrimidin-7-yl (t.j. p = 0), 2-(3-chlor-3,4-dihydroxyfenyl)-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl (t.j. p = 0), 5-(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl (t.j. p = 0), 2-(N-hydroxy-N-methylkarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl (t.j. p = 0), 2-(hydroxykarbamoyl)-5-hydroxymethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl

(t.j. p = 0), 5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl (t.j. p = 0), 5-hydroxykarbamoyl)-2-hydroxymethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl (t.j. p = 0), 5-(2-hydroxykarbamoyl)ethyl/-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl;

$(Y)_m - (P)_n - Q_p - Z^2$

/2-((3,4-dihydroxybensulfonamido)methyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio, /2-(((3,4-dihydroxybenzoyl)oxy)methyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio, /2-(((3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl)methyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio, /5-(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio (t.j. p = 0), /5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl/thio (t.j. p = 0), /5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenylpyrimidin-4-yl/thio (t.j. p = 0), /5-(3,4-dihydroxyfenyl)pyrimidin-4-yl/thio (t.j. p = 0), /5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methylpyrimidin-4-yl/thio (t.j. p = 0), (3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl (t.j. p = n = 0), /2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio (t.j. p = 0), /5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio (t.j. p = 0), 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl (t.j. p = m = 0), 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2H-tetrazol-2-yl (t.j. p = m = 0), /5-(3,4-dihydroxybenzoylamino)-1H-tetrazol-1-yl/thio (t.j. m = 0), /5-(3,4-dihydroxybenzoylamino)-2H-tetrazol-2-yl/thio (t.j. m = 0), /2-(3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio (t.j. p = 0), /2-(3-chlor-3,4-dihydroxyfenyl/-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio (t.j. p = 0), /5-(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio (t.j. p = 0), /2-(N-hydroxy-N-methylkarbamoyl)-5-

methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio (t.j. p = 0), /2-(hydroxykarbamoyl)-5-hydroxymethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio (t.j. p = 0), /5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio (t.j. p = 0), /5-(hydroxykarbamoyl)-2-hydroxymethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio (t.j. p = 0), /5-((2-hydroxykarbamoyl)ethyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl/thio.

Jednu podskupinu derivátů cefalosporinu obecného vzorce I tvoří ty sloučeniny, v nichž X představuje nižší alkylenovou skupinu, fenylenovou skupinu nebo nižší alkylfenylenovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě skubstituována karboxyskupinou a je popřípadě spojena s některou ze skupin vzorce -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -OCO-, -NHCO- a -NHSO<sub>2</sub>-, jakož i jejich estery, soli a hydráty. Přednostními látkami, které spadají do této podskupiny jsou:

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-

2-karboxylová kyselina

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxy-2-fluorbenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2-fluor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Přednostní podskupinu derivátů cefalosporinu podle vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje skupinu obecného vzorce -(nižší alkylen)-CONHNHCO-, jakož i jejich estery, soli a hydráty. Přednostními sloučeninami spadajícími do této podskupiny jsou

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[1-[3-(3,4-dihy-

droxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-  
[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-  
triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-  
azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-  
[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-  
triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-  
azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-  
[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)amino]methyl]-5-methyl-s-  
triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-  
azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli.

Další produkty podle vynálezu jsou uvedeny jako konečné produkty v dále uvedených příkladech provedení.

Sloučeniny obecného vzorce I tvoří farmaceuticky vhodné soli s bázemi. Jako příklady solí sloučenin obecného vzorce I je možno uvést soli alkalických kovů, například soli sodné a draselné, amonné soli, soli s organickými bázemi, například aminy, jako je diisopropylamin, benzylamin, dibenzylamin, triethanolamin, triethylamin, N,N-dibenzylethylendiamin, N-methylmorfolin, pyridin, piperazin, N-ethylpiperidin, N-methyl-D-glukamin a prokain nebo soli s aminokyselinami, jako je arginin a lysin. Podle počtu kyselých skupin obsažených ve sloučeninách obecného vzorce I mohou vznikat mono-, di-, trifunkční nebo polyfunkční soli.

Sloučeniny obecného vzorce I tvoří také adiční soli s

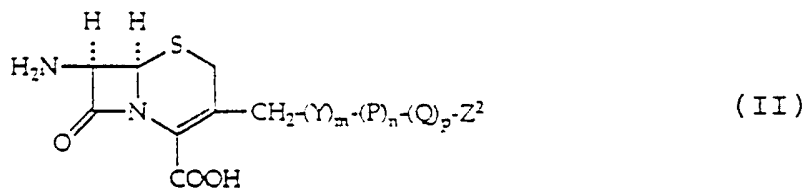
organickými nebo anorganickými kyselinami. Jako příklady adičních solí s kyselinami je možno uvést soli sloučenin obecného vzorce I s minerálními kyselinami, například halogenovodíkovými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková a jodovodíková, kyselinou sírovou, kyselinou dusičnou, kyselinou fosforečnou apod. Jako příklady adičních solí sloučenin obecného vzorce I s organickými kyselinami je možno uvést soli s organickými sulfokyselinami, například alkyl- a arylsulfonovými kyselinami, jako s kyselinou ethansulfonovou, p-toluensulfonovou, benzensulfonovou apod. a dále též soli s organickými karboxylovými kyselinami, například s kyselinou octovou, kyselinou vinnou, kyselinou maleinovou, kyselinou citronovou, kyselinou benzoovou, kyselinou salicylovou, kyselinou askorbovou apod.

Jako snadno hydrolyzovatelné estery sloučenin obecného vzorce I přicházejí v úvahu přednostně estery, které lze hydrolyzovat za mírných reakčních podmínek, zejména takové estery, které se mohou hydrolyzovat za fyziologických podmínek, například působením enzymů. Jako příklady takových esterů, které mohou být běžného typu, lze uvést 1-(nižší alkanoyloxy)-nižší alkylestery, například acetoxymethylester, pivaloyloxymethylester, 1-acetoxyethylester a 1-pivaloyloxyethylester, 1-(nižší alkoxykarbonyloxy)-nižší alkylestery, například (methoxykarbonyloxy)methylester, 1-(ethoxykarbonyloxy)ethylester a 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethylester, laktonylestery, například ftalidylester a thioftalidylester, 1-(nižší alkoxy)-nižší alkylestery, například methoxymethylester, 1-(nižší alkanoylamino)-nižší alkylestery, například acetamidomethylester, benzylester, kyanomethylester a (2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylester.

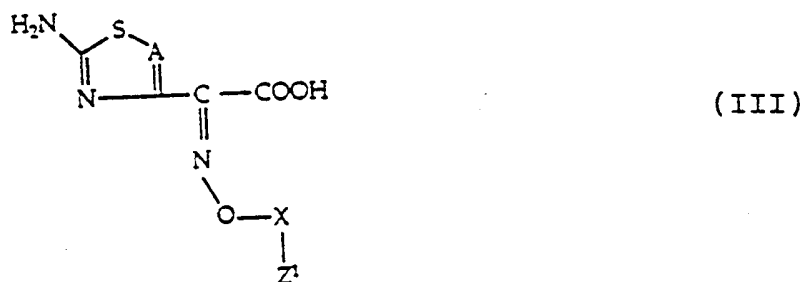
Příležitostně přítomné karboxylové skupiny ve sloučeninách obecného vzorce I mohou být rovněž ve formě snadno hydrolyzovatelných esterových skupin.

Sloučeniny podle vynálezu, t.j. sloučeniny obecného vzorce I, jejich snadno hydrolyzovatelné estery a farmaceuticky vhodné soli, jakož i hydráty těchto sloučenin, estery a soli je možno podle vynálezu připravit tak, že se:

a) sloučenina obecného vzorce II

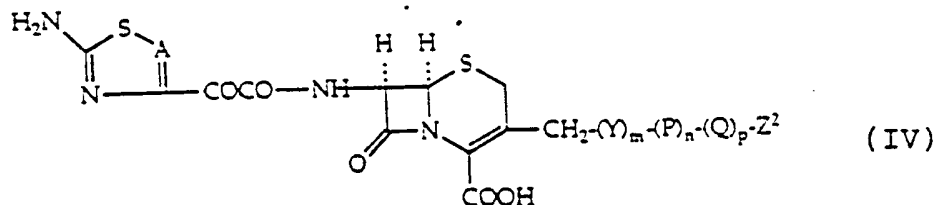


kde Y, P, Q, Z<sup>2</sup>, m, n a p mají výše uvedený význam, nebo její snadno hydrolyzovatelný ester nebo adiční sůl některé z těchto sloučenin s kyselinou acyluje karboxylovou kyselinou obecného vzorce III



kde A, X a Z<sup>1</sup> mají výše uvedený význam, nebo reaktivním derivátem této sloučeniny, nebo se

b) sloučenina obecného vzorce IV

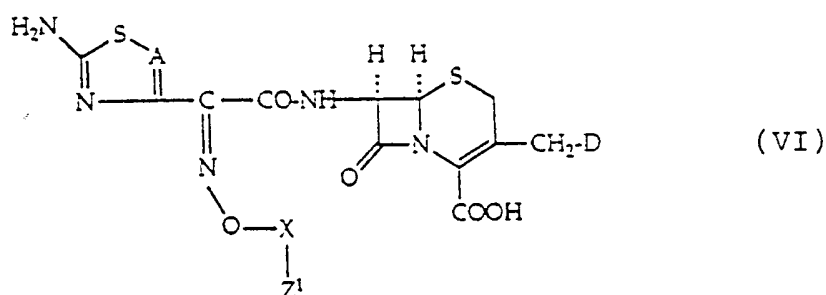


kde A, Y, P, Q, Z<sup>2</sup>, m, n a p mají výše uvedený význam, nebo její snadno hydrolyzovatelný ester nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V

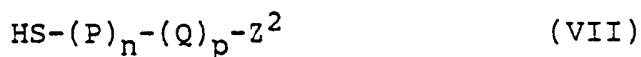


kde X a  $\text{Z}^1$  mají výše uvedený význam,  
nebo s adiční solí této sloučeniny s kyselinou, nebo se

c) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde m představuje číslo 1 a Y představuje skupinu -S- nebo jejího snadno hydrolyzovatelného esteru sloučenina obecného vzorce VI



kde A, X a  $\text{Z}^1$  mají výše uvedený význam a D představuje odstupující skupinu,  
nebo její snadno hydrolyzovatelný ester nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VII



kde P, Q,  $\text{Z}^2$ , n a p mají výše uvedený význam, nebo se

d) pro výrobu snadno hydrolyzovatelného esteru sloučeniny obecného vzorce I podrobí karboxylová kyselina obecného vzorce I odpovídající esterifikaci,

přičemž při alternativách a) až d) jsou hydroxyskupiny obsažené ve zbytcích  $\text{Z}^1$  či  $\text{Z}^2$  popřípadě chráněny a odpovídající chránicí skupiny se následně, v případě potřeby, odštěpí, nebo se

e) pro výrobu solí a hydrátů sloučenin obecného vzorce

I či hydrátů těchto solí převedou sloučeniny obecného vzorce I ve své soli nebo hydráty či v hydráty těchto solí.

Při různých variantách způsobu podle vynálezu je zapotřebí příležitostně přítomné reaktivní aminoskupiny, hydroxyskupiny a/nebo karboxyskupiny blokovat chránicími skupinami, přičemž tyto chránicí skupiny se potom o sobě známým způsobem odštěpí. Tyto případy jsou odborníkům v tomto oboru bez dalšího vysvětlování zřejmé a také volba vhodných chránících skupin a způsoby jejich odštěpování jim nebude činit žádné obtíže.

Produkty podle vynálezu se dále také mohou vyskytovat ve formě směsí s isomerními produkty odpovídajícími produktům podle vynálezu. Může se například jednat o oximy s [E]-konfigurací nebo o  $\Delta^2$ -isomery derivátů cefalosporinu podle vynálezu. Oddělování těchto vedlejších produktů a popřípadě zpětná konverze na produkty podle vynálezu se mohou provádět o sobě známými způsoby, které jsou odborníkům v tomto oboru běžné. V úvahu přitom přicházejí zejména chromatografické a krystalizační postupy.

Acylace podle varianty a) způsobu podle vynálezu se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Sloučenina obecného vzorce II se například může acylovat volnou karboxylovou kyselinou obecného vzorce III nebo její soli s báží, přičemž v tomto případě se pracuje za přítomnosti vhodného kondenzačního činidla a sloučenina obecného vzorce II se předběžně převede na snadno hydrolyzovatelný ester. Vhodným kondenzačním činidlem je například N,N'-disubstituovaný karbodiimid, jako N,N'-dicyklohexylkarbodiimid. Těchto kondenzačních činidel se přednostně používá v kombinaci s N-hydroxybenzotriazolem nebo N-hydroxysukcinimidem. Jinými vhodnými kondenzačními činidly jsou například 2-halogenpyridiniové soli, jako je

2-chlor-1-methylpyridiniumchlorid, fosforoxychlorid, thionylchlorid a oxalylchlorid.

Karboxylové kyseliny obecného vzorce III je však také možné používat ve formě jejího reaktivního derivátu. Jako reaktivní deriváty přicházejí v úvahu zejména chloridy kyselin, anhydridy kyselin, směsné anhydridy (například anhydridy s kyselinou trifluoroctovou, kyselinou benzen-sulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou a kyselinou p-chlorbenzensulfonovou) a reaktivní thiolestery, například S-(2-benzothiazolyl)thioester. Používá-li se tohoto S-(2-benzothiazolyl)thioesteru, je amin obecného vzorce II při reakci přednostně ve formě své adiční soli s kyselinou, například ve formě toluensulfonátu, methansulfonátu nebo hydrochloridu.

Acylace se popřípadě může provádět za přítomnosti činidla vázajícího kyselinu. Jako toto činidlo přichází v úvahu zejména hydroogenuhličitan sodný, uhličitan draselný, triethylamin, pyridin nebo N-methylmorfolin. Vhodnými rozpouštědly jsou například cyklické ethery, jako tetrahydrofuran a dioxan, halogenované nižší uhlovodíky, jako chloroform a methylenchlorid a dále dimethylformamid, dimethylacetamid, acetonitril, aceton a voda, jakož i jejich směsi. Reakční teplota může ležet v širokém rozmezí a zpravidla se pracuje při teplotě od -50 do 50 °C, přednostně od -10 do 30 °C.

Tvorba oximu podle varianty b) způsobu podle vynálezu může rovněž probíhat o sobě známým a každému odborníkovi obvyklým způsobem. Sloučeniny obecného vzorce V se přitom přednostně používá ve formě adiční soli s kyselinou, například hydrochloridu nebo p-toluensulfonátu. Jako vhodná rozpouštědla přicházejí v úvahu například voda, nižší alkoholy, jako methanol, cyklické ethery, jako tetrahydro-

furan a dioxan, acetonitril, N-methylpyrrolidon, dimethylformamid a dimethylacetamid, jakož i jejich směsi. Při přednostním způsobu provedení se jako rozpouštědla používá dimethylacetamid. Při jiném přednostním způsobu provedení se pracuje za přítomnosti soli mědi, přičemž v úvahu přicházejí jak soli mědné, tak soli mědnaté. Vhodnými solemi jsou například odpovídající halogenidy, například chloridy a bromidy, dále sulfáty, acetáty, nitráty, oxidy, karbonáty, perchloráty a tetrafluorboráty. Reakční teplota leží v rozmezí od -20 do 40, přednostně od 0 do 30 °C.

Podle varianty C způsobu podle vynálezu se mohou vyrábět sloučeniny obecného vzorce I, v nichž m představuje číslo 1 a Y představuje skupinu vzorce -S-, přičemž zbývající symboly mají výše uvedený význam. Také tento postup se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi obvyklými metodami. Odstupující skupinou označenou symbolem D je přednostně atom halogenu, například chloru, bromu nebo jodu, nižší alkyl- nebo arylsulfonyloxyskupina, jako methansulfonyloxyskupina nebo p-toluensulfonyloxyskupina nebo nižší alkanoyloxyskupina, jako acetoxyskupina. Přednostním významem symbolu D je acetoxyskupina. Reakce se například může provádět v inertním rozpouštědle, jako je například halogenovaný nižší uhlovodík, jako methylenchlorid nebo chloroform nebo cyklický ether, jako je tetrahydrofuran nebo dioxan nebo ether s otevřeným řetězcem, jako je diethylether. Jako další vhodná inertní rozpouštědla je možno uvést dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid nebo aceton. V reakční směsi může být také přítomna báze, jako uhličitan draselný nebo terciární amin, jako triethylamin. Merkaptanu obecného vzorce VII je také možno na reakci používat ve formě soli, přičemž k tomuto účelu přicházejí v úvahu zejména soli lithné, sodné a draselné. Reakce se může provádět v širokém teplotním rozmezí. Přednostně se však pracuje při teplotě místnosti.

Snadno hydrolyzovatelné estery karboxylových kyselin obecného vzorce I se podle varianty d) způsobu podle vynálezu přednostně vyrábějí reakcí příslušných karboxylových kyselin s halogenidem obsahujícím požadovanou esterovou skupinu, přednostně jodidem. Reakce se může urychlovat pomocí báze, například hydroxidu alkalického kovu, hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu nebo uhličitanu alkalického kovu nebo organického aminu, jako je triethylamin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU) nebo tetramethylguanidin. Tato reakce se přednostně provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je dimethylacetamid, hexamethylfosfortriamid, dimethylsulfoxid nebo přednostně dimethylformamid. Teplota přednostně leží v rozmezí od asi 0 do asi 40 °C.

Mají-li se podle variant a) až d) způsobu podle vynálezu vyrobit konečné produkty obecného vzorce I, kde  $Z^1$  a  $Z^2$  obsahují dvě vicinální hydroxyskupiny, mohou být v odpovídajících výchozích sloučeninách obecného vzorce I až VII tyto hydroxyskupiny chráněny. Po provedené reakci se hydroxyskupiny znovu uvolní. Při postupu podle variant a), b) a c) způsobu podle vynálezu jsou přednostně chráněny pouze hydroxyskupiny přítomné ve zbytku  $Z^1$  (ochrana ve zbytku  $Z^2$  není nutná). Naproti tomu při postupu podle varianty d) způsobu podle vynálezu jsou přednostně chráněny hydroxyskupiny jak ve zbytku  $Z^1$ , tak ve zbytku  $Z^2$ .

Chránicí skupiny hydroxylových skupin se přednostně zavádějí ve stupni výroby reakčního prekursoru (srovnej dále uvedené příklady provedení). Ochrany se přednostně dosahuje pomocí difenylmethylskupiny (přitom například 3,4-dihydroxyfenylskupina přechází na 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-ylskupinu), která se zavádí zahříváním s difenyldichlormethanem. Odštěpení difenylmethylskupiny se přednostně provádí působením kyselého činidla za přítomnosti stop vody, například působením koncentrované vodné kyseliny

chlorovodíkové, nebo zejména působením kyseliny trifluor-  
octové za přítomnosti stop vody. Vhodná reakční teplota leží  
od asi 0 °C do asi teploty místnosti.

Hydroxylové skupiny je také možno chránit pomocí  
nižších alkanoylskupin, například pomocí acetylskupiny.  
Tyto skupiny se mohou zavádět působením nižšího alkanoyl-  
halogenidu nebo -anhydrdu, například chloridu, za přítom-  
nosti báze, jako hydroxidu sodného, DBU nebo diisopropyl-  
ethylaminu. Odštěpování probíhá za mírně alkalických  
podmínek (při pH přibližně 7 až 8), například za použití  
hydroxidu nebo uhličitanu sodného při teplotě od asi 0 do  
asi 50 °C.

Další možnost, jak chránit hydroxyskupiny, spočívá v  
použití silylových skupin, například trimethylsilyl nebo  
terc.butyldimethylsilylskupiny. Tyto skupiny se s výhodou  
zavádějí působením odpovídajícího silylchloridu. Jejich  
odštěpování se může provádět pomocí fluoridů, přednostně  
tetrabutylamoniumfluoridu, v organickém rozpouštědle,  
například acetonitrilu, při asi 0 až 50 °C.

Výroba solí a hydrátů sloučenin obecného vzorce I nebo  
hydrátů těchto solí podle varianty e) způsobu podle vynálezu  
se může provádět o sobě známým způsobem, například reakcí  
karboxylové kyseliny obecného vzorce I nebo její soli s  
ekvivalentním množstvím požadované báze, účelně v rozpouš-  
tědle, jako je voda, nebo v organickém rozpouštědle, jako  
je ethanol, methanol, aceton aj. Soli se vyrábějí přidáním  
organické nebo anorganické kyseliny. Teplota při výrobě solí  
není kritická. Obvykle leží při teplotě místnosti, může však  
snadno být i nižší nebo vyšší, přibližně v rozmezí od 0 do 50 °C.

K výrobě hydrátů dochází většinou automaticky v průběhu  
výrobního postupu nebo následkem hygrokopických vlastností

zprvu bezvodého produktu. Při plánované výrobě hydrátu se může zcela nebo zčásti bezvodý produkt (karboxylová kyselina obecného vzorce I, její ester nebo sůl) vystavit vlhké atmosféře, například při teplotě v rozmezí od 10 do 40 °C.

Různé sloučeniny, kterých se používá jako výchozích látek, jsou buď známé nebo je možno je vyrobit o sobě známými metodami ze známých výchozích látek. Podrobnější údaje vztahující se k výrobě těchto výchozích látek jsou uvedeny v následujících příkladech provedení.

Jak již bylo uvedeno, vykazují produkty podle vynálezu cenné farmakologické, zejména antibiotické vlastnosti. Vykazují široké spektrum účinnosti proti Gram-positivním a Gram-negativním mikroorganismům. Pro důkaz této účinnosti slouží následující testy.

#### 1. Minimální inhibiční koncentrace "in vitro"

Pro důkaz antimikrobiální účinnosti produktů podle vynálezu se různé sloučeniny vyrobené podle následujících příkladů provedení zkoušejí na aktivitu in vitro pomocí zřetěvací metody na agaru. Zjištěné hodnoty aktivity, minimální inhibiční koncentrace (MIK) v mikrogramech na mililitr jsou uvedeny v následující tabulce 1.

T a b u l k a 1

Aktivita in vitro (MIK ug/ml)

Konečný produkt z př.č.	S.aureus 6538	S.pyogenes 15	S.pneumoniae BA	E.coli 25922	K.pneumoniae 418	Koxyloca 1082	S.marcescens 69138
1	16	4	.	0,25	0,12	0,5	0,25
2	32	2	.	<0,1	<0,25	4	<0,25
3	32	4	2	<0,1	<0,1	0,25	0,12
4	4	0,25	.	<0,1	<0,1	16	0,12
5	4	0,5	.	<0,1	<0,1	0,25	<0,1
6	16	2	.	<0,1	<0,1	0,12	0,12
7	32	4	2	<0,1	<0,1	<0,1	0,12
8	4	1	.	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
9	8	1	.	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
10	32	4	.	<0,1	<0,1	4	0,12
11	8	2	.	<0,1	<0,1	<0,1	0,25
12	16	2	.	<0,1	<0,1	0,5	<0,1
13	16	1	.	0,06	0,06	0,06	0,12
14	16	0,5	0,5	0,12	0,06	0,12	0,25
15	32	0,12	.	<0,1	<0,1	0,5	1
16	32	0,25	.	<0,1	<0,1	0,25	1
17	>32	0,12	.	<0,1	0,25	2	0,5
18	>32	1	.	0,12	0,12	0,25	1
19a	16	0,5	.	<0,1	<0,1	1	0,12
19b	16	0,25	.	<0,1	<0,1	0,5	<0,1
21	>32	16	8	1	0,5	1	1
22	>32	16	16	8	0,5	0,5	16
23	16	4	4	0,25	0,12	16	2

T a b u l k a 1 (pokračování 1)

Aktivita in vitro (MHK ug/ml)

Konečný pro- dukt z př.č.	E.cloacae 908SI	E.cloacae 908R	E.cloacae P49	E.aerogenes CF153	C.freundii 902	P.mirabilis 2117
1	4	16	32	.	1	0,12
2	4	1	16	0,5	<0,1	0,25
3	8	1	0,5	.	0,12	<0,1
4	4	1	32	.	<0,1	0,25
5	1	0,25	4	.	<0,1	0,25
6	4	0,12	4	<0,1	<0,1	0,25
7	4	2	1	.	0,12	0,12
8	2	0,25	8	.	<0,1	<0,1
9	4	0,12	8	<0,1	<0,1	<0,1
10	8	2	16	.	0,12	0,12
11	4	2	16	1	0,12	0,12
12	4	2	8	4	<0,1	0,12
13	4	2	8	.	0,25	0,06
14	1	1	8	.	1	0,5
15	16	2	16	.	0,25	0,12
16	8	0,25	8	0,12	0,12	0,25
17	8	1	16	0,25	0,5	0,5
18	8	2	16	0,12	0,12	<0,1
19a	2	16	16	0,12	0,25	0,25
19b	2	2	8	<0,1	<0,1	0,25
21	8	8	16	.	4	1
22	16	32	32	.	16	16
23	16	>32	>32	.	4	1

T a b u l k a 1 (pokračování 2)

Aktivita in vitro (MHK ug/ ml)

Konečný produkt z př.č.	<i>P. vulgaris</i> 1028	<i>P. aeruginosa</i> BA	<i>P. aeruginosa</i> 799/WT	<i>P. aeruginosa</i> 799/61	<i>P. aeruginosa</i> MK1184	<i>P. aeruginosa</i> 27853
1	0,5	0,5	0,5	0,25	4	4
2	0,5	<0,1	0,12	<0,1	0,25	<0,1
3	<0,1	<0,1	0,12	<0,1	<0,1	0,25
4	1	<0,1	0,25	0,12	0,25	0,5
5	0,5	0,12	<0,1	<0,1	<0,1	0,12
6	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
7	0,12	0,12	0,5	0,25	<0,1	1
8	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,12
9	<0,1	<0,1	.	<0,1	<0,1	<0,1
10	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
11	0,25	0,12	0,12	<0,1	<0,1	<0,1
12	0,25	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
13	0,06	2	1	0,06	8	4
14	0,25	4	1	0,06	16	4
15	0,5	0,5	0,5	<0,1	32	1
16	0,25	4	0,5	<0,1	>32	1
17	0,25	2	2	<0,1	8	1
18	0,12	1	0,12	<0,1	2	2
19a	0,12	1	0,25	<0,1	16	2
19b	<0,1	0,5	0,25	<0,1	8	0,25
21	2	8	8	0,25	>32	8
22	16	>32	16	0,25	>32	32
23	2	32	1	0,12	>32	32

T a b u l k a 1 (pokračování 3)

Aktivita in vitro (MHK ug/ml)

Konečný produkt z př.č.	S.aureus 6538	S.pyogenes 15	S.pneumoniae BA	E.coli 25922	K.pneumoniae 418	K.oxyloca 1082	S.marcescens (9438)
42	32	8	4	<0,1	<0,1	<0,1	0,12
43	16	8	4	<0,1	<0,1	<0,1	0,12
44	32	8	1	<0,1	<0,1	<0,1	0,25
45	16	1	0,25	0,06	0,06	0,06	0,06
46	>32	4	.	0,12	0,25	2	4
47	32	1	1	0,12	<0,1	0,25	0,25
61	16	1	4	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1

Konečný produkt z př. č.	E.cloacae 908Si	E.cloacae 908R	E.cloacae 139	E.aerogenes CF153	C.freundii 902	P.mirabilis 2117
42	4	0,5	.	.	<0,1	0,12
43	2	0,12	0,12	.	<0,1	0,12
44	8	1	.	.	0,25	0,25
45	2	>32	>32	.	0,06	.
46	16	1	16	0,25	0,5	0,25
47	8	1	16	.	0,5	0,12
61	1	0,5	1	.	<0,1	<0,1

T a b u l k a 1 (pokračování 4)

Aktivita in vitro (MIK ug/ml)

Konečný produkt z př. č.	<i>P. vulgaris</i> 1028	<i>P. aeruginosa</i> BA	<i>P. aeruginosa</i> 799/WT	<i>P. aeruginosa</i> 799/61	<i>P. aeruginosa</i> MK1184	<i>P. aeruginosa</i> 27853
42	0,25	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,25
43	0,12	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,25
44	0,25	<0,1	0,12	<0,1	0,12	0,5
45	.	0,06	0,06	0,64	1	0,12
46	0,5	0,5	0,25	<0,1	2	0,25
47	0,25	4	4	0,25	>32	4
61	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1

## 2. Experimentální systemická septikemie u myši

Albínským myším o hmotnosti 16 až 20 g se způsobí experimentální systemická septikemie intraperitoneální injekcí vzorku zředěné kultury zkušebního organismu, která byla ponechána růst přes noc. Podaný vzorek se odměří tak, aby byla dávka přibližně 5 až 100 x vyšší, než dávka, které je zapotřebí, aby došlo v průběhu 48 hodin k úhynu 50 % ošetřených zkušebních zvířat. Bakterie se podávají ve formě suspenze v kultivační půdě. Jak v případě kontrolního pokusu, tak v případě "ostrého" pokusu se používá vždy pět zkušebních zvířat pro každou zkoušenou dávku. Sloučeniny podle vynálezu se podávají subkutánně a to ve formě suspenze v prostředku Tween 80 (2%), přičemž koncentrace se volí tak, aby každé zkušební zvíře obdrželo při jednom podání 500  $\mu$ l. Dávky o každé koncentraci se podávají vždy dvakrát a to 1 a 3 hodiny po infekci (za použití *P. aeruginosa* třikrát a to 1, 3 a 5 hodin po infekci). Za dávku ED<sub>50</sub> je považována dávka, která ochrání 50 % zkušebních zvířat. Tato dávka se vypočítá na základě údajů o přežití zvířat po 4 dnech od infekce, za použití metody Probit. V následující tabulce 2 jsou uvedeny hodnoty ED<sub>50</sub> v mg/kg subkutánně pro zástupce třídy sloučenin podle vynálezu.

T a b u l k a 2

Aktivita v mg/kg s.c. při experimentální systemické septikemii u myši

Konečný produkt z příkladu č.	S.aureus Schoch	E.coli 25922	Pseudomonas aeruginosa BA
2	.	0,3	.
3	.	0,1	0,04
4	3,1	<0,1	0,12
5	3,1	<0,1	0,034
6	.	<0,2	0,3
7	.	<0,3	0,08
8	2	<0,1	0,45
9	.	<0,05	0,24
10	.	<0,1	0,15
11	3,5	<0,05	0,035
12	6,2	<0,05	0,028
13	.	.	4
14	>12	4,4	7,1
15	.	0,9	>2
16	.	<0,5	>2
19b	.	0,78	>3
21	.	<0,3	0,39
22	.	<0,05	1,8
42	10	0,005	0,017
43	12	0,05	0,019
44	>12	<0,05	<0,01
45	.	0,13	2,1
46	.	<0,5	.
47	.	<0,1	0,1
61	8,4	<0,1	0,06

Produktů podle vynálezu se může používat jako léčiv, například ve formě farmaceutických přípravků pro enterální nebo parenterální aplikace. Produkty podle vynálezu se mohou podávat například perorálně, například ve formě tablet, lakovaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suupenzí, rektálně, například ve formě čípků nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

Farmaceutické přípravky se mohou vyrábět způsoby, které jsou odborníkům v tomto oboru známy tak, že se sloučeniny podle vynálezu, popřípadě v kombinaci s jinými terapeuticky účinnými látkami, převedou spolu s vhodnými netoxickými inertními terapeuticky snášitelnými pevnými nebo kapalnými nosičovými látkami a popřípadě s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami na vhodnou galenickou aplikační formu.

Jako tyto nosiče se hodí jak anorganické, tak organické nosičové látky. Tak například pro výrobu tablet, lakovaných tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí se jako nosičů může používat laktózy, kukuřičného škrobu nebo jeho derivátů, mastku, kyseliny stearové nebo jejich solí. Pro měkké želatinové kapse se jako nosiče hodí například rostlinné oleje, vosky, tuky a polopevné a kapalné polyoly (v závislosti na povaze účinné látky nebývají však někdy při výrobě měkkých želatinových kapslí nosiče vůbec potřebné). Pro výrobu roztoků a sirupů se jako nosičové látky hodí například voda, polyoly, sachárosa, invertní cukr a glukóza. Pro injekční roztoky se jako nosičové látky hodí například voda, alkoholy, polyoly, glycerin a rostlinné oleje. Pro čípky se jako nosičové látky hodí například přírodní a ztužené oleje, vosky, tuky a polotekuté nebo tekuté polyoly.

Z farmaceutických pomocných látek přicházejí v úvahu

obvyklá konzervační činidla, látky usnadňující rozpouštění, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barvicí látky, aromatizační činidla, soli pro změnu osmotického tlaku, pufrů, povlakové prostředky a antioxidanty.

Pro sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli či hydráty přichází v úvahu zejména parenterální aplikace a k tomuto účelu se přednostně zpracovávají na lyofilizát nebo suchý prášek, který se před použitím ředí obvyklými nosiči, jako je voda nebo isotonický roztok chloridu sodného. Snadno hydrolyzovatelné estery sloučenin obecného vzorce I a jejich soli a hydráty přicházejí v úvahu zejména pro enterální podávání.

Farmaceutické přípravky mohou obsahovat sloučeniny podle vynálezu v množství přibližně 25 až 2 000 mg přednostně 100 až 1 000 mg v jednotkové dávkovací formě. Pro profylaxi a léčbu infekčních chorob u dospělých přichází v úvahu denní dávka přibližně 0,05 až 4 g, zejména 0,1 až 2 g.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter, a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Ve spektrálních datech NMR se zkratkou "br" označuje široký.

#### Příklady provedení vynálezu

##### P ř í k l a d 1

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1-hydroxykarbamoyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]-pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0.]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

0,05 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,02 g hydrochloridu 2-(aminooxy)-N-hydroxy-2-methylpropionamidu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti v 0,5 ml dimethylacetamidu. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua, zbytek se digeruje vodou a vzniklá usazenina se odfiltruje a vysuší. Získá se tak 0,015 g (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[1-hydroxykarbamoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0.]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, ve formě světle béžového prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály m. j. při δ(ppm) 1,40 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,62 (d, J=18 Hz, 1H), 3,85 (d, J=18 Hz, 1H), 4,13 (d, J=6 Hz, 2H), 4,33 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,26 (d, J=5 Hz, 1H), 5,90 (d,d J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,06 (d,d J=2,5 Hz, J=8,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 8,05 (t, J=6 Hz, 1H).

IR (KBr) 1775 cm<sup>-1</sup>

MS 849,9 (M + H<sup>+</sup>)

Hydrochlorid 2-(aminoxy)-N-hydroxy-2-methylpropionamidu, kterého se používá jako výchozí látky, se vyrobí následujícím způsobem :

0,35 g hydroxylaminhydrochloridu, 0,7 ml triethylaminu a 2,03 g bis(trimethylsilyl)acetamidu ve 20 ml dichlormethanu se 2 hodiny míchá a potom se ke směsi přidají 2 g thiolesteru 2-methyl-2-(ftalimidooxy)-2-benzothiazol propionové kyseliny (tato sloučenina je známá z EP 286 145). Směs se míchá další 3 hodiny, potom se odpaří rozpouštědlo, přidá se 25 ml ethanolu a směs se znovu odpaří. Potom se zbytek rozpustí v 50 ml ethylacetátu a 50 ml vody, organická fáze se oddělí,

promyje vodou a odpaří. Po překrystalování z 25 ml ethylacetátu se získá 1 g N-hydroxy-2-methyl-2-(ftalimidooxy)-2-methylpropionamidu o teplotě tání 184 až 187 °C (za rozkladu).

15,8 g N-hydroxy-2-methyl-2-(ftalimidooxy)-2-methylpropionamidu se rozpustí ve 150 ml ethanolu a 110 ml dimethylacetamidu. Přidají se 3 g hydrazinhydrátu, směs se 1 hodinu míchá při 0 °C, potom se zfiltruje od vysrážené látky a filtrát se za vakua odpaří. Zbytek se rozmíchá ve 150 ml vody a 50 ml 1N vodné kyseliny chlorovodíkové. Po několikanásobné filtraci se filtrát odpaří a zbytek se překrystalizuje ze 100 ml ethanolu pomocí přídavku 450 ml diethyletheru. Získá se 7,8 g krystalického (2-aminooxy)-N-hydroxy-2-methylpropionamidhydrochloridu o teplotě tání 158 až 160 °C (za rozkladu).

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)-methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se připraví následujícím způsobem :

1,0 g 2-(chlormethyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-olu (známého z C.A. 104/09-068678) se rozpustí ve 20 ml koncentrovaného vodného amoniaku a směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. Směs se prefiltruje na nuči, aby se oddělila usazenina. Matečný loup se zahustí a zbytek se vyjme do ethanolu. Přitom vykrytaluje produkt. Získá se 0,66 g 2-(aminomethyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-olu ve formě bílého prášku o teplotě tání 204 až 207 °C.

0,35 g lithné soli 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonové kyseliny (výroba viz příklad 21) se pomocí přídavku ekvivalentního množství 1N vodné kyseliny chlorovodíkové

převeďte na volnou kyselinu. Tato kyselina se v 5 ml methylenchloridu smíchá s 0,140 g N-chlorsukcinimidu a směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Vzniklá usazenina se odfiltruje a matečný louh se zahustí dosucha. Zbytek se nechá vykrytalovat z acetonitrilu. Získá se 0,27 g [3,4-[(difenylmetylen)dioxy]fenyl]sulfonylchloridu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 109 ž 110 °C.

0,37 g 2-(aminomethyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-olu se rozpustí ve 3,0 ml dimethylformamidu, přidá se 0,17 ml N-ethyl-diisopropylaminu a 0,18 g [3,4-[(difenylmetylen)dioxy]fenylsulfonylchloridu a směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Dimethylformamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se 2 x promyje vodou a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se vyjme do vody. Vzniklá usazenina se odfiltruje a vysuší. Získá se 0,370 g N-[[7-hydroxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl]methyl]-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonamidu ve formě bílého prášku.

0,26 g N-[[7-hydroxy-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl]methyl]-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonamidu se v 5,0 ml fosforoxychloridu 15 minut vaří pod zpětným chladičem. Fosforoxychlorid se odpaří za vakua vodní vývěvy a zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se smíchá s 5% roztokem hydrogensulfidu sodného v dimethylformamidu a směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Dimethylformamid se odpaří a zbytek se vyjme do vody. Hodnota pH se nastaví 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou na 2,0. Vzniklá usazenina se odfiltruje a vysuší. Získá se N-[[7-merkapt-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl]methyl]-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid ve formě žlutého prášku.

odfiltruje a vysuší. Získá se 0,12 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 2,57 (s, 3H), 3,30 (d, J=18 Hz, 1H), 3,81 (d, J=18 Hz, 1H), 4,10 (d, J=6 Hz, 2H), 4,32 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J=5 Hz, 1H), 5,76 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,06 (d,d, J=2,5 Hz, J=8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,03 (t, J=6 Hz, 1H), 9,5 (s, br. 1H), 9,81 (d, J=8 Hz, 1H) na s. br. 1H, 14,0 (s, br. 1H).

IR: KBr 1769 cm<sup>-1</sup>

MS: 734 (M+H<sup>+</sup>)

#### P ř í k l a d 2

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

0,37 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, 0,16 g 2-(aminooxy)-methyl-5-hydroxy-4-(1H)pyrimidinonu a 0,065 ml kyseliny methansulfonové se 16 hoidn míchá při teplotě místnosti ve 4 ml dimethylacetamidu. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se digeruje vodou. Produkt se odfiltruje a resuspenduje ve vodě a přidavkem 1N vodného hydroxidu sodného, kterým se pH upraví na 7,0, převede do roztoku. Roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako mobilní fáze (RP = "reversní fáze",

vhodným silikagelem tohoto typu je například Opti-up C<sub>12</sub><sup>(R)</sup>, což je výrobek firmy ANTEC, Bennwil, Švýcarsko, jedná se o silikagel zrnění 0,040 až 0,063 mm, který je upraven dodecyltrichlorsilanem). Produktové frakce se zahustí a lyofilizují. Získá se 0,15 g sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1) ve formě světle béžového prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály m.j.při δ(ppm) 2,53 (s, 3H), 3,28 (d, J=18 Hz, 1H), 3,57 (d, J=18 Hz, 1H), 4,17 (m, 3H), 4,66 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,04 (d, J=5 Hz, 1H), 5,64 (d, J=5 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,42 (s, 1H)

IR: (KBr) 1764 cm<sup>-1</sup>

MS: 894,8 (M+H<sup>⊕</sup>)

Jako výchozí látka použitý 2-(aminooxy)methyl-5-hydroxy-4(1H)pyrimidinon se může vyrobit následujícím způsobem :

0,696 g (3mmol) 5-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-4(1H)-pyrimidinonu, 0,787 g (3mmol) trifenylofosfinu a 0,489 g (3 mmol) N-hydroxyftalimidu se rozpustí v 50 ml dimethylacetamidu. K roztoku se při 20 °C přikape roztok 0,640 g (3,3 mmol) diethylesteru azodikarboxylové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu. Směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti, rozpouštědlo se za vysokého vakua odpaří a zbývající žlutý olej se nechá vykristalovat ze směsi ethanolu a etheru. Pro překrystalování z ethanolu se získá N-[(5-benzyloxy)-1,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl]methoxy]ftalimid ve formě bílých krystalů o teplotě tání 157 °C.

0,754 g (2 mmol) N-[(5-benzyloxy)-1,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl]methoxy]ftalimidu se suspenduje v 60 ml me-

thylenchloridu. K suspenzi se při  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  přikape 560 mg (2,2 mmol) bromidu boritého. Směs se 4 hodiny míchá při  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , nechá se ohřát na teplotu místnosti a míchá se dalších 16 hodin. Rozpouštědlo se za vakua odpaří, ke zbytku se přidá 30 ml vody a směs se promíchá. Produkt se odfiltruje, promyje vodou a etherem a vysuší za vysokého vakua při  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Získá se 5-hydroxy-2-[(ftalimidooxy)methyl]-4(1H)-pyrimidinon ve formě bílých krystalů o teplotě tání  $174\text{ až }175\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

0,875 g (3 mmol) 5-hydroxy-2-[(ftalimidooxy)methyl]-4(1H)-pyrimidinonu se suspenduje v 7 ml dimethylformamidu. K suspenzi se při  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  přidá 136 mg (3 mmol) methylhydrazinu a směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Roztok se 4x promyje 50 ml n-pentanu a pevný zbytek se vyjme do etheru. Produkt se odfiltruje a nechá vykrytalovat z ethanolu. Získá se 2-(aminooxy)methyl-5-hydroxy-4(1H)-pyrimidinon o teplotě tání  $163\text{ }^{\circ}\text{C}$  (za rozkladu) ve formě bílých krystalů.

### P ř í k l a d 3

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

0,70 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,32 g hydrochloridu 4-[[[(aminooxy)methyl]sulfonyl]pyrokatecholu (tato sloučenina je známá z EP 303172) se 2 dny míchá při teplotě místnosti v 7,0 ml dimethylacetamidu. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se vyjme do vody. Vzniklá

usazenina se odfiltruje, vysuší, resuspenduje ve vodě a suspenze se úpravou pH pomocí 1N vodného hydroxidu sodného na 7,0 převede na roztok. Roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako mobilní fáze. Jednotné frakce se zahustí, produkt se vysráží okyselením na pH 2,0, odfiltruje, vysuší, resuspenduje ve vodě, převede do roztoku úpravou pH na 7,0 pomocí 1N vodného hydroxidu sodného a lyofilizuje. Získá se 0,44 g sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1), ve formě světle béžového prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 2,54 (s, 3H), 3,16 (d, J=18 Hz, 1H), 3,54 (d, J=18 Hz, 1H), 4,14 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,60 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,95 (d, J=5 Hz, 1H), 5,16 (m, 2H), 5,48 (m, 1H), 7 (m, 7H), 7,42 (s, 1H), 9,5 (m, br., 1H)

IR: (KBr) 1765 cm<sup>-1</sup>

MS: 935 (M+H<sup>⊖</sup>)

#### P ř í k l a d 4

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

0,370 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,18 g hydrochloridu O-[3,4-[(difenylmetylen)dioxy]benzyl]hydroxylaminu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti ve 4 ml dimethylacetamidu.

Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se digeruje vodou. Vzniklá usazenina se ve vodě převede přidavkem 1N vodného hydroxidu sodného až do pH 7,0 na roztok, který se chromatografuje na silikagelu za použití směsi vody a acetonitrilu, jako mobilní fáze. Produktové frakce se odpaří a produkt se vysráží okyselením do pH 2,0. Usazenina se odfiltruje, ještě za vlhka rozpustí v kyselině trifluoroctové a roztok se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Kyselina trifluoroctová se odpaří za vakua vodní vývěvy a zbytek se při pH 7,0 (pH se nastaví přidavkem 1N vodného hydroxidu sodného) rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Vodná fáze se chromatografuje na silikagelu za použití směsi vody a acetonitrilu jako mobilní fáze. Produktové frakce se odpaří a vysrážejí při pH 2,0. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 0,080 g (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě světle béžového prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 2,57 (s, 3H), 3,55 (d, J=18 Hz, 1H), 3,77 (d, J=18 Hz, 1H), 4,10 (d, J=6 Hz, 2H), 4,32 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,15 (d, J=5 Hz, 1H), 5,79 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,7 (m, 6H), 7,1 (m, 2H), 7,25 (s, 1H) . překrytý šir. s 7,27, 2H, 8,03 (t, J=6Hz, 1H), 8,88 (s, br., 2H), 9,54 (s, br., 1H), 9,67 (d, J=8 Hz, 1H), 9,80 (s, br., 1H), 14,0 (s, velmi šir1H)

IR: (KBr) 1770 cm<sup>-1</sup>

MS: 870.9 (M+H<sup>⊖</sup>)

Jako výchozí látka použitý hydrochlorid O-[3,4-[(difenylmetylen)dioxy]benzyl]hydroxylaminu se vyrobí následujícím způsobem:

0,30 g 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-methanolu, 0,40 g trifenylofosfinu a 0,33 g N-hydroxyftalimidu se rozpustí v 5 ml methylenchloridu a roztok se ochladí na 0 °C. Potom se k

roztoku přidá 0,30 ml diethyldiazokarboxylátu rozpuštěného ve 2 ml methylenchloridu a směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, přičemž se roztaví. Reakční směs se nanese na 30 g silikagelu a produkt se eluuje methylenchloridem. Jednotné frakce se odpaří. Přitom dojde ke spontánní krystalizaci. Po vysušení se získá 0,370 g N-[[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]benzyl]oxy]ftalimidu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 155 °C.

0,90 g N-[[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]benzyl]oxy]ftalimidu se suspenduje v 10 ml ethanolu, suspenze se smíchá s 0,25 ml N,N-dimethylaminopropylaminu a jednu hodinu míchá při teplotě místnosti. Ethanol se odpaří, zbytek se vyjme do ethylacetátu a chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Jednotné frakce se odpaří a zbývající pěnovitá pryskyřice se nechá vykrytalovat z n-hexanu. Získá se 0,48 g O-[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]benzyl]hydroxylaminu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 159 až 163 °C. Působením ethanolické kyseliny chlorovodíkové se z této sloučeniny získá odpovídající hydrochlorid o teplotě tání 154 až 157 °C.

#### P ř í k l a d 5

Výroba sodné soli 7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2-fluor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

0,370 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,24 g hydrochlori-

du O-[(4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]hydroxylaminu se spolu 16 hodin míchá při teplotě místnosti ve 4 ml dimethylacetamidu. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se digeruje vodou. Vzniklá usazenina se odfiltruje, ještě za vlhka rozpustí v 5 ml kyseliny trifluoroctové a 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Kyselina trifluoroctová se odtáhne za vakua vodní vývěvy a zbytek se digeruje ethylacetátem. Usazenina se odfiltruje, vysuší a rozpustí ve vodě za současné úpravy pH 1N vodným hydroxidem sodným na hodnotu 7,0. Roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako mobilní fáze. Produktové frakce se odpaří a lyofilizují. Získá se 0,14 g sodné soli 7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2-fluor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1) ve formě světla béžového prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 2,54 (s, 3H), 3,30 (d, J=18 Hz, 1H), 3,60 (d, J=18 Hz, 1H), 4,12 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,72 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,01 (d, J=5 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,60 (d,d, J=5Hz, J=8 Hz, 1H), 6,8 (m, 8H), 7,23 (s, br. 2H), 7,40 (s, 1H), 8,04 (m, br. 1H), 9,51 (d, J=8 Hz, 1H)

IR (KBr) 1765 cm<sup>-1</sup>

MS: 889,3 (M+H<sup>+</sup>)

Jako výchozí látka použitý hydrochlorid O-[(4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]hydroxylaminu se může připravit následujícím způsobem:

7,2 g 3-fluorkatecholu se v 50 ml tetrachlormethanu a 40 ml chloroformu při -10 °C v průběhu 10 minut smíchá s roztokem 2,88 ml bromu ve 30 ml tetrachlormethanu. Po jednohodinovém míchání při -10 °C se reakční směs přefiltruje. Zbývající pevná látka se promyje malým množstvím chladného tetrachlormethanu a vysuší. Získá se 6,30 g 4-brom-3-fluorka-

techolu ve formě bílého prášku. Tento produkt se smíchá s 6,0 ml difenyldichlormethanu a směs se 1 hodinu zahřívá na 130 °C. Potom se produkt predestiluje při 135 °C za tlaku 5,33 Pa a nechá překrystalovat z ethanolu. Získá se 6,40 g 5-brom-4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu ve formě bílého krystalického prášku o teplotě tání 61,5 až 63 °C.

Elementární analýza:

vypočteno C 61,48; H 3,26; F 5,12; Br 21,53

nalezeno C 61,42; H 3,48; F 5,26; Br 21,69 %

17,3 g 5-brom-4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu se rozpustí ve 150 ml tetrahydrofuranu, při -78 °C smíchá s 29,1 ml 0,6M roztoku n-butyllithia v n-hexanu a směs se 15 minut míchá při stejné teplotě. Potom se k ní přidá 10 ml dimethylformamidu a po dalším 15minutovém míchání se směs smíchá se zpola nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se nechá vykřystalovat z ethanolu. Po vysušení se získá 12,7 g 4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxaldehydu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 92 až 94 °C.

Elementární analýza :

vypočteno C 74,99; H 4,09; F 5,93

nalezeno C 74,48; H 4,30; F 5,90 %

0,32 g 4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxaldehydu se rozpustí v 5 ml tetrahydrofuranu a roztok se smíchá s 20 mg lithiumborhydridu. Po 20-minutovém míchání při teplotě místnosti se přidá zpola nasycený vodný roztok chloridu amonného a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, odpaří a vysuší za vysokého vakua (přes noc). Získá se 0,320 g bezbarvého oleje, který

se rozpustí v 5 ml methylenchloridu a postupně smíchá s 0,40 g trifenylofosfinu a 0,33 g N-hydroxyftalimidu. Směs se ochladí na 0 °C a přidá se 0,30 ml diethylazodikarboxylátu rozpuštěného ve 2 ml methylenchloridu. Směs se 1 hodinu míchá při 0 °C a potom se reakční směs natáhne na 30 g silikagelu. Produkt se eluuje methylenchloridem. Jednotné frakce se odpaří a zbytek se nechá vykristalovat z ethylacetátu. Získá se 0,35 g N-[(4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]ftalimidu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 177 až 179 °C.

5,13 g N-[(4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]ftalimidu se suspenduje ve 20 ml ethanolu, smíchá s 1,62 ml 3-dimethylaminopropylaminu a 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Ethanol se odpaří za vakua vodní vývěvy a zbytek se chromatografuje na silikagelu (250 g) za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Jednotné frakce se odpaří a olejovitý zbytek se smíchá s 20 ml 1M ethanolicke kyseliny chlorovodíkové. Vytvoří se bílá usazenina, která se po jednogodinovém míchání v ledové lázni odfiltruje a promyje malým množstvím chladného ethanolu. Po vysušení se získá 3,80 g O-[(4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]-hydroxylaminhydrochloridu ve formě bílého krystalického prášku o teplotě tání 167 až 173 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz); Signály při delta (ppm) 5,00 (s, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,5 (m, 10H), 10,8 (s, šir., 3H)

#### P ř í k l a d 6

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-

5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

0,16 g 2-(aminooxy)methyl-5-hydroxy-4(1H)-pyrimidinonu, 0,065 ml methansulfonové kyseliny a 0,37 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se 16 hodin míchá při teplotě místnosti ve 3,0 ml dimethylacetamidu. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua, zbytek se digeruje vodou a vzniklá usazenina se odfiltruje. Vzniklá pevná látka se resuspenduje ve vodě, suspenze se převede do roztoku přidavkem 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, který se přidá až do pH 7,0. Roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako elučního činidla. Jednotné frakce se odpaří a lyofilizují. Získá se 0,09 g sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]-acetamido]-3-[[[2-[[[3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1) ve formě bílého prášku.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz): Signály při  $\delta$ (ppm) 2,55 (s, 3H), 3,32 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 3,62 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 4,35 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,68 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,02 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,62 (d,d,  $J=5$  Hz,  $J=8$  Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 7,28 (s, br., 2H), 7,40 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 9,92 (d,  $J=8$  Hz, 1H)  
IR (KBr)  $1766\text{ cm}^{-1}$   
MS: 860 ( $M+H^{\oplus}$ )

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se vyrobí následujícím způsobem:

4,08 g (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-(hydroxymethyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (známé z EP 302 633) a 1,54 g 3,4-dihydroxybenzoové kyseliny se smíchá s 30 ml 20% roztoku fluoridu boritého v acetonitrilu a směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Přidá se ještě 25 ml 20% roztoku fluoridu boritého v acetonitrilu a reakční směs se míchá 2 dny pod argonem při teplotě místnosti. Potom se přidá 100 ml ledové vody a reakční směs se odpaří přibližně na polovinu. Produkt se vysráží nastavením hodnoty pH na 2,0 koncentrovaným vodným amoniakem. Vysrážená látka se suspenduje ve vodě, suspenze se převede do roztoku působením 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a vzniklý roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako mobilní fáze. Produktové frakce se odpaří na asi 50 ml a produkt se vysráží okyselením roztoku na pH 2,0. Po vysušení za vysokého vakua se získá 1,60 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě bílého prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 250 MHz: Signály při δ(ppm) 2,58 (s, 3H), 3,55 (d, J=18 Hz, 1H), 3,76 (d, J=18 Hz, 1H), 4,33 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J=5 Hz, 1H), 5,06 (d, J=5 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,83 (d, J=8 Hz, 1H), 7,36 (m, 3H), 9,44 (s, br., 1H), 9,88 (s, br., 1H)

IR: (KBr) 1778 cm<sup>-1</sup>

MS: 545 (M+H<sup>+</sup>)

1,55 g (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 12 ml vody a 12 ml acetonitrilu. Hodnota pH se nastaví přidávkem 0,5 ml triethylaminu na 7,0. Potom se při 0 °C přidá 1,80 g S-(2-benzothiazolyl)-esteru-2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny a reakční

směs se 2 hodiny míchá při 0 °C. Potom se reakční směs odstředí a čirý supernatant se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Vodná fáze se oddělí, odpaří a okyselí na pH 2,0. Vzniklá žlutá usazenina se odfiltruje a vysuší za vysokého vakua. Získá se 1,72 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-3-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 2,58 (s, 3H), 3,60 (d, J=18 Hz, 1H), 3,79 (d, J=18 Hz, 1H), 4,37 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,48 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,71 (d, J=5 Hz, 1H), 5,75 (dd, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8 Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,82 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,81 (d, J=8 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H)

IR: (KBr) 1776 cm<sup>-1</sup>

MS: 699 (M+H<sup>⊕</sup>)

#### P ř í k l a d 7

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0.]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

0,35 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,13 g 4-[[[(4-aminooxy)methyl]sulfonyl]pyrokatecholhydrochloridu se 72 hodin míchá při teplotě místnosti ve 4 ml dimethylacetamidu. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se digeruje vodou. Pevná látka se odfiltruje, resuspenduje ve vodě a přidávkem 1N vodného roztoku hydroxidu sodného do pH 7,0 převede do roztoku. Roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako

elučního činidla. Jednotné frakce se zahustí a lyofilizují. Získá se 0,16 g sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1) ve formě světle béžového prášku.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz): Signály při  $\delta$ (ppm) 2,60 (s, 3H), 3,05 (d, J=18 Hz, 1H), 3,48 (d, J=18 Hz, 1H), 4,28 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,91 (d, J=5 Hz, 1H), 5,16 (m, 2H), 5,41 (dd, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,80 (m, 3H), 7,30 (m, 6H), 7,65 (s, 1H), 9,38 (d, J=8 Hz, 1H)

IR: (KBr) 1766  $\text{cm}^{-1}$

MS: 900 (M+H $^{\oplus}$ )

#### P ř í k l a d 8

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

0,42 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,37 g O-[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]benzyl]hydroxylaminu se po dobu 2 dnů míchá při teplotě místnosti v 5,0 ml dimethylacetamidu. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se digeruje vodou. Vzniklá pevná látka se odfiltruje, resuspenduje ve vodě, suspenze se převede na roztok přidávkem 1N hydroxidu sodného ve vodě až do pH 7,0. Roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako elučního činidla. Jednotné frakce se

zahustí a produkt se vysráží okyselením na pH 2,0. Vzniklá pevná látka se míchá v 10 ml kyseliny trifluoroctové s přísadou 5 kapek vody 2 hodiny při teplotě místnosti. Kyselina trifluoroctová se odpaří za vakua vodní vývěvy a zbytek se digeruje ethylacetátem. Pevná látka se odfiltruje, převede do vodného roztoku za přidavkem 1N vodného roztoku hydroxidu sodného až do pH 7,0. Roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako elučního činidla. Jednotné frakce se zahustí a lyofilizují. Získá se 0,07 g sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1) ve formě světle béžového prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 2,55 (s, 3H), 3,30 (d, J=18 Hz, 1H), 3,56 (d, J=18 Hz, 1H), 4,36 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,98 (d, J=5 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,54 (dd, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,70 (m, 5H), 7,21 (s, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,90 (s, br., 2H), 9,54 (d, J=8 Hz, 1H), 9,84 (s, br., 2H)

IR: (KBr) 1764 cm<sup>-1</sup>

#### P ř í k l a d 9

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxy-2-fluorbenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

0,42 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,32 g hydrochloridu O-[(4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-

methyl]hydroxylaminu se po dobu 24 hodin míchá při teplotě místnosti v 5,0 ml dimethylacetamidu. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se digeruje vodou. Vzniklá pevná látka se odfiltruje, resuspenduje ve vodě, suspenze se převede na roztok přidávkem 1N hydroxidu sodného ve vodě až do pH 7,0. Roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako elučního činidla. Jednotné frakce se zahustí a produkt se vysráží okyselením na pH 2,0. Pevná látka se za vlhka rozpustí v kyselině trifluoroctové a roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Potom se kyselina trifluoroctová odpaří za vakua vodní vývěvy, hodnota pH zbytku se nastaví vodným roztokem hydroxidu sodného o koncentraci 1N na 7,0 a směs se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Vodná fáze se chromatografuje na silikagelu za použití směsi vody a acetonitrilu jako elučního činidla. Jednotné frakce se zahustí a lyofilizují. Získá se 0,17 g sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxy-2-fluorbenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1) ve formě bílého prášku.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz): Signály při  $\delta$ (ppm) 2,55 (s, 3H), 3,31 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 3,53 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 4,36 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,64 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,97 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,54 (d,d,  $J=5$  Hz,  $J=8$  Hz, 1H), 6,70 (m, 4H), 7,22 (s, br. , 2H), 7,40 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 9,54 (d,  $J=8$  Hz, 1H)

IR: (KBr)  $1766\text{ cm}^{-1}$

MS: 854,3 ( $M+H^{\oplus}$ )

#### P ř í k l a d 1 0

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo-

[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0.]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1).

0,30 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0.]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,190 g hydrochloridu 4-[[[(aminooxy)methyl)sulfonyl]pyrokatecholhydrochloridu se po dobu 2 dnů míchá v 5 ml dimethylacetamidu. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se digeruje vodou. Vzniklá pevná látka se odfiltruje, resuspenduje ve vodě a suspenze se převede na roztok přidáním 1N hydroxidu sodného ve vodě až do pH 7,0. Roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako elučního činidla. Po lyofilizaci produktových frakcí se získá 0,10 g sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0.]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1) ve formě bílého prášku.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz): Signály při  $\delta$  (ppm) 2,54 (s, 3H), 3,12 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 3,40 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 4,26 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,83 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 5,04 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 5,15 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 5,47 (d, br.,  $J=5$  Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,30 (s, br., 2H), 7,67 (s, 1H)

IR: (KBr)  $1765\text{ cm}^{-1}$

MS: 942 ( $M+\text{Na}^{\ominus}$ )

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0.]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se připraví následujícím způsobem.

5,00 g 2-(chlormethyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-olu a 4,20 g jodidu sodného se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti v 75 ml dimethylformamidu. Potom se ke směsi přidá 9,60 g lithné soli 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-sulfinové kyseliny (1 : 1). Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti vznikne čirý roztok, který se ještě dalších 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za vysokého vakua a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se 3 x promyje vodou a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se nechá vykristalovat z tetrahydrofuranu. Získá se 5,70 g 2-[[[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]fenyl]sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-olu ve formě bílého prášku o teplotě tání 259 až 263 °C.

Elementární analýza :

vypočteno C 62,39; H 4,03; N 11,19; S 6,41

nalezeno C 62,64; H 4,08; N 10,92; S 6,22 %

0,25 2-[[[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]fenyl]sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-olu se v 2,0 ml fosforoxychloridu smíchá s 0,040 ml pyridinu a vzniklá směs se 30 minut zahřívá na 80 °C. Potom se reakční směs zahustí za vakua vodní vývěvy a zbytek se rozdělí mezi zcela nasycený ledově chladný vodný roztok chloridu sodného a ethylacetát. Organická fáze se promyje ledově chladným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se zahřívá v 30 ml ethanolu s 0,04 g thiomocoviny po dobu 15 minut k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení vykristaluje požadovaná látka ve formě žlutých krystalů. Získá se 0,200 g 2-[[[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]fenyl]sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-thiolu ve formě žlutého prášku o teplotě tání 272 až 275 °C (za rozkladu).

Elementární analýza :

vypočteno C 60,45; H 3,90; N 10,85; S 12,41

nalezeno C 60,29; H 3,81; N 10,95; S 12,35 %

1,00 g 2-[[[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]fenyl]sulfonyl]-methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-thiolu a 0,54 g 7-aminocefalosporanové kyseliny se rozplaví v 10 ml acetonitrilu a vzniklá suspenze se smíchá s 5,0 ml 20% roztoku fluoridu boritého v acetonitrilu. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se přidá 20 ml ledové vody. Reakční směs se zahustí na 15 ml a vzniklá suspenze se 1 hodinu míchá v ledové lázni. Vzniklá bílá usazenina se odfiltruje a vysuší za vysokého vakua přes noc. Pevná látka, která se získá, se rozpustí v 10 ml trifluoroctové kyseliny a 0,5 ml vody a roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí do sucha a zbytek se digeruje ethylacetátem. Získá se 0,60 g trifluoracetátu (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-[[3,4-dihydroxyfenyl]sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 :1) ve formě světle béžového prášku.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz): Signály při  $\delta$ (ppm) 2,60 (s, 3H), 3,64 (d,  $J=17,5$  Hz, 1H), 3,83 (d,  $J=17,5$  Hz, 1H), 4,38 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,48 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 5,06 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 5,18 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 9,74 (s, br., 1H), 10,14 (s, br., 1H)

IR (KBr): 1785  $\text{cm}^{-1}$

MS: 565 ( $\text{M}+\text{H}^{\oplus}$ )

2,00 g trifluoracetátu (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-[[3,4-dihydroxyfenyl]sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 :1) se suspenduje v 10 ml vody a 10 ml acetonitrilu a přidávkem triethylaminu až do pH 7,0 se suspenze převede na roztok. Reakční směs se

ochladí na 0 °C a potom se 4 hodiny míchá při stejné teplotě s 1,90 g S-(2-benzothiazolyl)esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny. Reakční směs se odstředí a čirý supernatant se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Vodná fáze se trochu zahustí a produkt se vysráží okyselením na pH 2,0. Po přefiltrování a vysušení za vysokého vakua se získá 2,46 g žlutého prášku, který se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi vody a acetonitrilu jako elučního činidla. Získá se 1,00 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]-methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 2,58 (s, 3H), 3,60 (d, J=18 Hz, 1H), 3,79 (d, J=18 Hz, 1H), 4,36 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 5,21 (d, J=5 Hz, 1H), 5,77 (d,d J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,67 (d, J=9 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (s, br., 2H), 7,63 (s, 1H), 9,70 (s, br., 1H), 9,81 (d, J=8 Hz, 1H), 10,10 (s, br., 1H), 14,00 (s, velmi šir. 1H)  
IR (KBr): 1774 cm<sup>-1</sup>  
MS: 719 (M+H<sup>⊕</sup>)

#### P ř í k l a d 1 1

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

0,400 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,38 g O-[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]benzyl]hydroxylaminu se v 4 ml

dimethylacetamidu 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua, zbytek se digeruje vodou, vzniklá usazenina se odfiltruje, suspenduje ve vodě a přidavkem 1N vodného roztoku hydroxidu sodného až do pH 7,0, převede do roztoku. Roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako elučního činidla. Produktové frakce se zahustí přibližně na 10 ml, okyselí se na pH 2 a vysrážená bílá usazenina se přes noc vysuší za vysokého vakua. Získá 0,330 g bílého prášku, který se rozpustí ve 3 ml kyseliny trifluoroctové s přísadou 3 kapek vody. Roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a potom se kyselina trifluoroctová odpaří za vakua vodní vývěvy. Zbytek se digeruje ethylacetátem, odfiltruje a suspenduje ve vodě. Suspenze se přidavkem 1N vodného hydroxidu sodného až do pH 7,0 převede do roztoku. Roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu, jako elučního činidla. Produktové frakce se lyofilizují. Získá se 0,10 g sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0.]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1) ve formě bílého prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 2,56 (s, 3H), 3,35 (d, J=18 Hz, 1H), 3,57 (d, J=18 Hz, 1H), 4,34 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,02 (d, J=5 Hz, 1H), 5,58 (d, br., J=5 Hz, 1H), 6,7 (m, ~6H), 6,98 (m, 2H), 7,23 (s, br., 2H), 7,63 (s, 1H)

#### P ř í k l a d 1 2

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2-fluor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-

[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

0,50 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí v 5,0 ml dimethylacetamidu, roztok se smíchá s 0,40 g O-[(4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]hydroxylaminhydrochloridu a vzniklá směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se digeruje vodou a přefiltruje. Výsledná pevná látka se rozpustí ve vodě při pH 7,0 a chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako elučního činidla. Jednotné frakce se spojí a zahustí a produkt se vysráží okyselením na pH 2,0. Po vysušení za vysokého vakua se získá 0,350 g bílého prášku, který se rozpustí ve 5 ml kyseliny trifluoroctové s přísadou 3 kapek vody. Roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a potom se kyselina trifluoroctová odpaří za vakua vodní vývěvy. Zbytek se při pH 7,0 rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Vodná fáze se oddělí a lehce zahustí. Zbytek se vysráží okyselením na 2,0. Získaný bílý prášek se suspenduje ve vodě a suspenze se přidávkem 1N vodného roztoku hydroxidu sodného až do pH 7,0 převede do roztoku. Po lyofilizaci roztoku se získá 180 mg sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2-fluor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1) ve formě světle béžového prášku.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz): Signály při  $\delta$ (ppm) 2,58 (s, 3H), 3,48 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 4,33 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,46 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,17 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 5,79 (dd,  $J=5$  Hz,  $J=8$  Hz, 1H), 7 (m, 7H), 9,50 (d,  $J=8$  Hz, 1H)

IR (KBr): 1765  $\text{cm}^{-1}$

MS: 873,7 ( $\text{M}+\text{H}^{\oplus}$ )

P ř í k l a d 1 3

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

125 mg (0,2 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[5-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, 41 mg (0,26 mmol) 2-(aminooxy)methyl-5-hydroxy-4(1H)-pyrimidinonu a 50 mg (0,26 mmol) hydrátu para-toluensulfonové kyseliny se rozpustí ve 3 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 14-ti hodinovém míchání při teplotě místnosti se roztok zahustí za vysokého vakua a zbytek se smíchá s vodou. Produkt se odfiltruje a postupně promyje vodou, ethanolem a diethyletherem. Získá se 160 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ (ppm) 3,60 (d, J=18 Hz, 1H), 3,83 (d, J=18 Hz, 1H), 4,48 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 5,22 (d, J=5 Hz, 1H), 5,84 (dd, J=5 Hz a J=8 Hz, 1H), 6,65 (d, J=2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,88 (d, J=8 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (dd, J=8 Hz a J=2 Hz, 1H), 7,74 (d, J=2 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,91 (d, J=8 Hz, 1H).

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-

[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se může vyrobit následujícím způsobem :

33,2 g 3-aminopyrazolu a 110 g ethylesteru 3,4-dimethoxybenzoyloctové kyseliny se 6 hodin míchá při 80 °C v 500 ml ledové kyseliny octové. Po ochlazení se vykrystalovaný produkt odfiltruje na nuči, promyje diethyletherem a vysuší. Získá se 45 g 5-(3,4-dimethoxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-olu o teplotě tání 268 až 270 °C.

15,3 g 5-(3,4-dimethoxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-olu se 5 hodin vaří pod zpětným chladičem ve 300 ml 47% bromovodíku. Potom se roztok ochladí, za vakua zahustí a smíchá s 500 ml vody. Vysrážený 4-(7-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)pyrokatechol se odsaje na nuči, promyje vodou a vysuší. Získá se 13,5 g béžových krystalů o teplotě tání nad 270 °C.

12,16 g 4-(7-hydroxypyrazolo[1,5-a]-5-yl)pyrokatecholu se suspenduje ve 100 ml fosforoxychloridu. K suspenzi se přikape 19 ml N,N-dimethylanilinu, směs se 1 hodinu míchá při 80 °C, ochladí se a odpaří za vakua vodní vývěvy. Ke zbytku se přidá 250 g ledové vody, směs se nechá ohřát na 25 °C a potom se extrahuje 1 000 ml ethylacetátu a 500 ml acetonu. Organická fáze se promyje vodou a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi aceton/ethylacetát, 1 : 1, jako elučního činidla. Získané produktové frakce se za vakua zahustí na 50 ml, přičemž vykrystaluje produkt. Získá se 5,35 g béžových krystalů 4-(7-chlorpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)pyrokatecholu o teplotě tání nad 270 °C. Tento produkt se přidá k roztoku 7,5 g monohydrátu hydrogenosulfidu sodného v 100 ml vody a 100 ml ethanolu. Směs se zahřeje na 55 °C a po 0,5 hodině odpaří. Ke zbytku se přidá 100 ml vody, pH směsi se přibližně 30 ml 3N vodné kyseliny chlorovodíkové nastaví na 1 a reakční produkt se

odsaje na nuči, promyje vodou a vysuší. Získá se 4,85 g žlutého krystalického 4-(7-merkaptopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)pyrokatecholu o teplotě tání nad 280 °C.

272 mg 7-aminocefalosporanové kyseliny a 272 mg výše uvedeného 4-(7-merkaptopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-pyrokatecholu se suspenduje ve směsi 2 ml sulfolanu a 2 ml dichlormethanu. K suspenzi se přidá 0,75 ml etherátu fluoridu boritého a směs se 5 hodin míchá při 25 °C. Potom se přimísí 20 ml vody, vodná fáze se oddělí, její pH se nastaví koncentrovaným vodným roztokem amoniaku na 3,5 a vysrážený produkt se odfiltruje na nuči, promyje vodou, methanolem a nakonec diethyetherem a vysuší při tlaku 13,3 Pa a teplotě 40 °C. Získá se 350 mg (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

Elementární analýza :

vypočteno C 50,95; H 3,63; N 14,85; S 13,60

nalezeno C 51,10; H 3,74; N 14,74; S 13,64

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ 3,60 (d, J=18 Hz, 1H), 3,77 (d, J=18 Hz, 1H), 4,48 (s, br., 2H), 4,82 (d, J=6 Hz, 1H), 5,02 (d, J=6 Hz, 1H), 6,65 (d, J ca. 1 Hz, 1H), 6,87 (d, J=9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,55 (d,d, J=ca. 1 a 9 Hz, 1H), 7,74 (d, J=ca. 1 Hz, 1H), 8,18 (d, J ca. 1 Hz, 1H), 9,25 (s, br., 1H), 9,57 (s, br., 1H).

1,41 g (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 30 ml dimethylacetamidu a roztok se smíchá s 1,45 g 5-(2-benzothiazolyl)esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny. Směs se 0,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a potom se zahustí za vakua při 20 °C. Zbytek se rozpustí ve 25 ml dimethylformamidu a 25 ml acetonu, roztok

se přefiltruje a přidají se k němu 2 ml 2M roztoku sodné soli 2-ethylkapronové kyseliny v acetonu a potom 50 ml diethyletheru. Vysrážená látka se odsaje na nuči a potom chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu, jako elučního činidla. Produktové frakce se zahustí a jejich pH se nastaví 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou na 1. Vysrážený produkt se odsaje na nuči, promyje vodou a vysuší za tlaku 13,3 Pa a teploty 40 °C. Získá se 1,15 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

Elementární analýza :

vypočteno C 47,99; H 3,06; N 15,67; S 15,37

nalezeno C 48,32; H 2,87; N 15,93; S 15,51 %

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ 3,68 (d, J=18 Hz, 1H), 3,82 (d, J=18 Hz, 1H), 4,56 (s, br., , 2H), 5,25 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,77 (dd, J=5,5 a . 8,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J=ca. 1 Hz, 1H), 6,88 (d, J=9 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,55 (dd, J= ca. 1 a . 9 Hz, 1H), 7,73 (d, J=ca. 1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,19 (d, J=ca. 1 Hz, 1H), 9,22 (br., . 1H), 9,57 (s, 1H), 9,83 (d, J=8,5 Hz, 1H).

#### P ř í k l a d 1 4

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

59 mg (0,095 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 41 mg (0,121 mmol) p-toluensulfonátu

2-[(aminooxy)methyl]-5-hydroxy-4H-pyran-4-onu (1 : 1) se rozpustí ve 2 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 24 hodinovém míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odtáhne a zbytek se smíchá se 4 ml vody. Vysrážený produkt se odfiltruje a promyje vodou. Po vysušení za vysokého vakua při teplotě místnosti se získá 67 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[5-(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-[[3,4-dihydroxyfenyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ (ppm) 3,63 (d, J=18Hz, 1H), 3,83 (d, J=18Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 5,22 (d, J=5Hz, 1H), 5,84 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,62 (d, J=2Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,85 (d, J=8Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,54 (dd, J=8Hz a J=2Hz, 1H), 7,74 (d, J=2Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,20 (d, J=2Hz, 1H), 9,85 (d, J=8Hz, 1H).

Jako výchozí látka použitý p-toluensulfonát 2-[(aminooxy)methyl]-5-hydroxy-4H-pyran-4-onu (1 : 1) se připraví následujícím způsobem :

16,68 g (86 mmol) diethylesteru azodikarboxylové kyseliny se rozpustí v 1 200 ml absolutního tetrahydrofuranu. Ke vzniklému roztoku se přidá směs obsahující 22,6 g (86 mmol) trifenylofosfinu, 14,1 g (86 mmol) N-hydroxyftalimidu a 20,0 g (86 mmol) 5-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-4H-pyran-4-onu (známého z J. Med. Chem. 17, 1, 1974). Po 20-ti hodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs přefiltruje a filtrační koláč se promyje ethanolem. Filtrát a promývací roztok se spojí a zahustí a zbytek se nechá vykristalovat z ethanolu. Po několikanásobném překristalování z ethanolu se získá 23,5 g N-[[5-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2-yl]methoxy]ftalimidu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 172 °C.

1,77 g (4,7 mmol) N-[[5-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-

2-yl]methoxy]ftalimidu se suspenduje ve 250 ml dichlormethanu a při  $-70^{\circ}\text{C}$  smíchá s 1,32 g (5,2 mmol) bromidu boritého, rozpuštěného v 5 ml dichlormethanu. Výsledná směs se 3 hodiny míchá při  $-70^{\circ}\text{C}$  a 20 hodin při teplotě místnosti. Rozpuštědlo se za vakua odtáhne a ke zbytku se při  $0^{\circ}\text{C}$  přidá přibližně 70 ml vody a 10 ml ethanolu. Po dvouhodinovém míchání se produkt odfiltruje a postupně promyje vodou, ethanolem a diethyletherem. Získá se 1,3 g N-[(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)methoxy]ftalimidu, ve formě bílého prášku o teplotě tání  $200$  až  $203^{\circ}\text{C}$  (za rozkladu).

570 mg (2 mmol) N-[(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-methoxy]ftalimidu se suspenduje v 5 ml absolutního dimethylformamidu a suspenze se při  $-10^{\circ}\text{C}$  smíchá se 100 mg (2 mmol) methylhydrazinu. Po 1,5 hodinovém míchání při teplotě místnosti se výsledná směs zahustí za vysokého vakua a ke zbytku se přidá asi 15 ml ethanolu. Ke směsi se přidají 2 g hydrátu p-toluensulfonoé kyseliny a produkt se vysráží přidávkem asi 90 ml diethyletheru. Po dvojnásobném překrystalování ze směsi ethanolu a diethyletheru se získá 460 mg p-toluensulfonátu 2-[(aminoxy)methyl]-5-hydroxy-4H-pyran-4-onu (1 : 1) ve formě bílých krystalů o teplotě tání  $167^{\circ}\text{C}$  (za rozkladu).

#### P ř í k l á d 1 5

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2-fluor-(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[5-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

66 mg (0,1 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-

amido)-3-[[[5-[[[3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 47 mg (0,13 mmol) hydrochloridu O-[(4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]hydroxylaminu se rozpustí v 1 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 20-ti hodinovém míchání při teplotě místnosti se směs zahustí za vysokého vakua a ke zbytku se přidá 0,5 ml ethanolu a 3 ml vody. Vysrážený produkt se odfiltruje a promyje vodou. Po vysušení za vysokého vakua a při teplotě místnosti se získá 98 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m. j. při 3,64 (d, J=18Hz, 1H), 4,18 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,69 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,09 (d, J=5Hz, 1H), 5,73 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,75-7,0 (5H), 7,22 (s, 2H), 7,3-7,6 (13H), 8,46 (s, 1H), 8,47 (2H), 9,25 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,60 (d, J=8Hz, 1H).

95 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se 5,5 hodiny míchá v 3 ml kyseliny trifluoroctové. Roztok se odpaří a zbytek se vykrystaluje z 5 ml etheru. Produkt se odsaje na nuči, promyje diethyletherem a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se 75 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[2-fluor-(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[5-[[[3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m. j. při  $\delta$  3,52 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,78 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 4,17 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ ), 4,74 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,01 (s, 2H), 5,14 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,76 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,52 (dd,  $J=8\text{Hz}$  a  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 6,66 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,69 (s, 1H), 6,78 (dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 6,87 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,91 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,32 (2H), 7,57 (3H), 8,44 (s, 1H), 8,48 (2H), 9,64 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H).

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-[(3,4-dihydroxyfenyl)2-fenyl-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se vyrobí následujícím způsobem:

7,2 g (30 mmol) methylesteru (3,4-dimethoxyfenyl)malonaldehydové kyseliny a 10 g (42 mmol) benzamidinu se roztaví při  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . Reakční směs se chromatografuje na 250 g silikagelu (o zrnění 0,063 až 0,2 mm) a produkt se eluuje směsí dichlormethan/methanol (9 : 1, objemově). Eluát se zkoncentruje za vakua při  $45\text{ }^\circ\text{C}$  a krystalický produkt se odsaje na nuči. Produkt se promyje diethyletherem a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se 6,2 g 5-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-fenyl-6(1H)-pyrimidinonu ve formě žlutých krystalů o teplotě tání  $230\text{ }^\circ\text{C}$ .

7,4 g 5-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-fenyl-6(1H)-pyrimidinonu se míchá ve 250 ml 48% vodné kyseliny bromovodíkové po dobu 24 hodin při  $100\text{ }^\circ\text{C}$  a potom po dobu 24 hodin při  $140\text{ }^\circ\text{C}$ . Potom se směs ochladí a vzniklé žluté krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a suspendují ve 200 ml vody. K suspenzi se přidá hydrogenuhlíčan sodný až do pH 7,5. Po dvouhodinovém míchání se produkt odfiltruje, promyje vodou a za vakua při teplotě místnosti vysuší nad hydroxidem draselným. Získá se 6 g 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4(3H)-pyrimidinonhydrobromidu ve formě žlutého prášku o teplotě tání nad  $250\text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály při  $\delta$  6,77 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,07 (dd,  $J=8\text{Hz}$  a  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,28 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,5-7,6 (3H), 8,1-8,2 (3H), 9,07 (br. 2H), 12,86 (br. 1H).

6,0 g (21,4 mmol) 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4(3H)-pyrimidinonhydrobromidu se rozpustí ve 100 ml pyridinu a při teplotě místnosti se za míchání smíchá s 5,2 g (51 mmol) acethanhydridu. Po 1,5 hodině se ke směsi přidá 200 ml diethyletheru a vysrážený produkt se odfiltruje. Pevná látka se promyje diethyletherem a vysuší za vysokého vakua při 35 °C. Získá se 7,1 g 4-(3,4-dihydro-4-oxo-2-fenyl-5-pyrimidinyl)-o-fenylendiacetátu, ve formě bílých krystalů o teplotě tání 240 °C.

6,8 g (18,7 mmol) 4-(3,4-dihydro-4-oxo-2-fenyl-5-pyrimidinyl)-o-fenylendiacetátu se rozpustí ve 150 ml fosforoxychloridu. Po 6-ti hodinovém míchání při 100 °C se roztok zahustí za vakua a zbytek se vysuší za vysokého vakua. Přidá se dichlormethan a směs ledu a vody a po dobrém promíchání se oddělí dichlormethanová fáze. Ta se vysuší síranem sodným a zbaví rozpouštědla destilací. Produkt se nechá vykrytalovat z ethanolu, odfiltruje se a promyje směsí ethanolu a diethyletheru. Získá se 6 g 4-(4-chlor-2-fenyl-5-pyrimidinyl)-o-fenylendiacetátu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 152 až 153 °C.

6,0 g (15,7 mmol) 4-(4-chlor-2-fenyl-5-pyrimidinyl)-o-fenylendiacetátu se suspenduje ve 200 ml methanolu. Za míchání se k suspenzi přidá při 50 °C 10 g hydrátu hydrogenosulfidu sodného. Po dalších 4 hodinách při 60 °C se směs přefiltruje a filtrát zahustí. Zbytek se rozpustí asi v 150 ml vody a hodnota pH se upraví na 5 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážený produkt se odsaje na nuči, promyje vodou vysuší při teplotě místnosti a vykrytaluje z ethanolu. Získá se 3,6 g 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4(3H)pyrimidinthionu ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 220 °C.

162 mg (0,6 mmol) 7-aminocefalosporanové kyseliny a 216

mg (0,66 mmol) 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4(3H)pyrimidinthionu se suspenduje v 7 ml směsi dichlormethanu a sulfolanu (1 : 1 - objemově). K suspenzi se za míchání přidají 4 ml diethyletherátu fluoridu boritého. Po 16 hodinách se směs za vysokého vakua při teplotě místnosti zahustí, zbytek se promyje diethyletherem a rozpustí v asi v 3 ml vody. Přidá se hydrogenuhličitan sodný až do pH 5. Potom se ke směsi přidá 1 ml diethyletheru a 0,5 ml ethanolu, vysrážený produkt se odsaje, postupně promyje vodou, ethanolem a etherem a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina ve formě béžového prášku (výtěžek 250 mg).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m. j. při δ 3,50 (d, J=18Hz, 1H), 3,77 (d, J=18Hz, 1H), 4,18 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,72 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,76 (d, J=5Hz, 1H), 4,98 (d, J=5Hz, 1H), 6,79 (dd, J=8Hz a J=2Hz, 1H), 6,88 (d, J=8Hz, 1H), 6,92 (d, J=2Hz, 1H), 7,5-7,6 (3H), 8,42 (s, 1H), 8,45 (2H), 9,25 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

1,02 g (2mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 25 ml vody a 25 ml acetonitrilu. K suspenzi se za míchání přikape při 0°C 27 ml 0,1N vodného hydroxidu draselného a ke směsi se po částech přidá 1,0 g (3 mmol) S-(2-benzothiazolyl)esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny. Směs se 1 hodinu míchá při 0 °C a potom 2 hodiny při 15 až 20 °C. Potom se suspenze přefiltruje a filtrační koláč promyje vodou. Matečný louh se spojí s promývacím roztokem, promyje se ethylacetátem a nakonec se okyselí zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou (přibližně na pH 4). Vysrážený produkt se odsaje na nuči a postupně promyje vodou a diethyletherem. Po vysušení za vysokého vakua při teplotě místnosti se získá 0,5 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thia-

zolglyoxylamido)-3-[[[5-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)2-fenyl-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m. j. při δ 3,58 (d, J=18Hz, 1H), 3,81 (d, J=18Hz, 1H), 4,20 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,75 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,17 (d, J=5Hz, 1H), 5,74 (dd, J=5Hz a J=3Hz, 1H), 6,78 (dd, J=8Hz a J=2Hz, 1H), 6,86 (d, J=8Hz, 1H), 6,92 (d, J=2Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,5-7,6 (3H), 7,80 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,48 (2H), 9,26 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,77 (d, J=8Hz, 1H).

#### P ř í k l a d 1 6

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

60 mg (0,09 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, 20,5 mg (0,13 mmol) 2-(aminooxy)-methyl-5-hydroxy-4-(1H)-pyrimidinonu a 13 mg (0,13 mmol) methansulfonové kyseliny se rozpustí v 0,6 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 18-ti hodinovém stání při teplotě místnosti se směs za vysokého vakua a teploty místnosti zahustí a zbytek se nechá vykrytalovat z ethanolu. Produkt se promyje diethyletherem a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)-methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina (26 mg) ve formě žlutého prášku. Z matečného louhu se po zahustění získá dalších 28 mg stejné sloučeniny ve formě žlutých krystalů.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 3,53 (d, J=18Hz, 1H), 3,83 (d, J=18Hz, 1H), 4,19 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,75 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,88 (2H), 5,18 (d, J=5Hz, 1H), 5,82 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,79 (dd, J=2Hz a J=8Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,87 (d, J=8Hz, 1H), 6,92 (d, J=2Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,56 (3H), 8,43 (s, 1H), 8,46 (2H), 9,25 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,85 (d, J=8Hz, 1H).

### P ř í k l a d 1 7

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxykarbamoyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

33 mg (0,05 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 11 mg (0,065 mmol) hydrochloridu 2-(aminooxy)-N-hydroxy-2-methylpropionamidu se rozpustí v 0,8 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 22 hodinách míchání při teplotě místnosti se směs zahustí za vysokého vakua a zbytek se nechá vykrytalovat z vody. Produkt se odfiltruje, promyje vodou, ethanolem a diethyletherem a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se 32 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxykarbamoyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě běžového prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 1,36 (s, 6H), 3,58 (d, J=18Hz, 1H), 3,83 (d, J=18Hz, 1H), 4,20 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,76 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,20 (d, J=5Hz, 1H), 5,88 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,79 (dd, J=8Hz a J=2Hz, 1H), 6,87 (d, J=8Hz, 1H), 6,91 (d, J=2Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,55 (3H), 8,44 (s,

1H), 8,46 (2H), 8,88 (1H), 9,23 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,62 (d, J=8Hz, 1H), 10,05 (s, 1H).

P ř í k l a d 1 8

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2,5-dichlor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

66 mg (0,1 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 55 mg (0,13 mmol) hydrochloridu 5-[(aminooxy)methyl]-4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu se rozpustí ve 2 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti se směs za vysokého vakua a teploty místnosti odpaří a zbytek se nechá vykristalovat ze směsi etanolu a diethyletheru. Získá se 130 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě nažlutého prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j.při δ 3,40 (d, J=18Hz, 1H), 3,67 (d, J=18Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,73 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,11 (d, J=5Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,76 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,78 (dd, J=8Hz a J=2Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,87 (d, J=8Hz, 1H), 6,92 (d, J=2Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,4-7,6 (15H), 8,45 (s, 1H), 8,47 (2H), 9,72 (d, J=8Hz, 1H).

102 mg (0,1 mmol) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)me-

thoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 3 ml kyseliny trifluoroctové. Po 5 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs za vakua při teplotě místnosti odpaří a zbytek se nechá vykristalovat ze směsi ethanolu a diethyl-etheru. Získá se (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2,5-dichlor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina (63 mg) ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m. j. při  $\delta$  3,52 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,79 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 4,18 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,75 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,08 (s, 2H), 5,16 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,77 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,74 (s, 1H), 6,78 (dd,  $J=8\text{Hz}$  a  $J=2\text{Hz}$ ), 6,87 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,92 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 6,93 (s, 1H), 7,28 (2H), 7,56 (3H), 8,44 (s, 1H), 8,46 (2H), 9,24 (1H), 9,31 (1H), 9,67 (2H), 9,70 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H).

Výroba hydrochloridu 5-[(aminooxy)methyl]-4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu je popsána v příkladu 29.

#### P ř í k l a d 1 9

Výroba a) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxykarbamoyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxykarbamoyl)-2-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

a) 90 mg (0,15 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazol-

glyoxylamido)-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 34 mg (0,2 mmol) hydrochloridu 2-(aminooxy)-N-hydroxy-2-methylpropionamidu se rozpustí ve 2 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti se směs zahustí za vysokého vakua při teplotě místnosti a zbytek se nechá vykrytalovat ze směsi ethanolu a diethylaetheru. Produkt se odsaje na nuči a promyje etherem a vodou. Po vysušení za vysokého vakua při teplotě místnosti se získá 72 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxykarbamoyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  1,40 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,50 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,75 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,90 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,70 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,16 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,86 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,74 (dd,  $J=2\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,80 (s, 1H), 6,82 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,86 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 8,32 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,63 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 10,07 (s, 1H).

b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxykarbamoyl)-2-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se vyrobí analogickým postupem. Získá se ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  1,40 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,77 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,92 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,74 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,18 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,86 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,69 (dd,  $J=2\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,82 (s, 1H), 6,83 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 6,84 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8,20 (s, 1H), 9,63 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 10,08 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-

karboxylová kyselina se vyrobí následujícím způsobem:

7,2 g (30 mmol) methylesteru 2-formyl-2-(3,4-dimethoxyfenyl)octové kyseliny, 4,8 g (60 mmol) formamidinhydrochloridu a 7,74 g (60 mmol) N-ethyl-diisopropylaminu (Hünigova báze) se 55 hodin míchá v 60 ml ethanolu při 50 °C a potom za vakua zahustí. Zbytek se několikrát promyje diethyletherem a potom nechá vykristalovat ze směsi ethanolu a diethyletheru. Nažloutlý produkt se odsaje na nuči a promyje směsí ethanolu a diethyletheru. Po vysušení za vysokého vakua při teplotě místnosti se získá 1,6 g 5-(3,4-dimethoxyfenyl-4(3H)-pyrimidinonu o teplotě tání 205 až 206 °C.

5-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-methyl-4(3H)-pyrimidinon se vyrobí podobně. Jeho teplota tání je 187 až 188 °C a jedná se o bílou pevnou látku.

9,28 g (40 mmol) 5-(3,4-dimethoxyfenyl)-4(3H)-pyrimidinonu se po dobu 48 hodin vaří pod zpětným chladičem v 300 ml 48% vodné kyseliny bromovodíkové. Získaná suspenze se odsaje na nuči, filtrační koláč se vyjme do vody a produkt se vysráží přidávkem hydrogenuhlíčitanu sodného. Usazenina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší při teplotě místnosti. Získá se 8,3 g 5-(3,4-dihydroxyfenyl-4(3H)-pyrimidinonhydrobromidu ve formě béžového prášku o teplotě tání nad 270 °C.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály při delta 6,75 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,97 (dd,  $J=8\text{Hz}$  a  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,22 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 8,01 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,9 až 9,2 (2H).

5-(3,4-dihydroxyfenyl-4(3H)-pyrimidinon se vyrobí analogickým způsobem. Jedná se o béžovou pevnou látku o teplotě tání 237 °C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při delta 2,29 (s, 3H), 6,73

(d, J=8Hz, 1H), 6,94 (dd, J=8Hz a J=2Hz, 1H), 7,20 (d, J=2Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,8 až 9,2 (2H).

7,8 g (38 mmol) 5-(3,4-dihydroxyfenyl-4(3H)-pyrimidinonhydrobromidu se rozpustí v 60 ml absolutního pyridinu a roztok se smíchá ss 15,3 ml (115 mmol) acetanhydridu. Vzniklý roztok se 5 hodin míchá při teplotě místnosti a potom se za vakua zahustí. Zbytek se nechá vykrytalovat z diethyletheru a potom se produkt překrytaluje z ethanolu. Získá se 7,3 g 4-(3,4-dihydro-4-oxo-5-pyrimidinyl)-o-fenylendiacetátu ve formě béžových krystalů o teplotě tání 183 až 184 °C.

4-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-5-pyrimidinyl)-o-fenylendiacetát se vyrobí podobným způsobem. Získá se ve formě bílých krystalů o teplotě tání 178 až 179 °C.

194 mg (0,67 mmol) 4-(3,4-dihydro-4-oxo-5-pyrimidinyl)-o-fenylendiacetátu se přidá k 5 ml fosforoxychloridu. Po 6-ti hodinovém míchání při 100 °C se směs zahustí za vakua při 40 °C. Zbytek se rozpustí ve směsi dichlormethanu a methanolu (99 : 1 - objemově) a roztok se promyje vodou. Potom se tento roztok vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se nechá vykrytalovat z ethanolu. Béžové krystaly se odsají, promyjí petroletherem a vysuší za vakua při teplotě místnosti. Získá se 90 mg 4-(4-chlor-5-pyrimidinyl)-o-fenylendiacetátu o teplotě tání 108 °C.

4-(4-chlor-2-methyl-5-pyrimidinyl)-o-fenylendiacetát se vyrobí podobným způsobem. Jeho teplota tání je 111 °C. Jedná se o bílé krystaly.

1,1 g (3,6 mmol) 4-(4-chlor-5-pyrimidinyl)-o-fenylendiacetátu se rozpustí ve 30 ml methanolu. K roztoku se přidá 1,56 g hydrátu hydrogensulfidu sodného a směs se 4,5 hodiny míchá při 60 °C. Rozpouštědlo se za vakua oddesti-

luje a zbytek se rozpouští ve 20 ml vody. Roztok se okyselí zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 5, vysrážený produkt se odsaje a promyje vodou a diethyletherem. Po vysušení za vysokého vakua se získá 770 mg 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4(3H)-pyrimidinthionu ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 235 °C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály při delta 6,74 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,81 (dd,  $J=8\text{Hz}$  a  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,08 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,92 (s, 1H), 8,24 (1H), 8,98 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 14,18 (1H).

5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methyl-4(3H)-pyrimidinthion se vyrobí analogickým způsobem. Získá se žlutá pevná látka o teplotě tání 213 až 215 °C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály při delta 2,42 (s, 3H), 6,73 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,78 (dd,  $J=8\text{Hz}$  a  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,06 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,82 (s, 1H), 9,0 (2H), 14,0 (1H).

220 mg (0,81 mmol) 7-aminocefalosporanové kyseliny a 250 mg (1,04 mmol) 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4(3H)-pyrimidinthionu se suspenduje v 8 ml směsi sulfolanu a dichlormethanu (1 : 1 - objemově) a směs se za míchání smíchá s 5 ml diethyletherátu fluoridu boritého. Po 18-ti hodinách se směs za vakua zahustí a zbytek se promyje diethyletherem. Potom se přidají 2 ml ethanolu a 4 ml vody a přidá se hydrogenuhličitan sodný až do pH 5. Produkt se odsaje promyje vodou a diethyletherem a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se 311 mg (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály při  $\delta$  3,41 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,70 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,89 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,66 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,73 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 4,94 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 6,72 (dd,  $J=2\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,82 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,85 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 8,31 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

(6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se připraví podobným způsobem. Má podobu béžové pevné látky.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 3,42 (d, J=18Hz, 1H), 3,68 (d, J=18Hz, 1H), 3,87 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,68 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,73 (d, J=5Hz, 1H), 4,96 (d, J=5Hz, 1H), 6,69 (dd, J=2Hz a J=8Hz, 1H), 6,81 (d, J=8Hz, 1H), 6,81 (d, J=2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,25 (s, 1H).

215 mg (0,5 mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se suspenduje v 10 ml vody a 5 ml acetonitrilu. Potom se ke směsi při 0 °C za míchání přikape 7,5 ml 0,1N vodného roztoku hydroxidu draselného a v průběhu 1 hodiny se po částech přidá 210 mg (0,65 mmol) S-(2-benzothiazolyl)-esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny. Po dalších 5-ti hodinách se přidá 0,1N vodný hydroxid draselný až do pH 7,8. Získaná suspenze se přefiltruje, filtrát se promyje ethylacetátem a okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 5. Vysrážený produkt se odsaje a promyje vodou a diethyletherem. Po vysušení za vysokého vakua se získá 200 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 3,52 (d, J=18Hz, 1H), 3,74 (d, J=18Hz, 1H), 3,93 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,70 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,13 (d, J=5Hz, 1H), 5,72 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,73 (dd, J=2Hz a J=8Hz, 1H), 6,85 (d, J=8Hz, 1H), 6,86 (d, J=2Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,77 (d, J=8Hz, 1H).

(6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methyl-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-

8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se vyrobí stejným způsobem (běžový prášek).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 2,60 (s, 3H), 3,52 (d, J=18Hz, 1H), 3,73 (d, J=18Hz, 1H), 3,94 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,70 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,16 (d, J=5Hz, 1H), 5,72 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,68 (dd, J=2Hz a J=8Hz, 1H), 6,82 (d, J=2Hz, 1H), 6,83 (d, J=8Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,75 (d, J=8Hz, 1H).

#### P ř í k l a d 2 0

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2,5-dichlor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

100 mg (0,17 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 93 mg (0,22 mmol) hydrochloridu 5-[(amino-oxy)methyl]-4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu se rozpustí ve 2 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 20-ti hodinovém míchání se rozpouštědlo oddestiluje za vysokého vakua při teplotě místnosti. Zbytek se nechá vykristalovat z diethyletheru. Produkt se odsaje na nuči a promyje diethyletherem a vodou. Získá se 160 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě běžového prášku ( po vysušení za vysokého vakua při teplotě místnosti).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  3,89 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,66 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,08 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,11 (2H), 5,74 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,72 (dd,  $J=2\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,78 (s, 1H), 6,86 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 6,86 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,14 (s, 1H), 7,4-7,6 (10H), 8,32 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,67 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H).

165 mg (0,17 mmol) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 3 ml kyseliny tri-fluoroctové. Roztok se nechá 15 hodin stát při teplotě místnosti, potom se za vakua zahustí a zbytek se nechá vykrytalovat z diethyletheru. Krystaly se odsají, promyjí směsí diethyletheru a ethanolu (10 : 1 - objemově). Krystaly se vysuší za vysokého vakua. Získá se 115 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2,5-dichlor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina ve formě nažloutlého prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  3,41 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,69 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,87 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,67 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,08 (2H), 5,10 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,74 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,72 (dd,  $J=2\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,75 (s, 1H), 6,84 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,84 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 6,96 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,70 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H).

Výroba hydrochloridu 5-[(aminooxy)methyl]-4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu je popsána v příkladu 29.

#### P ř í k l a d 2 1

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1-hydroxykarbamoyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

0,50 g (0,93 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí v 5 ml dimethylacetamidu a vzniklý roztok se míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti s 0,21 g (1,20 mmol) hydrochloridu 2-(aminooxy)-N-hydroxy-2-methylpropion-amidu. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se rozmíchá ve vodě. Pevná látka se odfiltruje a přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi vody a acetonitrilu, jako elučního činidla. Získá se 240 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1-hydroxykarbamoyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě bílého lyofilizátu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 250 MHz): Signály při  $\delta$ (ppm): 1,56 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 3,37 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,68 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 4,13 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,16 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,22 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,81 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 7,00-7,40 (m, 4H).

IR:  $1768\text{ cm}^{-1}$

MS: 679 ( $\text{M}+\text{H}^{\oplus}$ )

Jako výchozí látka potřebná (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se vyrobí následujícím způsobem:

74 ml 0,6M butyllithia v n-hexanu se smíchá se 116 ml diethyletheru a ochladí na  $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Potom se přikape roztok 40,0 g 5-brom-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu ve 170 ml diethyletheru. Reakční směs se 1 hodinu míchá, přičemž její teplota vzroste na  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Potom se směs ochladí na  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  a uvádí se do ní po dobu 45 minut suchý plynný oxid siřičitý. Nadbytek oxidu siřičitého se vyfouká jednogodinovým probubláváním suchým argonem. Reakční směs se nechá roztát,

přičemž teplota se vyrovná na teplotu místnosti. Přitom vzniklá bílá usazenina se odfiltruje a vysuší. Získá se 22,2 g lithné soli 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-sulfinové kyseliny ve formě bílých krystalů o teplotě tání nad 300 °C (za rozkladu).

6,00 g hydrochloridu p-methoxybenzylesteru 7-amino-3-chlormethylcefalosporanové kyseliny se rozpustí v 60 ml dimethylsulfoxidu a k roztoku se přidá 3,00 g jodidu sodného a 7,20 g lithné soli 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-sulfinové kyseliny, načež se vzniklá směs 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za vysokého vakua a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu draselného. Přitom vzniklá bílá usazenina se odfiltruje a rozpustí ve 20 ml kyseliny trifluoroctové, 10 ml anisolu a 2 ml vody. Vzniklý roztok se 5 hodin míchá při teplotě místnosti a potom se rozpouštědlo odpaří, nejprve za vakua vodní vývěvy a potom za vysokého vakua. Tmavý zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a 1N vodnou kyselinu chlorovodíkovou. Vodná fáze se přečistí aktivním uhlím a produkt se vysráží úpravou pH na 3,50. Získá se (6R,7R)-7-amino-3-[[ (3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě bílého prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ (ppm) 3,46 (s, 2H), 4,17 (d, J=14 Hz, 1H), 4,76 (d, J=5 Hz, H), 4,92 (d, J=14 Hz, 1H), 4,98 (d, J=5 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 9,8 (s, br. 1H), 10,2 (s, br. 1H)

IR (KBr) 1777 cm<sup>-1</sup>

MS: 384 (M+H<sup>⊕</sup>)

190 mg (0,50 mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[ (3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 2,0 ml směsi vody a acetonitrilu (1 : 1) pomocí přídavku 0,075 ml (0,50 mmol) triethylaminu. Vzniklý roztok se ochladí na 0 °C,

přidá se k němu 280 mg (asi 0,75 mmol) S-(2-benzothiazolyl)-esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny a směs se míchá po dobu 1,5 hodiny. Pevná látka se oddělí odstředěním. Čirý supernatant se rozdělí mezi vodu a ethylacetát, vodná fáze se odpaří přibližně na poloviční objem a produkt se vysráží okyselením na pH 2,0. Po vysušení za vysokého vakua se získá 180 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého prášku.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz): Signály při  $\delta$  (ppm): 3,58 (m, 2H), 4,27 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,94 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,20 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,76 (dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 6,92 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,14 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,81 (d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10,18 (s, 1H), 13,62 (s, br. 1H).

MS: 541 ( $\text{M}+\text{H}^{\oplus}$ )

IR: 1773  $\text{cm}^{-1}$

## P ř í k l a d 2 2

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxysulfonyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

0,50 g (0,93 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí v 5,00 ml dimethylacetamidu, přidá se 0,31 g (1,20 mmol) hydrochloridu 4-[[[(aminooxy)methyl]sulfonyl]pyrokatecholu a směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua, ke zbytku se přidá voda, vzniklá usazenina se odfiltruje a resuspenduje ve vodě. Přídavkem 1N vodného roztoku hydroxidu sodného až do pH 6,6 se tato usazenina převede do roztoku. Čištění se

provádí chromatograficky na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu, jako elučního činidla. Po lyofilizaci se získá 520 mg sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxysulfonyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 250 MHz): Signály při  $\delta$  (ppm): 3,09 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,50 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 4,10 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,96 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,15 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,45 (m, 2H), 5,61 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 7,0-7,4 (m, 7H)

MS: 763,9 ( $\text{M}+\text{H}^{\oplus}$ )

IR (KBr): 1767  $\text{cm}^{-1}$

#### P ř í k l a d 2 3

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

190 mg (0,50 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 3 ml dimethylacetamidu, přidá se 220 mg (0,62 mmol) hydrochloridu O-[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]benzyl]-hydroxylaminu a směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se rozmíchá ve vodě. Pevná látka se odfiltruje, rozpustí v kyselině trifluoroctové a nechá 1 hodinu stát při teplotě místnosti. Trifluoroctová kyselina se odpaří a zbytek se rozmíchá v ethylacetátu. Pevná látka se odfiltruje a potom přečistí chromatografií na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu, jako elučního činidla. Po lyofilizaci se získá 100 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[(3,4-dihydro-

xyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ (ppm) 3,37 (m, 2H), 3,86 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,95 (d, J=5Hz, 1H), 5,54 (m, 2H), 6,6-7,2 (m, 6H, aromat.), 6,71 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 9,5 (d, J=8Hz, 1H)

MS: 678 (M+H<sup>⊖</sup>)

IR: 1767 cm<sup>-1</sup>

#### P ř í k l a d 2 4

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Roztok 200 mg (0,457 mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 346 mg (0,55 mmol) (Z)-O-[3,4-[(difenylmethylen)dioxybenzyl]oximu S-(2-benzothiazolyl)-2-amino-4-thiazolglyoxylátu se v 19 ml dimethylacetamidu 7 hodin míchá při teplotě místnosti a potom odpaří za vysokého vakua. Zbytek se suspenduje ve vodě a potom odsaje. Produkt na nuči se 3 x suspenduje v ethylacetátu, vždy se odsaje a následně promyje ethylacetátem, ethanolem, dichlormethanem a diethyletherem. Získá se 295 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]benzyl]oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  2,60 (s, 3H), 3,52 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,74 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 4,36 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,42 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,02 (s, 2H), 5,18 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,81 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $8\text{Hz}$ , 1H), 6,71 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,98 (d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,04 (d, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,34-7,60 (10H), 9,72 d (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H).

250 mg (0,28 mmol) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-[(difenylethylenedioxy)benzyl]oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se při  $0^\circ\text{C}$  rozpustí v 16 ml trifluoroctové kyseliny. Po 5-ti hodinovém stání při  $0^\circ\text{C}$  se rozpouštědlo odtáhne za vysokého vakua při teplotě místnosti. Zbytek se suspenduje ve směsi ethanolu a diethyletheru. Produkt se odfiltruje a promyje diethyletherem. Získá se 80 g (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl]oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě světle béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  2,60 (s, 3H), 3,56 (d,  $J=18\text{Hz}$ ), 3,78 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 4,40 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,47 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,92 (s, 2H), 5,17 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,80 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,6-6,8 (4H), 7,23 (s (br. ), 2H), 7,39 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,37 (s (br. ), 1H), 9,66 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H).

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se získá následujícím způsobem:

Při  $0^\circ\text{C}$  se 1,35 g (13,7 mmol) triethylaminu přikape k roztoku 0,62 g (8,92 mmol) hydroxylaminhydrochloridu v 15 ml absolutního methanolu. Vzniklá směs se 10 minut míchá a

potom se k ní přikape roztok 1,0 g (4,46 mmol) methylesteru 7-merkaptto-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxylové kyseliny (tato sloučenina je známá z EP 303 172) v 30 ml absolutního methanolu. Směs se 3 dny míchá při teplotě místnosti a potom se béžová suspenze okyselí 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 4 a přefiltruje. Produkt na nučí se promyje vodou a diethyletherem a nechá vykristalovat ze směsi methanolu a dichlormethanu. Získá se 510 mg N-hydroxy-7-merkaptto-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxamidu ve formě béžových krystalů o teplotě tání 213 °C (za rozkladu).

3,1 g (13,9 mmol) N-hydroxy-7-merkaptto-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxamidu a 3,4 g (12,5 mmol) 7-aminocefalosporanové kyseliny se suspenduje v 75 ml směsi sulfolanu a dichlormethanu (1 : 1 - objemově). Při 0°C se k suspenzi přikape 7,5 ml etherátu fluoridu boritého a směs se 2,5 hodiny míchá při teplotě 0 °C a potom 15 hodin při teplotě místnosti. Přidá se 200 ml dichlormethanu a po 30 minutách míchání se reakční směs odsaje. Produkt na nučí se rozpustí ve 100 ml vody. Produkt se z roztoku vysráží přidávkem nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (pH přibližně 5) a promyje vodou, ethanolem a etherem. Získá se (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina ve formě béžového prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,60 (s, 3H), 3,56 (d, J=18Hz, 1H), 3,77 (d, J=18Hz, 1H), 4,36 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,45 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,83 (d, J=5Hz, 1H), 5,04 (d, J=5Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitý (Z)-O-[3,4-[(difenylmethylen)dioxybenzyl]oxim S-(2-benzothiazolyl)-2-amino-4-thiazolglyoxylát se může vyrobit následujícím způsobem:

81,4 g 3,4-[(difenylmethylen)dioxy]benzylchloridu (známého z Tetrahedron Letters, 2745 (1977)) a 53,5 g lithné soli allylesteru 2-(2-amino-4-thiazol)-2-hydroxyimino-octové kyseliny (tato sloučenina je známá z EP 96 297) se 24 hodin míchá v 1,2 l dimethylformamidu. Potom se směs za vakua zahustí přibližně na 300 ml, přidá se 700 ml vody a směs se 2x extrahuje, vždy 1l ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí vodou a odpaří přibližně na 350 ml, přičemž reakční produkt vykřystaluje. Krystalický produkt se odsaje a překrystaluje ze směsi dichlormethanu a ethanolu. Získá se 73,8 g allylesteru 2-(2-amino-4-thiazol)-2-[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]benzyloxyimino-octové kyseliny o teplotě tání 151 až 153 °C.

Tento allylester 2-(2-amino-4-thiazol)-2-[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]benzyloxyimino-octové kyseliny se suspenduje v 1,3 l acetonitilu. Přidá se 344 mg octanu palladnatého a 1,24 ml triethylfosfitu, směs se ochladí na 0°C, přidá se 16,7 ml N-methylpyrrolidinu a vzniklá suspenze se 24 hodin míchá při 0 °C. Potom se produkt odsaje, promyje acetonitrilem a diethyletherem a vzniklá N-allyl-N-methylpyrrolidiniová sůl 2-(2-amino-4-thiazol)-2-[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]benzyloxyimino-octové kyseliny se vysuší. Výtěžek je 80,6 g.

46 g výše uvedené soli se suspenduje v 600 ml acetonitrilu. Přidá se 8,5 ml N-methylmorfolinu a 30,7 g 2,2-dithiobisbenzothiazolu a směs se míchá při teplotě místnosti, přičemž se k ní přikape v průběhu 2 hodin roztok 23 ml triethylfosfitu ve 150 ml acetonitrilu. Po dalších 2 hodinách se směs přefiltruje a filtrát se nechá 3 dny stát. Produkt, který v průběhu této doby vykřystaluje, se odsaje, promyje acetonitrilem a diethyletherem a vysuší za vakua při 35 °C. Získá se 22,5 g (Z)-O-[3,4-[(difenylmethylen)dioxy-

benzyl]oximu S-(2-benzothiazolyl)-2-amino-4-thiazolglyoxylátu ve formě krystalického prášku o teplotě tání 155 až 157 °C.

Elementární analýza :

vypočteno : C 61,72; H 3,56; N 9,00; S 15,44

nalezeno : C 61,38; H 3,59; N 8,92; S 15,37 %

### P ř í k l a d 2 5

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

80 mg (0,135 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido-3-[[[2-hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 45 mg (0,176 mmol) hydrochloridu 4-[[[(aminooxy)methyl]sulfonyl]pyrokatecholu se rozpustí ve 4 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 24 hodinovém míchání při teplotě místnosti se přidá ještě 14 mg (0,06 mmol) 4-[[[(aminooxy)methyl]sulfonyl]pyrokatecholhydrochloridu. Po dalších 24 hodinách se rozpouštědlo odtáhne za vysokého vakua při teplotě místnosti a zbytek se smíchá se 4 ml vody. Vysrážený produkt se odsaje a postupně promyje vodou a diethyletherem. Získá se 100 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]-methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě hnědého prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 2,61 (s, 3H), 3,60 (d, J=18Hz, 1H), 3,75 (d, J=18Hz, 1H), 4,38 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,46 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,14 (d, J=5Hz, 1H), 5,22 (2H), 5,75 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,91 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,2 (2H), 7,29 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,72 (d, J=8Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido-3-[[[2-hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se připraví následujícím způsobem:

43,7 mg (0,1 mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se suspenduje ve směsi 2 ml vody a 1 ml acetonitrilu. K suspenzi se při teplotě místnosti přikape za míchání 2,0 ml 0,1N vodného hydroxidu draselného. Potom se k roztoku přidá 84 mg (0,26 mmol) S-(2-benzothiazolyl)esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny. Suspenze se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a potom se přefiltruje. Filtrační koláč se promyje vodou. Filtrát se spojí s promývacím roztokem a ještě promyje ethylacetátem. Vodný roztok se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 5. Vysrážený produkt se odsaje a promyje vodou a diethyletherem. Po vysušení za vysokého vakua se získá 30 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido-3-[[[2-hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého prášku .

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály při δ 2,61 (s, 3H), 3,63 (d, J=18Hz, 1H), 3,80 (d, J=18Hz, 1H), 4,40 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,48 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,21 (d, J=5Hz, 1H), 5,77 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 7,40 (s, 3H), 7,82 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,81 (d, J=8Hz, 1H), 11,68 (s, 1H).

P ř í k l a d 2 6

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

25 mg (0,042 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido-3-[[[2-hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, 8,6 mg (0,055 mmol) 2-(amino-oxo)methyl-5-hydroxy-4(1H)-pyrimidinonu a 10,5 mg (0,055 mmol) hydrátu p-toluensulfonové kyseliny se rozpustí ve 3 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odtáhne za vysokého vakua a teploty místnosti a ke zbytku se přidají 3 ml vody. Vysrážený produkt se odfiltruje a postupně promyje vodou a diethyletherem . Po vysušení za vysokého vakua se získá 20 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  2,61 (s, 3H), 3,52 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,80 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 4,36 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,46 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,90 (2H), 5,20 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,84 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,84 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 9,36 (1H), 9,55 (2H), 9,90 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 11,68 (s, 1H).

P ř í k l a d 2 7

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1,6-dihydro-5-hydroxy-1-methyl-6-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]-acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo-

[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-  
[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

65 mg (0,11mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-  
amido-3-[[[2-hydroxykarbamoyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]py-  
rimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-  
2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 4 ml absolutního  
dimethylacetamidu. K roztoku se přidá 24 mg (0,14 mmol)  
2-[(aminooxy)methyl]-5-hydroxy-3-methyl-4(3H)-pyrimidinonu a  
14 mg (0,14 mmol) methansulfonové kyseliny. Po 20 hodinách  
míchání při teplotě místnosti se dimethylacetamid odpaří za  
vysokého vakua a zbytek se vyjme do vody a míchá po dobu 15  
minut, aby se úplně vysrážel produkt. Produkt se odfiltruje,  
promyje vodou a diethyletherem a vysuší za vysokého vakua  
při teplotě místnosti. Získá se (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-  
4-thiazolyl)-2-[[[(1,6-dihydro-5-hydroxy-1-methyl-6-oxo-2-  
pyrimidinyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarba-  
moyl)-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-  
8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová  
kyselina ve formě béžového prášku (výtěžek 48 g).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,61 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,38 (d,  $J=15\text{Hz}$ , 1H), 4,47 (d,  
 $J=15\text{Hz}$ , 1H), 5,09 (d,  $J=14\text{Hz}$ , 1H), 5,19 (d,  $J=14\text{Hz}$ , 1H), 5,19 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H),  
5,82 (dd,  $J=8\text{Hz}$  a  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 6,78 (s, 1H), 7,29 (s, 2H, br.), 7,4 (2H), 9,37  
(s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,84 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 11,70 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitý 2-[(aminooxy)methyl]-5-  
hydroxy-3-methyl-4(3H)-pyrimidinon se vyrobí následujícím  
způsobem:

2,3 g (10 mmol) 5-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-  
4(1H)-pyrimidinonu se rozpustí ve 20 ml absolutního  
methanolu. K roztoku se přidá 4,24 g (40 mmol) uhličitanu  
sodného a 10 ml methyljodidu a směs se 4 dny míchá při  
teplotě místnosti. Potom se ke směsi přidá 400 ml di-

chlormethanu a 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, oddělená organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na 100 g silikagelu (o zrnění 0,063 až 0,2 mm). Oba produkty se po sobě eluují směsí dichlormethanu a methanolu (9 : 1 - objemově). Získá se 1,2 g 5-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-3-methyl-4(3H)-pyrimidinonu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 83 až 84 °C (po překrystalování z etheru). 5-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-1-methyl-4(1H)-pyrimidinon rovněž tvoří bílé krystaly, jejichž teplota tání je po překrystalování z etheru 172 až 173 °C. Výtěžek této látky je 0,6 g.

4,8 g (20 mmol) diethylesteru azodikarboxylové kyseliny se při 0 °C za míchání přikape ke směsi 3,69 g (15 mmol) 5-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-3-methyl-4(3H)-pyrimidinonu, 3,26 g (20 mmol) N-hydroxyftalimidu a 5,24 g (20 mmol) trifenylfosfinu ve 100 ml absolutního dimethylacetamidu. Směs se 2 hodiny míchá při 0 °C a 16 hodin při teplotě místnosti. Potom se rozpouštědlo za vysokého vakua a teploty místnosti odtáhne. Zbytek se vykristaluje ze směsi ethanolu a diethyletheru. Po 18 hodinách sušení za vysokého vakua a teploty místnosti se získá 5,5 g N-[[5-(benzyloxy)-3,4-dihydro-3-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl]methoxy]ftalimidu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 170 °C.

1,56 g (4 mmol) N-[[5-(benzyloxy)-3,4-dihydro-3-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl]methoxy]ftalimidu se rozpustí ve 110 ml dichlormethanu a roztok se při -70 °C po kapkách za míchání smísí s 0,42 ml (4,4 mmol) romidu boritého. Po 4 hodinovém míchání při asi -70 °C a 16 hodinovém míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odtáhne za vakua vodní vývěvy při teplotě místnosti. Zbytek se smísí asi s 30 ml vody, nerozpustný produkt se odfiltruje a promyje nejprve vodou a potom diethyletherem. Po 18 hodinách sušení za vysokého vakua při teplotě místnosti se získá 1,1 g

N-[(3,4-dihydro-5-hydroxy-3-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl)-methoxy]ftalimidu ve formě bílého prášku o teplotě tání 172 °C (za rozkladu).

K suspenzi 301 mg (1 mmol) N-[(3,4-dihydro-5-hydroxy-3-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]ftalimidu v 9 ml absolutního dimethylformamidu se při 0 °C přidá 92 mg (2 mmol) methylhydrazinu. Přitom postupně vznikne roztok, který se míchá další 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom se roztok za vysokého vakua a při teplotě místnosti odpaří, zbytek se promyje petroletherem a nakonec se k němu přidá 10 ml vody. Po dobrém promísení se vzniklá směs přefiltruje. Filtrát se zahustí a potom smíchá se směsí toluenu a ethanolu. Po překrystalování z ethanolu se získá 125 mg 2-[(aminooxy)methyl]-5-hydroxy-3-methyl-4(3H)-pyrimidinonu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 106 °C.

Podobná výchozí látka, 2-[(aminooxy)methyl]-5-hydroxy-1-methyl-4(3H)-pyrimidinon, se získá analogickým způsobem, jako 2-[(aminooxy)methyl]-5-hydroxy-3-methyl-4(3H)-pyrimidinon. Jako meziprodukty přitom vzniknou:

N-[[5-(benzyloxy)-1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl]methoxy]ftalimid o teplotě tání 154 až 155 °C, po překrystalování ze směsi ethanolu a etheru;

N-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-1-methyl-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]ftalimid o teplotě tání 145 °C (za rozkladu);

2-[(aminooxy)methyl]-5-hydroxy-1-methyl-4(1H)pyrimidinon taje po překrystalování z ethanolu při 115 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 2 8

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[p-(hydroxykarbamoyl)benzyl]oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo- [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

17,7 mg (0,03 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[2-hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, 7 mg (0,039 mmol) alfa-(amino-oxy)-N-hydroxy-p-toluamidu a 3,7 mg (0,039 mmol) methansulfonové kyseliny se rozpustí v 0,3 ml aboslutního dimethylacetamidu. Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti se směs za vysokého vakua a při teplotě místnosti odpaří a zbytek se smíchá s vodou. Vysrážený produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[p-(hydroxykarbamoyl)benzyl]oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo- [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina (23 mg) ve formě béžového prášku o teplotě tání 250 °C (za rozkladu).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m. j. při δ 2,52 (s, 3H), 3,58 (d, J=18Hz, 1H), 3,80 (d, J=18Hz, 1H), 4,38 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,46 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,21 (d, J=5Hz, 1H), 5,85 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, J=8Hz, 2H), 7,71 (d, J=8Hz, 2H), 9,03 (1H), 9,36 (s, 1H), 9,76 (d, J=8Hz, 1H), 11,20 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitý alfa-(aminooxy)-N-hydroxy-p-toluamid se získá následujícím způsobem:

18,9 g (0,1 mol) 4-chlormethylbenzoylchloridu a 13,8 g (0,2 mol) hydroxylaminhydrochloridu se suspenduje ve 200 ml

vody a 150 ml diethyletheru. Za míchání se přidá 25,2 g (0,3 mol) hydrogenuhličitanu sodného. Po 30 minutách se produkt odsaje a promyje vodou a diethyletherem. Po vysušení za vysokého vakua při teplotě místnosti se získá 17 g bílého alfa-chlor-N-hydroxy-p-toluamidu o teplotě tání 120 až 145 °C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály při delta 4,80 (s,2H), 7,51 (d,J=8Hz, 1H), 7,75 (d,J=8Hz, 1H), 9,07 (s,1H), 11,25 (s,1H).

7,4 g (40 mmol) alfa-chlor-N-hydroxy-p-toluamidu, 6,52 g (40 mmol) N-hydroxyftalimidu a 0,28 g jodidu draselného se rozpustí v 50 ml absolutního dimethylformamidu a za míchání smísí s 5,16 g (40 mmol) N-ethyl-diisopropylaminu. Po 16 hodinách míchání při teplotě místnosti se přidá 50 ml diethyletheru. Vysrážený produkt se odsaje a promyje diethyletherem. Získá se 7,5 g N-hydroxy-alfa-(ftalimidooxy)-p-toluamidu ve formě bílého prášku o teplotě tání 202 °C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály při delta 5,22 (s,2H), 7,60 (d,J=8Hz,1H), 7,78 (d,J=8Hz,1H), 7,87 (s,4H), 9,08 (s,1H), 11,28 (s,1H).

10,0 g (32 mmol) N-hydroxy-alfa-(ftalimidooxy)-p-toluamidu se suspenduje v 80 ml absolutního dimethylformamidu a k suspenzi se při -5 °C přidá 1,86 g (40 mmol) methylhydrazinu. Po 2,5 hodině míchání při teplotě místnosti se 40 ml rozpouštědla oddestiluje za vysokého vakua a při teplotě místnosti. Nerozpustná látka se odfiltruje a promyje malým množstvím dimethylformamidu. Matečný louh a promývací roztok se smísí se 70 ml ethanolu. Po půlhodinovém míchání při 0 °C se vysrážený krystalický produkt odsaje a promyje malým množstvím ethanolu. Po vysušení za vysokého vakua a

při teplotě místnosti se získá 3,9 g alfa-(aminooxy)-N-hydroxy-p-toluamidu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 145 °C (za rozkladu).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály při delta 4,60 (s, 2H), 6,12 (s, 2H), 7,38 (d, J=8Hz, 1H), 7,73 (d, J=8Hz, 1H).

### P ř í k l a d 2 9

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2,5-dichlor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]thio]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo- [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

52 mg (0,088 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido-3-[[[2-hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 47 mg (0,11 mmol) 5-[(aminooxy)methyl]-4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu se rozpustí v 1 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 20 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odtáhne za vysokého vakua a při teplotě místnosti a zbytek se nechá vykrytalovat přidáním diethyletheru. Produkt se odfiltruje a postupně promyje diethyletherem a vodou. Po vysušení za vysokého vakua při teplotě místnosti se získá 88 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo- [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě žlutého prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 2,57 (s, 3H), 3,46 (d, J=18Hz, 1H), 3,70 (d, J=18Hz, 1H), 4,37 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,43 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,17 (d, J=5Hz, 1H), 5,81 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,14 (s, 1H),

7,24 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,5 (10H), 9,34 (s, 1H), 9,73 (d, J=8Hz, 1H), 11,69 (s, 1H).

80 mg (0,08 mmol) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 2 ml kyseliny trifluoroctové. Po 16 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo při teplotě místnosti a za vakua odtáhne a zbytek se nechá vykristalovat z diethyletheru. Produkt se odfiltruje, promyje diethyletherem a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se 50 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2,5-dichlor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m. j. při δ 2,63 (s, 3H), 3,54 (d, J=18Hz, 1H), 3,77 (d, J=18Hz, 1H), 4,40 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,47 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,18 (d, J=5Hz, 1H), 5,81 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,6-10,0 (2H), 9,74 (d, J=8Hz, 1H), 11,69 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitý 5-[(aminooxy)methyl]-4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol se vyrobí následujícím způsobem :

1,1 g (asi 4,6 mmol) methylesteru 2,5-dichlor-3,4-dihydroxybenzoové kyseliny a 2,0 g (8,4 mmol) dichlordifenylmethanu se spolu zahřívá na 150 °C. Po 1,5 hodině míchání se tavenina ochladí a produkt se nechá vykristalovat z diethyletheru. Získá se 1,3 g methylesteru 4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxyové kyseliny ve formě

bílých krystalů o teplotě tání 112 °C.

V jiném pokusu se produkt nechá vykristalovat z ethanolu. Jeho teplota tání je 69 až 70 °C.

0,4 g (1,1 mmol) methylesteru 4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxyové kyseliny se rozpustí v 15 ml absolutního tetrahydrofuranu. Při 0 °C se ke vzniklému roztoku pod argonem přikape 5 ml 1M roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu. Po 4 hodinách míchání při 0 °C se za chlazení přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného v takovém množství, aby se pH upravilo na 5. Nerozpustná látka se odsaje a intenzivně extrahuje diethyletherem a methanolem. po odpaření extraktu se jako zbytek získá 0,3 g 4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-methanolu ve formě nazelenalého oleje.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): Signály při delta 1,8 (br., 1H), 4,67 (d, J=3Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,4 (6H), 7,6 (4H).

250 mg (0,67 mmol) 4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-methanolu, 108 mg (0,67 mmol) N-hydroxyftalimidu a 175 mg (0,67 mmol) trifenylfosfinu se suspenduje ve 20 ml absolutního tetrahydrofuranu. Při 0 °C se za míchání přikape 128 mg (0,73 mmol) diethylesteru azodikarboxyové kyseliny. Vzniklá směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a 24 hodin při teplotě místnosti a potom se rozpouštědlo odtáhne za vysokho vakua. Zbytek se nechá vykristalovat ze směsi ethanolu a diethyletheru a potom se produkt překrystaluje. Získá se 230 mg N-[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]ftalimidu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 127 až 129 °C.

K roztoku 530 mg (1,02 mmol) N-[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methoxy]ftalimidu v 10 ml

absolutního dimethylformamidu se při 0 °C přidá 47 mg (1,02 mmol) methylhydrazinu. Vzniklá směs se míchá 1 hodinu při 0°C a 4 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odtáhne za vysokého vakua a při teplotě místnosti a získaný zbytek se chromatografuje na 30 g silikagelu o zrnění 0,063 až 0,2 mm. Produkt se eluuje směsí dichlormethanu a ethanolu (19 : 1 - objemově). Získá se 310 mg 5-[(aminooxy)methyl]-4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu ve formě bezbarvého oleje.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): Signály při delta 4,75 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,4 (6H), 7,6 (4H).

305 mg tohoto aminu se smíchá s ethanolickým roztokem chlorovodíku. Po přidání diethyletheru vykristaluje hydrochlorid aminu. Získá se 310 mg hydrochloridu 5-[(aminooxy)methyl]-4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 133 až 134 °C (po překrystalování ze směsi ethanolu a diethyletheru).

#### P ř í k l a d 3 0

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

65 mg (0,11 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido-3-[[[5-hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 37 mg (0,14 mmol) hydrochloridu 4-[[[(aminooxy)methyl]sulfonyl]pyrokatecholu se rozpustí ve 3 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 24 hodinách při

teplotě místnosti se přidá 4,2 mg (0,016 mmol) hydrochloridu 4-[[[(aminooxy)methyl]sulfonyl]pyrokatecholu. Po dalších 24 hodinách se rozpouštědlo odtáhne za vysokého vakua při teplotě místnosti a zbytek se smíchá s vodou. Vysrážený produkt se odfiltruje a prostupně promyje vodou a diethyletherem. Po vysušení za vysokého vakua se získá 55 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-y]thio]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo- [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  2,54 (s, 3H), 3,55 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 3,76 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 4,46 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,54 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 5,11 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 5,15 (d,  $J=15$  Hz, 1H), 5,25 (d,  $J=15$  Hz, 1H), 5,75 (dd,  $J=5$  Hz a  $J=8$  Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,91 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7,2 (2H), 7,29 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,73 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 10,09 (s, 1H), 11,88 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido-3-[[[5-hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se může vyrobit následujícím způsobem:

112 mg 3-amino-5-methyl-1H-s-triazolu a 320 mg dimethylesteru 2-oxojantarové kyseliny se rozpustí v 5 ml ledové kyseliny octové. Po 22 hodinách varu pod zpětným chladičem se rozpouštědlo za vakua oddestiluje. Zbytek se rozplaví v teplém methanolu. Po ochlazení se produkt odfiltruje a několikrát promyje methanolem. Po vysušení za vysokého vakua se získá 73 mg methylesteru 7-hydroxy-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku o teplotě tání nad  $220^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  2,44 (s, 3H), 3,88

(s,3H), 6,54 (s,1H).

1,0 g (4,8 mmol) methylesteru 7-hydroxy-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny se suspenduje v 30 ml fosforoxychloridu. K suspenzi se přidá 0,38 ml (4,8 mmol) pyridinu a směs se 5 hodin míchá při 90 °C. Potom se směs odpaří a ke zbytku se přidá směs ledu a vody a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Produkt se extrahuje dichlormethanem. Po vysušení a odpaření extraktu se jako zbytek získá 0,81 g methylesteru 7-chlor-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny ve formě béžových krystalů o teplotě tání 170 až 174 °C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : Signály m.j. při delta 2,61 (s, 3H), 3,97 (s,3H), 8,08 (s,1H).

0,80 g (3,53 mmol) methylesteru 7-chlor-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny se suspenduje v 35 ml methanolu a suspenze se smíchá s 0,78 g (10,6 mmol) hydrátu hydrogensulfidu sodného. Po 5 hodinách míchání při 60 °C se směs odpaří a zbytek se rozpustí ve 20 ml vody. Roztok se okyselí na pH 3 3N vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážený produkt se odsaje a promyje vodou a methanolem. Po překrystalování ze směsi methanolu a dichlormethanu se získá 0,66 g methylesteru 7-merkapt-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 237 °C (za rozkladu).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při delta 2,54 (s,3H), 3,88 (s,3H), 7,51 (s, 1H).

500 mg (2,33 mmol) methylesteru 7-merkapt-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny se suspenduje v 10 ml absolutního methanolu. K suspenzi se v průběhu 4 dnů za míchání přidá 2,95 mg (8,9 mmol) hydro-

xylaminu. Reakční směs se okyselí 3N vodnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 6,0. Produkt se odsaje na nuči a postupně promyje vodou, methanolem a diethyletherem. Získá se 540 mg N-hydroxy-7-merkapt-2-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-5-karboxamidu ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 178 až 179 °C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při delta 2,38 (s, 3H), 7,21 (s, 1H).

250 mg (1,1 mmol) N-hydroxy-7-merkapt-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxamidu a 275 mg (1,0 mmol) 7-aminocefalosporanové kyseliny se suspenduje v 15 ml směsi sulfolanu a dichlormethanu (1 : 1 - objemově) a smíchá při 0 °C s 3,5 ml diethyletherátu fluoridu boritého. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě 0 až 5 °C a 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom se ke směsi přidá 60 ml dichlormethanu. Nerozpustná látka se odsaje na nuči, rozpustí ve vodě a smíchá s nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného v takovém množství, aby se hodnota pH ustavila na 3. Vysrážený produkt se odsaje a postupně promyje vodou a diethyletherem. Získá se 295 mg (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 2,54 (s, 3H), 3,56 (d, J=18 Hz, 1H), 3,78 (d, J=18 Hz, 1H), 4,45 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,82 (d, J=5 Hz, 1H), 4,98 (d, J=5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 11,88 (s, 1H).

160 mg (0,36 mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 2 ml absolutního dimethylacetamidu. K suspenzi se při 0 °C přidá 146 mg (0,72 mmol)

O,N-bistrimethylsilylacetamidu a směs se 2 hodiny míchá. Potom se roztok smíchá se 116 mg (0,36 mmol) S-(2-benzothiazolyl)esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny a vzniklá směs se 2 hodiny míchá při 0 °C a 16 hodin při teplotě místnosti. Potom se k ní přidá malé množství ethanolu a po 20 minutách se za vysokého vakua a při teplotě místnosti odpaří. Zbytek se smíchá s vodou. Vysrážený produkt se odfiltruje a postupně promyje vodou, ethanolem, ethylacetátem a diethyletherem. Získá se 170 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido-3-[[[5-hydroxykarbamoyl]-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 2,54 (s, 3H), 3,62 (d, J=18 Hz, 1H), 3,81 (d, J=18 Hz, 1H), 4,47 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,19 (d, J=5 Hz, 1H), 5,79 (dd, J=5 Hz a J=8 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,80 (d, J=8 Hz, 1H), 11,89 (s, 1H).

### P ř í k l a d 3 1

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

65 mg (0,11 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido-3-[[[5-hydroxykarbamoyl]-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, 22,5 mg (0,143 mol) 2-(aminoxy)methyl-5-hydroxy-4(1H)-pyrimidinonu a 27 mg (0,143 mmol) hydrátu p-toluensulfonové kyseliny se rozpustí ve 2 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odtáhne za vysokého vakua

a zbytek se smíchá s vodou. Vysrážený produkt se odfiltruje a postupně promyje vodou a diethyletherem. Po vysušení za vysokého vakua se získá ve formě béžového prášku 55 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]-pyrimidin-7-y]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  2,54 (s, 3H), 3,55 (d, J=18 Hz, 1H), 3,84 (d, J=18 Hz, 1H), 4,46 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,56 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 5,20 (d, J=5 Hz, 1H), 5,85 (dd, J=5 Hz a J=8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 9,90 (d, J=8 Hz, 1H), 11,88 (s, 1H).

#### P ř í k l a d 3 2

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(1-hydroxykarbamoyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1)

160 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyamido-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 80 mg 2-(aminooxy)-N-hydroxy-2-methylpropionamidhydrochloridu se ve 2 ml dimethylacetamidu 24 hodin míchá při teplotě místnosti. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a ke zbytku se přidají 3 ml vody. Vzniklá usazenina se odfiltruje, promyje malým množstvím chladné vody a resuspenduje ve 3 ml vody. Hodnota pH se nastaví 1N vodným roztokem hydroxidu sodného na 7, přičemž všechny látky přejdou do roztoku. Tento roztok se chromatografuje na náplni Opti-up C<sub>12</sub><sup>(R)</sup> za použití vody s 5 % acetonitrilu. Jednotné produktové frakce se zahustí a lyofilizují. Získá se 91 mg

sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(1-hydroxykarbamoyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1) ve formě téměř bílého prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 1,43 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 3,29 (d, J=17 Hz, 1H) 3,48 (d, J=17 Hz, 1H), 5,05 (d, J=5 Hz, 1H), 5,16 (d, J=14 Hz, 1H), 5,74 (d,d, J<sub>1</sub>=5 Hz, J<sub>2</sub>=8 Hz, 1H), 5,79 (d, J=14 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,88 (d, J=8 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 9,40 (s, br. ..., 1H), 9,64 (d, J=8 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H), 10,70 (s, br. , 1H).

IR: (KBr) 1771 cm<sup>-1</sup>

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyamido-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se vyrobí následujícím způsobem:

70 g 5-brom-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu se v 440 ml tetrahydrofuranu smíchá při -78 °C se 125 ml 1,6M roztoku butyllithia v n-hexanu. Po 10 minutách se ke směsi přidá 40 ml dimethylformamidu a směs se nechá ohřát na -10 °C. Potom se přidá 70 ml 20% vodné kyseliny fosforečné a 500 ml ethylacetátu a organická fáze se oddělí a odpaří. Zbytek se překrystaluje ze 130 ml ethanolu. Získá se 49,5 g 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karbaldehydu.

48,66 g 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karbaldehydu a 22,40 g hydroxylaminhydrochloridu se 1 den míchá při teplotě místnosti ve 130 ml dimethylformamidu. Dimethylformamid se odtáhne za vysokého vakua a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Pevný produkt se překrystaluje z 230 ml ethanolu. Získá se 40,39 g 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-

5-karboxaldehyd-(E a/nebo Z)-oximu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 157 až 159 °C.

6,00 g 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxaldehyd-(E a/nebo Z)-oximu se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem v 5 ml acetanhydridu. Reakční směs se odpaří a potom predestiluje za vysokého vakua při teplotě 160 °C. Pevný produkt se překrystaluje z ethanolu. Získá se 4,98 g 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karbonitrilu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 106 až 107 °C.

4,79 g 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karbonitrilu se spolu s 1,71 g chloridu amonného a 2,08 g azidu sodného 5 hodin zahřívá na 160 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a při pH 3 rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se vytřepe vodou a pH se nastaví 1N vodným roztokem hydroxidu sodného na 10. Vodná fáze (o pH 10) se oddělí, vytřepe ethylacetátem a pH se nastaví na 4. Vznikne bílá usazenina, která se odfiltruje, vysuší a překrystaluje z 240 ml acetonitrilu. Získá se 3,84 g bílých krystalů 5-(2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-tetrazolu o teplotě tání 212 až 215 ° (za rozkladu).

2,57 g 5-(2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-tetrazolu a 4,10 g 7-aminocefalosporanové kyseliny se rozpustí ve 25 ml sulfolanu, smíchá se 7,50 ml diethyletherátu fluoridu boritého a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se reakční směs rozdělí mezi vodu a ethylacetát, pH se nastaví na 7,0 a vodná fáze se chromatografuje na náplni Opti-up C<sub>12</sub><sup>(R)</sup> za použití vody a 10% acetonitrilu, jako elučního činidla. Po vysrážení při pH 2,5 se získá 2,45 g béžového produktu tvořeného směsí isomerů. Tato směs se v 14 ml směsi vody a acetonitrilu (1 : 1) převede přidávkem 0,63 ml triethylaminu do roztoku a vzniklý roztok se při 0 °C 3 hodiny míchá s 2,19 g S-(2-benzothiazolyl)esteru 2-amino-

4-thiazolthioglyoxylové kyseliny. Reakční směs se odstředí a čirý žlutý supernatant se rozdělí mezi vodu a ethylacetát (pH přibližně 7,5). Hodnota pH vodné fáze se nastaví na 2,5, přičemž vznikne jemná žlutá usazenina. Tato usazenina se odfiltruje, ještě za vlhka rozpustí ve 20 ml kyseliny trifluoroctové a míchá přibližně 1 hodinu při teplotě 0 °C. Kyselina trifluoroctová se odpaří za vakua vodní vývěvy a zbytek se při pH 7,5 rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Vodná fáze se chromatografuje na náplni Opti-up C<sub>12</sub> za použití vody, 5% vodného acetonitrilu a 10% vodného acetonitrilu, jako elučního činidla. Po srážení při pH 2 se získá jako polární složka (první frakce) 305 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály při δ(ppm): 3,44 (m, 2H), 5,14 (d, J=5Hz, 1H), 5,47 (d, J=15 Hz, 1H), 5,56 (d, J=15 Hz, 1H), 5,80 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,90 (d, J=7 Hz, 1H), 7,02 (d,d, J=7 Hz, J=3 Hz, 1H), 7,15 (d, J=3 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 9,50 (s, br. , 1H), 9,69 (s, 1H), 9,82 (d, J=8 Hz, 1H), 14,0 (s, br. , 1H).

Jako méně polární složka (druhá frakce) se po srážení při pH 2 získá 213 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2H-tetrazol-2-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě žluté pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály při δ(ppm): 3,54 (m, 2H), 5,20 (d, J=5 Hz, 1H), 5,57 (d, J=15 Hz, 1H), 5,82 (m, 3H), 6,87 (d, J=8 Hz, 1H), 7,36 (d,d, J=8 Hz, J=3 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,45 (d, J=3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,82 (d, J=8 Hz, 1H), 14,0 (s, br. , 1H).

P ř í k l a d 3 3

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2-fluor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1)

50 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyamido-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 67 mg hydrochloridu O-[(4-fluor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]hydroxylaminu se rozpustí ve 2 ml dimethylacetamidu a směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za vysokého vakua a ke zbytku se přidají 2 ml vody. Vzniklá usazenina se odfiltruje, rozpustí v 1 ml kyseliny trifluoroctové a 1 hodinu míchá při 0 °C. Kyselina trifluoroctová se odpaří v rotačním odpařováku a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát při pH 7. Vodná fáze se chromatografuje na náplni Opti-up C<sub>12</sub> za použití vody a 5% acetonitrilu. Jednotné produktové frakce se odpaří a lyofilizují. Ve formě bílého lyofilizátu se získá 18 mg sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2-fluor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 3,22 (d, J=17 Hz, 1H), 3,42 (d, J=17 Hz, 1H), 4,96 (d, J=5 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,12 (d, J=15 Hz, 1H), 5,64 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 5,79 (d, J=15 Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,87 (d, J=7 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 9,61 (d, J=8 Hz, 1H).

IR: (KBr) 1768 cm<sup>-1</sup>

P ř í k l a d 3 4

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1)

Tato sloučenina se vyrobí podobným způsobem jako sloučenina podle příkladu 33 z (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyamido-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a O-[3,4-[(difenylmethylen)dioxy]benzyl]hydroxylaminu.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 3,40 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,10 (d, J=5Hz, 1H), 5,33 (d, J=14 Hz, 1H), 5,52 (d, J=14 Hz, 1H), 5,80 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,7 (m, 4H), 6,9 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,68 (d, J=8 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H).

P ř í k l a d 3 5

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(1,6-dihydro-5-hydroxy-6-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1)

Tato sloučenina se vyrobí podobným způsobem jako sloučenina podle příkladu 32, přičemž se jako výchozích látek použije (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyamido-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, 2-(aminoxy)methyl-5-hydroxy-4(1H)-pyrimidinonu a methansulfonové kyseliny.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 3,26 (s, J=17 Hz, 1H), 3,42 (d, J=17 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 5,02 (d, J=5 Hz, 1H), 5,14 (d, J=15 Hz, 1H), 5,70 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 5,78 (d, J=15 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 9,93 (d, J=8 Hz, 1H).  
IR: (KBr) 1774 cm<sup>-1</sup>.

### P ř í k l a d 3 6

Když se postupuje způsoby popsány v příkladech 32 až 35 a místo (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyamido-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, se použije (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyamido-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2H-tetrazol-2-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, získá se za jinak stejných podmínek:

sodná sůl (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(1-(hydroxykarbamoyl)-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2H-tetrazol-2-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1) :

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 1,40 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 5,04 (d, J=5 Hz, 1H), 5,47 (d, J=14 Hz, 1H), 5,18 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,18 (d, J=14 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,87 (d, J=7 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,45 (s, br. ., 1H), 9,5 (s, br. ., 1H), 9,60 (d, J=8 Hz, 1H), 10,12 (s, br. ., 1H).  
IR: (KBr) 1769 cm<sup>-1</sup>.

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2H-tetrazol-2-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina :

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 3,48 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,16 (d, J=5 Hz, 1H), 5,64 (d, J=14 Hz, 1H), 5,80 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 5,82 (d, J=14 Hz, 1H), 6,7 (m, H), 6,88 (d, J=7 Hz) 7,24 (s, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,20 (d, J=8 Hz, 1H), 14,0 (s, br. ., 1H).

sodná sůl (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2-fluor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxy-fenyl)-2H-tetrazol-2-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1):

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 3,24 (m, 2H), 4,97 (d, J=5 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,46 (d, J=14 Hz, 1H), 5,57 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,16 (d, J=14 Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,86 (d, J=7 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 9,56 (d, J=8 Hz, 1H).

IR: (KBr) 1767 cm<sup>-1</sup>.

sodná sůl (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methoxy]imino]-acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxy-fenyl)-2H-tetrazol-2-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1):

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 3,23 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (d, J=5 Hz, 1H), 5,43 (d, J=14 Hz, 1H), 5,62 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,17 (d, J=14 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,36 (d, J=7 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,35 (d,d, J=7 Hz, J=2,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (d, J=2,5 Hz, 1H), 9,90 (d, J=8 Hz, 1H).

IR: (KBr) 1768 cm<sup>-1</sup>.

### P ř í k l a d 3 7

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(S)-alfa-karboxy-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1)

250 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyamido-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 230 mg terc.butyl (S)-alfa-(aminooxy)-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolo-5-acetátu se rozpustí ve 30 ml dimethylacetamidu a směs se nechá 24 hodin stát při teplotě místnosti. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se digeruje vodou. Usazenina se odfiltruje, ještě za vlhka se rozpustí v 10 ml kyseliny trifluoroctové a roztok se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Kyselina trifluoroctová se za vakua odpaří a zbytek se rozdělí při pH 7 mezi vodu a ethylacetát. Vodná fáze se chromatografuje na náplni Opti-up C<sub>12</sub> za použití vody, 5% a 1% acetonitrilu, jako elučního činidla. Jednotné frakce se odpaří a lyofilizují. Získá se sodná sůl (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(S)-alfa-karboxy-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1) (výtěžek 160 mg) ve formě bílého prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 2,56 (s, 3H), 3,20 (d, J=17 Hz, 1H), 3,48 (d, J=17 Hz, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,01 (d, J=5 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,68 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,6-6,9 (m, 7H), 7,2 (s, br. , 2H), 7,64 (s, 1H), 11,61 (d, J=8 Hz, 1H).

IR: (KBr) 1766 cm<sup>-1</sup>.

Jako výchozí látka použitý terc.butyl (S)-alfa-(aminooxy)-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolo-5-acetát se může vyrobit následujícím způsobem:

70,6 g 5-brom-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu se rozpustí ve 300 ml tetrahydrofuranu, vzniklý roztok se smíchá při -78 °C se 125 ml n-butyllithia v n-hexanu a směs se při této

teplotě 10 minut míchá. Roztok se najednou přidá k roztoku 50,0 g diterc.butylesteru kyseliny šťavelové ve 300 ml tetrahydrofuranu a směs se dalších 10 minut míchá při  $-78^{\circ}\text{C}$ . Potom se přidá 1 l zpola koncentrovaného vodného roztoku chloridu amonného a směs se převede do dělicí nálevky. Oddělí se fáze a organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Vodné fáze se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí. Olejovitý zbytek se smíchá se 70 ml terc.butylmethyletheru a směs se zředí 300 ml n-hexanu. Dojde k samovolné krystalizaci. Krystaly se odfiltrují a překrystalují z ethanolu. Po vysušení se získá 31,0 g terc.butyl [3,4-[(difenylmethylen)dioxy]fenyl]glyoxylátu ve formě bílých krystalů o teplotě tání  $120,5$  až  $122^{\circ}\text{C}$ .

15 g terc.butyl [3,4-[(difenylmethylen)dioxy]fenyl]glyoxylátu se rozpustí ve 250 ml směsi methanolu a methylenchloridu (2,5 : 1) a hydrogenuje za přidání 0,5 % molárního komplexu chlorid ruthenia-[(R)-Biphemp] za tlaku vodíku 6,0 MPa a při teplotě místnosti, po dobu 144 hodin. Reakční směs se přefiltruje, zahustí a zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se terc.butyl (R)-alfa-hydroxy-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-acetát o teplotě tání 153 až  $154,5^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37,4^{\circ}$ . Optická čistota se stanoví prostřednictvím  $^1\text{H}$  NMR za použití chirálních reagensů pro posun. Podle těchto kritérií je získaná látka enantiomeric-ky čistá.

2,2 g terc.butyl (R)-alfa-hydroxy-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-acetátu, 1,80 g N-hydroxyftalimidu a 2,2 g trifenylofosfinu se rozpustí ve 25 ml methylenchloridu a směs se ochladí na  $0^{\circ}\text{C}$ . Potom se ke směsi přikape 1,70 ml diisopropylazodikarboxylátu rozpuštěného v 10 ml methylenchloridu a směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se chromatografuje za použití methylenchlo-



(3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ 1,41 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,63 (d, J=18 Hz, 1H), 3,86 (d, J=18 Hz, 1H), 4,38 (d, J=13 Hz, 1H), 4,53 (d, J=13 Hz, 1H), 5,25 (d, J=5 Hz, 1H), 5,95 (dd, J=5 a 8 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,87 (d, J=9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,52 (dd, J=9 a 1 Hz, 1H), 7,62 (d, J=1 Hz, 1H), 9,70 (d, J= 8 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyamido-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se vyrobí následujícím způsobem:

132 g 3,4-dihydroxybenzohydrazidu a 66 g kyanamidu se 16 hodin refluxuje v 1 230 ml 0,64N ethanolické kyseliny chlorovodíkové a 465 ml dimethylacetamidu. Po ochlazení vykrystaluje 1-(3,4-dihydroxybenzamido)guanidinhydrochlorid. Pro dokončení srážení se přidá 5 l diethyletheru. Produkt oddělený na nuči se potom 1 hodinu zahřívá na parní lázni s 1,16 l 1N vodného hydroxidu sodného. Roztok se za horka přefiltruje, jeho pH se upraví 90 ml 25% vodné kyseliny chlorovodíkové na 6, přičemž vzniklý 4-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrokatechol se vysráží. Získá se 87 g krystalického produktu o teplotě tání 292 až 295 °C (za rozkladu).

87 g výše uvedeného produktu se míchá po dobu 17 hodin se 106 ml octoctanu ethylnatého v 870 ml ledové kyseliny octové při 80 °C. Po ochlazení se vzniklá sraženina odfiltruje, vyjme se do 1 200 ml vody a vzniklý 2-(3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-on se srazí nastavením hodnoty pH na 6. Po vysušení za

vakua se získá 90,6 g bezbarvé krystalické látky o teplotě tání nad 310 °C. Pro další reakci se produkt acetyluje v 900 ml pyridinu působením 95 ml acetanhydridu. Produkt se izoluje odpařením rozpouštědla a překrystalováním z 2 l ledové kyseliny octové. Získá se 103,5 g 2-(3,4-diacetoxyfenyl)-5-methyl-s-triazol[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-onu o teplotě tání 286 až 289 °C.

69 g výše uvedeného produktu se předloží do 350 ml fosforoxychloridu. Ke vzniklé směsi se přidá 25 ml dimethylanilinu a vzniklá směs se 5 hodin míchá při 80 °C. Po ochlazení v ledové lázni se produkt odfiltruje přes skleněnou nuč, sraženina se promyje malým množstvím ethylacetátu a za vakua vysuší. Surový meziprodukt se potom v průběhu 1 hodiny vnese do roztoku 756 g hydrogensulfidu sodného v 850 ml vody. Směs se dále míchá přes noc, pH hodnota se přidavkem asi 60 ml 3N vodné kyseliny chlorovodíkové sníží na 7 a pastovitý produkt se oddfiltruje na nuči a promyje malým množstvím vody. Potom se tento produkt rozplaví ve 400 ml acetonu a znovu odfiltruje. Získá se 32,6 g bezbarvého 4-(7-merkaptio-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)pyrokatecholu .

Elementární analýza pro  $C_{12}H_{16}N_4O_2S \cdot H_2O$  :

vypočteno C 49,31; H 4,14; N 19,17; S 10,97

nalezeno C 48,99; H 4,01; N 18,84; S 11,03 %

1,8 g 4-(7-merkaptio-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)pyrokatecholu a 1,63 g 7-aminocefalosporanové kyseliny se suspenduje ve 30 ml směsi dichlormethanu a sulfolanu (1 : 1). K suspenzi se při 3 °C přidá 2,63 g etherátu fluoridu boritého a roztok se ponechá po dobu 1,5 hodiny při této teplotě. Potom se roztok zředí přikapáváním 60 ml dichlormethanu, vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje diethyletherem a ihned nato rozpustí ve 40 ml vody.

K roztoku se za chlazení ledem přidává 20% vodný roztok hydroxidu sodného tak dlouho, dokud se nedosáhne hodnoty pH 3,1. Při tom se produkt vysráží. Produkt se odsaje, promyje malým množstvím vody a nakonec 20 ml acetonu a vysuší za vakua (13,3 Pa) při teplotě místnosti. Získá se 2,17 g (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz): Signály při  $\delta$ : 2,57 (s, 3H), 3,59 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 3,76 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 4,36 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,42 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,83 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 5,40 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,63 (d,  $J=1$  Hz, 1H), 9,4 (br., 2H).

4,86 g (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 4,01 g 5-(2-benzothiazolyl)esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny v 60 ml dimethylacetamidu se nechá reagovat v průběhu 3 hodin při teplotě místnosti. Potom se rozpouštědlo odpaří při 25 °C a 0,01 MPa a zbytek se digeruje 125 ml acetonu. Vzniklá sraženina se odsaje. Po novém zpracování s acetonem se po vakuovém vysušení získá 4,8 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyamido-3-[[[2-[[[3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz): Signály při  $\delta$  2,58 (s, 3H), 3,65 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 3,82 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 4,39 (d,  $J=13$  Hz, 1H), 4,50 (d,  $J=13$  Hz, 1H), 5,24 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 5,81 (dd,  $J=6$  a 9 Hz, 1H), 6,86 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,42 (s, br., 2H), 7,51 (m, 1H), 7,62 (d,  $J$  asi 1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,31 (s, br., 1H), 9,47 (s, br., 1H), 9,82 (d,  $J=9$  Hz, 1H).

P ř í k l a d 3 9

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1)

1,87 g (Z)-O-[3,4-[(difenylmetylen)dioxybenzyl]oximu S-(2-benzothiazolyl)-2-amino-4-thiazolglyoxyátu a 1,46 g (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-(3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 20 ml dimethylacetamidu. Po 48 hodinách stání se přidá 50 ml vody a vysrážený surový produkt se odfiltruje. Tento produkt se resuspenduje v 50 ml vody a přidavkem hydrogenuhlíčitanu sodného až do pH 7,8 zčásti převede do roztoku. Po přefiltrování se reakční produkt vysráží přidavkem 1N vodné kyseliny chlorovodíkové, odfiltruje a vysuší. Takto přečištěný produkt se potom přidá do 25 ml trifluoroctové kyseliny obsahující 0,1 ml vody. Po jedné hodiny se směs odpaří, přidá se 35 ml diethylesteru a sraženina se odfiltruje. Sraženina se znovu rozpustí ve 20 ml dimethylacetamidu a k roztoku se přidá 1,4 ml 2M roztoku sodné soli 2-ethylkapronové kyseliny v ethylacetátu. Sodná sůl (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1) se vysráží přikapáváním 100 ml ethylacetátu. Produkt je jemně krystalický béžový prášek a jeho výtěžek je 1,75 g.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály při δ 2,54 (s, 3H), 3,46 (d, J=18 Hz, 1H), 3,62 (d, J=18 Hz, 1H), 4,40 (d, J=13 Hz, 1H), 4,61 (d, J=13 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 5,08 (d,

J=5 Hz, 1H), 5,66 (dd, J=5 a 8 Hz, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,6-6,76 (m, 3H), 6,85 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 9,58 (d, J=8 Hz, 1H).

P ř í k l a d 4 0

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-[[1-hydroxykarbamoyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(3-chlor-4,5-dihydroxyfenyl)-5,6-dimethyl]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1)

Podobným způsobem jako v příkladu 38 se z výchozí (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(3-chlor-4,5-dihydroxyfenyl)-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny získá sodná sůl (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-[[1-hydroxykarbamoyl)-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(3-chlor-4,5-dihydroxyfenyl)-5,6-dimethyl]-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ 1,41 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,63 (d, J=18 Hz, 1H), 3,79 (d, J=18 Hz, 1H), 4,31 (d, J=13 Hz, 1H), 4,43 (d, J=13 Hz, 1H), 5,11 (d, J=6 Hz, 1H), 5,80 (dd, J=6 a 9 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,34 (s, br. 2H), 7,6-7,65 (m, 2H).

K tomu potřebná (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(3-chlor-4,5-dihydroxyfenyl)-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se může vyrábět podobně jako (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina. Vychází se

přítom z 3-chlor-4,5-dihydroxybenzohydrazidu, který se převede na 3-chlor-5-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrokatechol. Reakcí tohoto katecholu s ethylesterem 2-methylacetocové kyseliny se získá 2-(3-chlor-4,5-dihydroxyfenyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-on a ten se dále převede na (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-(3-chlor-4,5-dihydroxyfenyl)-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylovou kyselinu:

[<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ 2,43 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 3,60 (d, J=18 Hz, 1H), 3,75 (d, J=18 Hz, 1H), 4,25 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,32 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J=6 Hz, 1H), 4,81 (d, J=6 Hz, 1H), 7,59 (d, J=1 Hz, 1H), 7,62 (d, J=1 Hz, 1H)]

z níž se získá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(3-chlor-4,5-dihydroxyfenyl)-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ 2,40 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,38 (d, J=18 Hz, 1H), 3,58 (d, J=18 Hz, 1H), 4,61 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,00 (d, J=6 Hz, 1H), 5,60 (m, 1H), 7,43 (s, br., 2H), 7,51 (d, J=1 Hz, 1H), 7,63 (d, J=1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 9,73 (d, br., 1H).

#### P ř í k l a d 4 1

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(2)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[3,4-dihydroxybenzyl]oxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1)

1,252 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-

[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 1,065 g O-[3,4-[(difenylmethyl)edioxy]benzyl]hydroxylaminu se rozpustí ve 20 ml dimethylacetamidu. Roztok se nechá stát 24 hodin při teplotě místnosti a potom 3 dny v lednici, odpaří se za vakua při 40 °C a reakční produkt se srazí rozmícháním se 100 ml vody. Produkt se promyje vodou a vysuší. Surový produkt se rozpustí ve 25 ml kyseliny trifluoroctové při teplotě 0 °C. Přikape se 25 kapek vody a směs se nechá bez dalšího chlazení 1 hodinu stát a potom se za vakua odpaří. Zbytek se rozmíchá ve 100 ml diethyletheru, přičemž produkt se vysráží v pevné formě. Sraženina se odfiltruje, za přidání hydrogenuhlíčitanu sodného do pH 7 se rozpustí ve vodě a roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu jako elučního činidla. Produktová frakce se zahustí a lyofilizuje. Získá se ve formě béžového prášku 530 mg sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při 5,346 (d, J=18 Hz, 1H), 3,61 (d, J=18 Hz, 1H), 4,59 (d, J=13 Hz, 1H), 4,88 (d, J=13 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 5,04 (d, J=5 Hz, 1H), 5,59 (dd, J=5 a 8 Hz, 1H), 6,59-6,72 (m, 5H), 6,87 (d, J=9 Hz, 1H), 7,21 (s, br., 2H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,14 (d, J=2 Hz, 1H), 8,95 (br., 2H), 9,59 (m, 3H).

#### P ř í k l a d 4 2

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]-imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)-

methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1)

0,10 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,10 g hydrochloridu 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(2,3-dihydroxybenzoyl)hydrazinu (známého z EP 286 145) se v 1 ml dimethylacetamidu 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se digeruje vodou. Usazenina se odfiltruje, resuspenduje ve vodě a suspenze přidávkem 1N roztoku hydroxidu sodného až do pH 7,0 převede na roztok, který se lyofilizuje. Získá se 0,11 g sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]-imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)-methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1) ve formě světle béžového prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 1,47 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,39 (d, J=18 Hz, 1H), 3,67 (d, J=18 Hz, 1H), 4,13 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,15 (s, rozšířený, 2H), 4,72 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J=5 Hz, 1H), 5,71 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,7 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 8,0 (s, silně rozšířený, 1H), 9,26 (s, br. , 1H), 9,60 (d, J=8 Hz, 1H)

IR: (KBr) 1766 cm<sup>-1</sup>

MS: 985,1 (M+H<sup>+</sup>)

#### P ř í k l a d 4 3

Výroba sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]-

imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzoyl)-oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1)

0,50 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,25 g 1-[2-aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)-hydrazinhydrochloridu se v 5 ml dimethylacetamidu 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua, zbytek se digeruje vodou a vzniklá usazenina se odfiltruje. Pevná látka se resuspenduje ve vodě, přidavkem 1N roztoku hydroxidu sodného až do pH 7,0 se suspenze převede na roztok, který se chromatografuje na silikagelu RP 12 za použití směsi vody a acetonitrilu (silikagel RP 12 je silikagel s reversní fází, například Opti-up C<sub>12</sub><sup>(R)</sup>, výrobek firmy Antec, Bennwil, Švýcarsko; jedná se o silikagel zrnění 0,040 až 0,063 mm upravený dodecyltrichlorsilanem). Jednotné frakce se zahustí a lyofilizují. Ve formě světla béžového prášku se jako produkt získá 0,40 g sodné soli (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]-imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzoyl)-oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 2,55 (s, 3H), 3,41 (d, J=18 Hz, 1H), 3,64 (d, J=18 Hz, 1H), 4,31 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,68 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,09 (d, J=5 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,71 (dd, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,30 (m, 6H), 7,65 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,54 (d, J=8 Hz, 1H)

IR (KBr) 1768 cm<sup>-1</sup>

MS: 972 (M+Na<sup>+</sup>), 950 (M+H<sup>+</sup>)

P ř í k l a d 4 4

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě sodné soli (1 : 1)

0,50 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,35 g 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazinhydrochloridu se rozpustí v 5 ml dimethylacetamidu a roztok se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se digeruje vodou. Vzniklá usazenina se odfiltruje, promyje vodou, resuspenduje ve vodě a převede přidávkem 1N vodného roztoku hydroxidu sodného do pH 7,0 do roztoku. Roztok se chromatografuje na silikagelu RP 12. Po lyofilizaci produktových frakcí se ve formě světle béžového prášku získá 0,490 g (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě sodné soli (1 : 1).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály δ(ppm) 1,46 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,38 (d, J=18 Hz, 1H), 3,62 (d, J=18 Hz, 1H), 4,32 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 5,09 (d, J=5 Hz, 1H), 5,70 (d, br. J=5 Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,60 (s, 1H)

IR: (KBr) 1765 cm<sup>-1</sup>

MS: 992 (M+H<sup>⊖</sup>)

P ř í k l a d 4 5

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[[5-[(3,4-dihydroxyfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

80 mg (0,1 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 42 mg (0,13 mmol) 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazinhydrochloridu se rozpustí ve 2 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 20 hodinovém míchání se reakční směs přefiltruje a matečné louhy se zahustí za vysokého vakua při teplotě místnosti. Zbytek se nechá vykristalovat ze směsi ethanolu a diethyletheru. Produkt se odfiltruje a promyje vodou. Po vysušení za vysokého vakua při teplotě místnosti se ve formě žlutého prášku získá (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-[(3,4-dihydroxyfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina (výtěžek 65 mg).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  1,46 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 3,65 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,84 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 4,26 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,43 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,20 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,88 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,75 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,90 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,91 (s, 1H), 7,1-7,4 (4H), 9,23 (s, 1H), 9,64 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 10,00 (s, 1H).

Výchozí látka, (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-

thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina, se vyrobí následujícím způsobem:

10,38 g (38,4 mmol) 7-aminocefalosporanové kyseliny a 9,6 g (42,24 mmol) komplexu 5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-thionu s dimethylformamidem (tento komplex je znám z EP 241 901) se suspenduje ve 210 ml vody a za míchání smísí s 3,84 g (42,24, mmol) hydrogenuhličitanu sodného. Po třídenním míchání při 40 °C se získaná hnědá suspenze přefiltruje a produkt na filtru se postupně promyje vodou, ethanolem a diethyletherem. Po vysušení za vysokého vakua při teplotě místnosti se získá 11,7 g bílé látky. Tato látka se rozpustí v ethanolu a smíchá s p-toluensulfonovou kyselinou. Potom se roztok zahustí a vzniklá sůl se vykryštaluje ze směsi ethanolu a diethyletheru. Získá se bílá krystalická (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina-p-toluensulfonová kyselina.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,29 (s, 3H), 3,78 (d, J=18Hz, 1H), 3,87 (d, J=18Hz, 1H), 4,32 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,46 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,2 (2H), 6,89 (d, J=8Hz, 1H), 7,11 (d, J=8Hz, 2H), 7,27 (dd, J=8Hz a . J=2Hz, 1H), 7,34 (d, J=2Hz, 1H), 7,47 (d, J=8Hz, 2H).

470 mg (0,7 mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny-p-toluensulfonové kyseliny a 500 mg (1,5 mmol) S-(2-benzothiazolyl)esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny se rozpustí ve 20 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti se roztok zahustí za vysokého vakua při teplotě místnosti. Zbytek se vyjme do asi 20 ml ethanolu a roztok se přefiltruje. Matečný louh se smíchá s diethyletherem. vysrážený produkt se oddfiltruje a

promyje směsí diethyletheru a ethanolu (98 : 2 - objemově). Po vysušení za vysokého vakua se ve formě žlutého prášku získá 400 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny-p-toluensulfonové kyseliny.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 2,29 (s, 3,9H), 3,69 (d, J=18Hz, 1H), 3,81 (d, J=18Hz, 1H), 4,29 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,45 (d, J=12,5Hz), 5,18 (d, J=5Hz, 1H), 5,76 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,89 (d, J=8Hz, 1H), 7,12 (d, J=7,5Hz, 2,6H), 7,27 (dd, J=8Hz a J=2Hz, 1H), 7,34 (d, J=2Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,5Hz, 2,6H), 7,96 (s, 1H), 9,88 (d, J=8Hz, 1H).

#### P ř í k l a d 4 6

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-amino-4-thiazolyl]-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

33 mg (0,05 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 22 mg (0,065 mmol) 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazinhydrochloridu se rozpustí v 0,6 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 18 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo za vysokého vakua oddestiluje. Ke zbytku se přidají 4 ml vody a 0,3 ml ethanolu. Vysrážený produkt se odfiltruje a promyje vodou a diethyletherem. Po vysušení za vysokého vakua při teplotě místnosti se získá ve formě béžového prášku 40 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-amino-4-thiazolyl]-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-fenyl-4-pyrimidinyl]thio]-

methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 1,46 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 3,60 (d, J=18Hz, 1H), 3,85 (d, J=18Hz, 1H), 4,19 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,78 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,21 (d, J=5Hz, 1H), 5,86 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,72-6,94 (5H), 7,20-7,34 (4H), 7,58 (3H), 8,44 (s, 1H), 8,46 (2H), 9,19 (s, 2H), 9,23 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,63 (d, J=8Hz, 1H), 10,00 (s, 1H).

#### P ř í k l a d 4 7

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-amino-4-thiazolyl]-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[3-(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

160 mg (0,30 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[3-(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 2,0 ml dimethylacetamidu, smíchá se 130 mg (0,39 mmol) 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazinhydrochloridu a směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a produkt se vysráží přidávkem vody. Přечиštění se provede chromatografií na silikagelu za použití směsi vody a acetonitrilu, jako elučního činidla. Po lyofilizaci se získá 200 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-amino-4-thiazolyl]-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[3-(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 250 MHz): Signály při δ (ppm): 1,65 (s, 6H), 3,46 (m, 2H), 4,02 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 5,11 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,21 (d, J=5Hz, 1H), 5,80 (d, J=5Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,30 (m, 4H).

MS: 814 (M+H<sup>+</sup>)

IR: 1767 cm<sup>-1</sup>

P ř í k l a d 4 8

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

60 mg (0,101 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[2-(2-hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 40 mg (0,1318 mmol) 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)-hydrazinhydrochloridu se rozpustí ve 3 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 24 hodinovém míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odtáhne za vysokého vakua při teplotě místnosti. Zbývající olej se smíchá s vodou a vysrážený produkt se odfiltruje. Produkt se postupně promyje vodou, ethanolem a diethyletherem a vysuší se za vakua při teplotě místnosti. Získá se 62 mg béžového prášku, kterým je (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 1,47 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,64 (d, J=18Hz, 1H), 3,84 (d, J=18Hz, 1H), 4,36 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,48 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,23 (d, J=5Hz, 1H), 5,90 (dd, J=5Hz a J=8Hz, 1H), 6,74 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,21 (dd, J=7,5Hz a J=2Hz, 1H), 7,29 (d, J=2Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,66 (d, J=8Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 11,66 (s, 1H).

Výchozí látka, (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[2-(2-hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina, se vyrobí následujícím způsobem :

43,7 mg (0,1 mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-(2-hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se suspenduje ve směsi 2 ml vody a 1 ml acetonitrilu. Při teplotě místnosti se za míchání přikapou 2 ml 0,1N vodného roztoku hydroxidu draselného. Potom se k roztoku přidá 84 mg (0,26 mmol) S-(2-benzothiazolyl)esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny. Suspenze se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a potom se přefiltruje. Filtrační koláč se promyje vodou, filtrát a promývací kapalina se spojí a promyje ethylacetátem. Vodný roztok se okyselí zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 5. Vysrážený produkt se odsaje a promyje vodou a diethyl-etherem. Po vysušení za vysokého vakua se ve formě žlutého prášku získá 30 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[2-(2-hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály při  $\delta$  2,61 (s, 3H), 3,63 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,80 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 4,40 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,48 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,21 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,77 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,40 (s, 3H), 7,82 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,81 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 11,68 (s, 1H).

#### P ř í k l a d 4 9

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(1-

[3-(2,5-dichlor-3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

150 mg (0,25 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 175 mg (0,32 mmol) 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbonyl]hydrazinhydrochloridu se rozpustí ve 4 ml absolutního dimethylformamidu. Po 20 hodinovém míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo za vysokého vakua oddestiluje. Zbytek se několikrát promyje diethyletherem a potom nechá vykristalovat z vody. Produkt se odsaje, promyje vodou a diethyletherem a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Ve formě béžového prášku se jako produkt získá 260 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  1,46 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,64 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,86 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 4,38 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,50 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,25 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,91 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,86 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,4-7,6 (10H), 9,46 (s, 1H), 9,66 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 10,26 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

125 mg (0,116 mmol) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[2-

(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 2 ml kyseliny trifluor-octové. Po 5 hodinách se rozpouštědlo oddestiluje při teplotě místnosti za vakua. Zbytek se nechá vykrytalovat z diethyletheru. Produkt se odsaje a postupně promyje diethyl-etherem, vodou a diethyletherem. Po vysušení za vysokého vakua při teplotě místnosti se ve formě béžového prášku získá 90 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(1-[3-(2,5-dichlor-3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[(2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  1,47 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,64 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 3,86 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 4,36 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 4,49 (d,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H), 5,25 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 5,92 (dd,  $J=5\text{Hz}$  a  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6,86 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,32 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,67 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 9,96 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitý 1-[2-(aminooxy)-2-methyl-propionyl]-2-[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbonyl]hydrazinhydrochlorid se získá následujícím způsobem:

0,50 g (1,24 mmol) methylesteru 4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxylové kyseliny a 0,62 g (12 mmol) hydrazinhydrátu se spolu 20 hodin míchá při  $80^\circ\text{C}$ . Reakční směs se zkoncentruje za vysokého vakua a zbytek se nechá vykrytalovat z ethanolu a vody. Po překrytalování z ethanolu a vody se získá 310 mg 4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxyhydrazidu ve formě bílých krystalů o teplotě tání  $131^\circ\text{C}$ .

3,00 g (7,42 mmol) 4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxyhydrazidu, 2,92 g (7,42 mmol) N-[[2-methyl-2-(ftalimidoxy)propionyl]oxy]ftalimidu a 0,62 g (7,42 mmol) hydrogenuhličitanu sodného se suspenduje ve 10 ml absolutního tetrahydrofuranu. Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo za vakua odfiltruje a zbytek se chromatografuje na 100 g silikagelu, (o zrnění 0,063 až 0,2 mm). Produkt se eluuje směsí dichlormethanu a ethanolu v objemovém poměru 98 : 2. Po odpaření eluátu se jako zbytek získá 3,1 g 1-[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbonyl]-2-[2-ftalimidoxy)-2-methylpropionyl]hydrazinu ve formě bezbarvého oleje.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při delta 1,55 (s,6H), 7,20 (s,1H), 7,5 (10H), 7,92 (s,1H), 10,10 (s,1H), 10,38 (s,1H).

3,1 g (4,7 mmol) 1-[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbonyl]-2-[2-ftalimidoxy)-2-methylpropionyl]hydrazinu se rozpustí ve 120 ml absolutního tetrahydrofuranu a při 0 °C smíchá s 0,219 g (4,7 mmol) methylhydrazinu. Po 1 hodině se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti a po dalších 4 hodinách se zahustí. Zbytek se chromatografuje na 100 g silikagelu (o zrnění 0,063 až 0,2 mm). Produkt se eluuje směsí dichlormethanu a ethanolu v objemovém poměru 95 : 5 a eluát se zahustí. Zbývající olej se rozpustí v ethanolické kyselině chlorovodíkové a nechá vykristalovat přidávkem diethyletheru. Získá se 1,6 g bílých krystalů 1-[2-(aminoxy)-2-methylpropionyl]-2-[(4,7-dichlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbonyl]hydrazinhydrochloridu o teplotě tání 96 až 99 °C.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při delta 1,52 (s,6H), 7,17 (s,1H), 7,5 (12H), 10,26, (1H), 10,40 (s,1H).

P ř í k l a d 5 0

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(5-brom-2-chlor-3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

59 mg (0,10 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazol-glyoxylamido)-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 76 mg (0,13 mmol) 1-[2-(aminoxy)-2-methylpropionyl]-2-[(7-brom-4-chlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbonyl]-hydrazinhydrochloridu (1 : 1) se rozpustí ve 2 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 20 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo oddestiluje za vysokého vakua. Zbytek se několikrát promyje diethyletherem a potom se nechá vykristalovat z vody. Produkt se odsaje, promyje vodou a diethyletherem a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-[(7-brom-4-chlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku (110 mg).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  1,46 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,64 (d, J=18 Hz, 1H), 3,86 (d, J=18 Hz, 1H), 4,38 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,25 (d, J=5 Hz, 1H), 5,92 (dd, J=5 Hz a J=8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,31 (2H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (10), 9,36 (1H), 9,48 (s, 1H), 9,65 (d, J=8 Hz, 1H), 10,26 (1H), 11,69 (s, 1H).

105 mg (0,093 mmol) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-

thiazolylyl)-2-[[1-[3-[(7-brom-4-chlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 2 ml kyseliny trifluorocetové. Po 5 hodinách se kyselina trifluorocetová za vakua oddestiluje a zbytek se nechá vykristalovat přídatkem diethyletheru. Získá se 90 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolylyl)-2-[[1-[3-(5-brom-2-chlor-3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  1,48 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,64 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 3,85 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 4,38 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,50 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 5,26 (d,  $J=5$  Hz), 5,92 (dd,  $J=5$  Hz a  $J=8$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,32 (2H), 7,36 (s, 1H), 9,35 (1H), 9,42 (s, 1H), 9,66 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 9,97 (1H), 10,11 (s, 2H), 11,69 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitý 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-[(7-brom-4-chlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbonyl]hydrazinhydrochlorid se vyrobí následujícím způsobem:

Směs 9,6 g (40 mmol) methyl 3-brom-4,5-dihydroxybenzoátu, 8,4 g (62 mmol) sulfurylchloridu a 400 ml ledové kyseliny octové se 60 hodin míchá při 55 °C a potom za vakua zahustí při 40 °C. Zbytek se rozpustí ve 200 ml methanolu a roztok se nasatí chlorovodíkem. Po 5 hodinovém stání při teplotě místnosti se rozpouštědlo za vakua oddestiluje. Zbývající látka se smíchá asi se 100 ml směsí dichlormethanu, ethylacetátu a petroletheru (objemově 1 : 1 : 1) a přefiltruje. Filtrát se zahustí a zbytek se nechá vykristalovat a potom překristalovat ze směsi diethyl-

etheru a petroletheru. Získá se 3,4 g methyl 5-brom-2-chlor-3,4-hydroxybenzoátu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 103 °C.

Směs 1,0 g (3,5 mmol) methyl 5-brom-2-chlor-3,4-dihydroxybenzoátu a 7,5 ml dichlordifenylnmethanu se pod argonem nechá stát při 150 °C po dobu 2,5 minuty. Potom se směs rychle ochladí a produkt se nechá vykrytalovat z n-pentanu. Získá se 1,3 g methyl 7-brom-4-chlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxylátu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 137 až 138 °C.

Směs 620 mg (1,39 mmol) methyl 7-brom-4-chlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxylátu a 700 mg (13,9 mmol) hydrazinhydrátu se po dobu 20 hodin udržuje při 80 °C. Potom se reakční směs zahustí za vysokého vakua a ke zbytku se přidá směs ethanolu a vody. Nerozpustný produkt se odsaje a promyje směsí ethanolu a diethyletheru. Ve formě bílých krystalů se získá 580 mg 7-brom-4-chlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxyhydrazidu o teplotě tání 124 °C.

Směs 500 mg (1,122 mmol) 7-brom-4-chlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxyhydrazidu, 442 mg (1,122 mmol) N-[[2-methyl-2-(ftalimidooxy)propionyl]oxy]ftalimidu a 94 mg (1,122 mmol) hydrogenuhlčitanu sodného ve 30 ml tetrahydrofuranu se 20 hodin míchá při teplotě místnosti. Rozpuštědlo se za vakua oddestiluje a zbytek se chromatografuje na 30 g silikagelu o zrnění 0,06 až 0,2 mm. Produkt se eluuje směsí dichlormethanu a ethanolu (objemově 98 : 2). Po zahustění eluátu se získá 510 mg 1-[(7-brom-4-chlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbonyl]-2-[2-methyl-2-(ftalimidooxy)propionyl]hydrazinu ve formě bezbarvého oleje.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): Signály při delta 1,55 (s, 6H), 7,29 (s, 1H), 7,5 (10H), 7,92 (s, 4H), 1,10 (s, 1H), 10,37 (s, 1H).

500 mg (0,77 mmol) 1-[(7-brom-4-chlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbonyl]-2-[2-methyl-2-(ftalimidooxy)propionnyl]hydrazinu se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu a při 0 °C smíchá s 35 mg (0,77 mmol) methylhydrazinu. Po 2 hodinovém míchání při 0 °C a 3 hodinovém míchání při teplotě místnosti se směs za vakua zahustí. Zbytek se chromatografuje na 20 g silikagelu o zrnění 0,06 až 0,2 mm. Produkt se eluuje směsí dichlormethanu a ethanolu v objemovém poměru 95 : 5. Eluát se zahustí a zbytek se smíchá s ethanolickou kyselinou chlorovodíkovou. Po překrytalování ze směsi ethanolu a diethyletheru se získá 220 mg 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-[(7-brom-4-chlor-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-yl)karbonyl]hydrazinhydrochloridu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 216 až 218 °C.

#### P ř í k l a d 5 1

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[[2-(N-hydroxy-N-methylkarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

40 mg (0,066 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(N-hydroxy-N-methylkarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 29 mg (0,086 mmol) 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazinhydrochloridu se rozpustí v 1 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 20 hodinách míchání se rozpouštědlo za vysokého vakua při teplotě místnosti odpaří. Zbytek se nechá vykrytalovat z ethanolu. Ve formě hnědého

prášku se získá 16 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(N-hydroxy-N-methylkarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  1,44 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 5,25 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 5,91 (dd,  $J=5$  Hz a  $J=8$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,25 (dd,  $J=7,5$  Hz a  $J=2$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,68 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 9,98 (s, 1H), 10,44 (br. s, 1H).

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(N-hydroxy-N-methylkarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se vyrobí následujícím způsobem:

3,36 g (15 mmol) methylesteru 7-merkpto-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 30 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného. Po 18 hodinách míchání při teplotě místnosti se produkt srazí přidavkem 1N vodné kyseliny chlorovodíkové. Usazenina se odsaje a promyje vodou a acetonem. Po krystalizaci za směsi dimethylacetamidu a diethyletheru se získá 3,0 g 7-merkpto-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxylové kyseliny ve formě aduktu s dimethylacetamidem, o teplotě tání 180 °C (za rozkladu).

0,99 g (3,33 mmol) 7-merkpto-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxylové kyseliny ve formě aduktu s dimethylacetamidem se za míchání suspenduje v 15 ml absolutního dimethylacetamidu a za míchání smísí s 530 mg (3,96 mmol) 1-chlor-N,N,2-trimethyl-1-propenaminu. Po 4 hodinách se roztok ochladí na -10 °C a za míchání se přidá 550 mg (6,6 mmol) N-methylhydroxylaminhydrochloridu a 860 mg

(6,6 mmol) ethyldiisopropylaminu. Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a potom se za vakua zahustí. Zbytek se nechá vykrystalovat z vody a potom se překrystaluje ze směsi dimethylformamidu a diethyletheru. Získá se 0,50 g N-hydroxy-7-merkpto-N,5-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxamidu ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 215 °C (za rozkladu).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při delta 2,35 (s,3H), 3,29 (s,3H), 6,91 (s,1H), 10,46 (br. 1H).

53 mg (0,22 mmol) N-hydroxy-7-merkpto-N,5-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxamidu a 54 mg (0,2 mmol) 7-aminocefalosporanové kyseliny se suspenduje v 1 ml směsi dichlormethanu a sulfolanu v objemovém poměru 1 : 1. Při 10 °C se k suspenzi za míchání přidá 0,5 ml diethyletherátu fluoridu boritého a směs se míchá při teplotě místnosti dalších 20 hodin. Potom se přidá asi 10 ml dichlormethanu, nerozpustná látka se odsaje, rozpustí ve vodě a přidavkem hydrogenuhlčitanu sodného do pH 4 se vysráží produkt. Usazenina se odsaje a promyje vodou a ethanolem. Získá se 66 mg (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-(N-hydroxy-N-methylkarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě bílého prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při delta 2,60 (s,3H), 3,29 (s,3H), 3,55 (d,J=18Hz, 1H), 3,76 (d,J=18Hz, 1H), 4,34 (d,J=12,5Hz, 1H), 4,43 (d,J=12,5Hz,1H), 4,82 (d,J=5Hz,1H), 5,02 (d,J=5Hz, 1H), 7,36 (s,1H).

45 mg (0,1 mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-(N-hydroxy-N-methylkarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se suspenduje v 1 ml absolutního

dimethylacetamidu. Při 0°C se za míchání přidá 0,052 ml (0,2 mmol) O,N-bistrimethylsilylacetamidu a směs se 1 hodinu míchá při 0 °C a 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se roztok smíchá se 40 mg (0,125 mmol) S-(2-benzothiazolyl)-esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny. Po 18 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odtáhne při teplotě místnosti a za vysokého vakua. Produkt se nechá vykristalovat přídatkem ethanolu. Produkt se odsaje a postupně promyje ethanolem a diethyletherem. Získá se hnědý prášek, kterým je (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(N-hydroxy-N-methylkarbamoyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina (výtěžek 50 mg).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 2,61 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,63 (d, J=18 Hz, 1H), 3,82 (d, J=18 Hz, 1H), 4,41 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,49 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J=5 Hz, 1H), 5,78 (dd, J=5 Hz a J=8 Hz, 1H), 7,4 (3H), 7,82 (s, 1H), 9,80 (d, J=8 Hz, 1H), 10,44 (br., 1H).

#### P ř í k l a d 5 2

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

45 mg (0,074 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 31 mg (0,096 mmol) 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hyrazinhydrochloridu se rozpustí ve 3 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 24 hodinách míchání při

teplotě místnosti se načervenalý roztok zahustí za vysokého vakua. Zbytek se suspenduje v 6 ml vody a produkt se odsaje. Po promytí vodou a diethyletherem a následujícím vysušení za vysokého vaku se získá 50 mg béžového prášku, kterým je (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 1,46 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 3,65 (d, J=18 Hz, 1H), 3,87 (d, J=18 Hz, 1H), 4,42 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,52 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 5,24 (d, J=5 Hz, 1H), 5,91 (dd, J=5 Hz a J=8 Hz, 1H), 6,74 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,26 (dd, J=7,5 Hz a J=2 Hz, 1H), 7,32 (d, J=2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,67 (d, J=8 Hz, 1H), 10,01 (s, 1H), 11,69 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se může vyrobit následujícím způsobem:

Směs 71 mg (0,5 mmol) methylesteru 5-amino-4H-s-triazol-3-karboxylové kyseliny a 188 mg (1,0 mmol) ethylesteru 4-acetoxy-3-oxomáselné kyseliny se 40 minut udržuje přibližně při 60 °C. Po ochlazení se produkt nechá vykryštalovat a překryštalovat z methanolu. Získá se 110 mg methyl 5-(acetoxymethyl)-4,7-dihydro-7-oxo-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxylátu ve formě béžových krystalů o teplotě tání 223 °C (za rozkladu).

Suspenze 100 mg (0,38 mmol) methyl 5-(acetoxymethyl)-4,7-dihydro-7-oxo-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxylátu v 7 ml fosforoxychloridu se 6 hodin vaří pod zpětným chladičem

a potom se za vakua odpaří. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a vzniklý roztok se promyje směsí ledu a vody, vysuší síranem sodným a odpaří. Po překrystalování ze směsi methanolu a diethyletheru se získá 70 mg methyl 5-(acetoxymethyl)-7-chlor-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxylátu ve formě hnědých krystalů o teplotě tání 120 °C.

380 mg (1,33 mmol) methyl 5-(acetoxymethyl)-7-chlor-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxylátu se rozpustí ve 20 ml methanolu. Přidá se 296 mg (4 mmol) monohydrátu hydrogensulfidu sodného a směs se 5 hodin míchá při 60 °C. Reakční směs se odpaří a její pH se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 3. Produkt se odsaje, promyje směsí vody a methanolu a vykristaluje z methanolu. Získá se 290 mg methyl 5-(hydroxymethyl)-7-merkpto-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxylátu ve formě hnědého prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při delta 3,89 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 5,35 (br. 1H) 7,00 (s, 1H).

100 mg (0,416 mmol) methyl 5-(hydroxymethyl)-7-merkpto-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxylátu se rozpustí přibližně v 5 ml methanolu. Ke vzniklému roztoku se za míchání při teplotě místnosti v průběhu 48 hodin přidá 275 mg (8,3 mmol) hydroxylaminu. Reakční směs se okyselí 3N vodnou kyselinnou chlorovodíkovou na pH 5,5. Produkt se odsaje a nechá vykristalovat z methanolu. Získá se 60 mg 7-merkpto-N-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxamidu ve formě béžových krystalů o teplotě tání 238 až 239 °C (za rozkladu).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při 4,36 (s, 2H), 5,34 (br. 1H), 6,98 (s, 1H).

300 mg (1,24 mmol) 7-merkpto-N-hydroxy-5-(hydroxy-

methyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-karboxamidu a 305 mg (1,12 mmol) 7-aminocefalosporanové kyseliny se suspenduje v 50 ml směsi sulfolanu a dichlormethanu (objemově 1 : 1). K suspenzi se při 0 °C přidá 5 ml diethyletherátu fluoridu boritého. Reakční směs se 2,5 hodiny míchá při 0 °C a 24 hodin při teplotě místnosti. Potom se přidá 30 ml dichlormethanu směs se 15 minut míchá a potom přefiltruje. Produkt na filtru se rozpustí ve vodě a pH roztoku se nastaví roztokem hydrogenuhličitanu sodného ve vodě na 5. Vysrážený produkt se odsaje a postupně promyje vodou, dichlormethanem a diethyletherem. Získá se 340 mg (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]-pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signaly m.j. při δ 3,58 (d, J=18 Hz, 1H), 3,79 (d, J=18 Hz, 1H), 4,40 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,46 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,84 (d, J=5 Hz, 1H), 5,03 (d, J=5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 11,69 (s, 1H).

45 mg (0,1 mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-(hydroxykarbamoyl)-5-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 4 ml absolutního dimethylacetamidu. K suspenzi se při 0 °C přidá 61 mg (0,3 mmol) O,N-bis(trimethylsilyl)acetamidu, směs se zahřeje na teplotu místnosti a ještě 50 minut míchá. Při 0 °C se přidá roztok 39 mg (0,12 mmol) S-(2-benzothiazolyl)esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny a směs se dalších 24 hodin míchá při teplotě místnosti. Potom se přidají 2 ml ethanolu, směs se 15 minut míchá a rozpouštědlo se odtáhne za vysokého vakua při teplotě místnosti. Produkt se nechá vykristalovat přídatkem ethanolu. Po vysušení při teplotě místnosti za vysokého vakua se získá ve formě béžového prášku 50 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(hydroxy-

karbamoyl)-5-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 3,63 (d, J=18 Hz, 1H), 3,84 (d, J=18 Hz, 1H), 4,44 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,52 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 5,21 (d, J=5 Hz, 1H), 5,78 dd (J=5 Hz a J=8 Hz), 7,41 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,81 (d, J=8 Hz, 1H), 11,69 (s, 1H).

### P ř í k l a d 5 3

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

55 mg (0,093 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 39,6 mg (0,121 mmol) 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazinhydrochloridu se rozpustí v 7 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 20 hodinách míchání při teplotě místnosti se přidá ještě dalších 18,4 mg (0,060 mmol) 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazinhydrochloridu. Po dalších 24 hodinách se rozpouštědlo odtáhne za vysokého vakua při teplotě místnosti a zbytek se smíchá s vodou. Vysrážený produkt se odfiltruje, dobře promyje vodou a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě

běžového prášku (výtěžek 37 mg).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  1,47 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 3,64 (d, J=18 Hz, 1H), 3,85 (d, J=18 Hz, 1H), 4,47 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,24 (d, J=5 Hz, 1H), 5,92 (dd, J=5 Hz a J=8 Hz, 1H), 6,76 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,25 (dd, J=7,5 Hz a J=2Hz, 1H), 7,30 (d, J=2Hz, 1H), 7,71 (s,

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazol-glyoxylamido)-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se může vyrobit následujícím způsobem:

112 mg 3-amino-5-methyl-1H-s-triazolu a 320 mg dimethylesteru 2-oxojantarové kyseliny se rozpustí v 5 ml ledové kyseliny octové. Po 22 hodinách varu pod zpětným chladičem se rozpouštědlo za vakua oddestiluje. Zbytek se rozplaví v teplém methanolu. Po ochlazení se produkt odfiltruje a několikrát promyje methanolem. Po vysušení za vysokého vakua se získá 73 mg methylesteru 7-hydroxy-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny ve formě běžového prášku o teplotě tání nad 220 °C.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při delta 2,44 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,54 (s, 1H).

1,0 g (4,8 mmol) methylesteru 7-hydroxy-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 30 ml fosforoxychloridu. K suspenzi se přidá 0,38 ml (4,8 mmol) pyridinu a směs se 5 hodin míchá při 90 °C. Potom se směs zahustí a ke zbytku se přidá směs ledu a vody a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší a odpaří. Jako

zbytek se získá 0,81 g methylesteru 7-chlor-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny ve formě béžových krystalů o teplotě tání 170 až 174 °C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při delta 2,61 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 8,08 (s, 1H).

0,80 g (3,53 mmol) methylesteru 7-chlor-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 35 ml methanolu a suspenze se smíchá s 0,78 g (10,6 mmol) hydrátu hydrogensulfidu sodného. Po 5 hodinách míchání při 60 °C se reakční směs zahustí a zbytek se rozpustí ve 20 ml vody. Roztok se okyselí 3N vodnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 3. Vysrážený produkt se odsaje a promyje vodou a methanolem. Po překrystalování ze směsi methanolu a dichlormethanu se získá 0,66 g methyl-esteru 7-merkpto-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylátu ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 237 °C (za rozkladu).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>): Signály m.j. při delta 2,54 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,51 (s, 1H).

500 mg (2,23 mmol) methylesteru 7-merkpto-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylátu se suspenduje v 10 ml absolutního methanolu. K suspenzi se v průběhu 4 dnů za míchání přidá 2,95 mg (8,9 mmol) hydroxylaminu. Reakční směs se okyselí 3N vodnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 6. Produkt se odsaje na nuči a postupně promyje vodou, methanolem a diethyletherem. Získá se 540 mg N-hydroxy-7-merkpto-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxamidu ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 178 až 179 °C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při delta 2,38 (s, 3H), 7,21 (s, 1H).

250 mg (1,1 mmol) N-hydroxy-7-merkapt-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxamidu a 275 mg (1,0 mmol) 7-aminocefalosporanové kyseliny se suspenduje v 15 ml směsi sulfolanu a dichlormethanu v objemovém poměru 1 : 1 a suspenze se při 0 °C smíchá s 3,5 ml diethylethereátu fluoridu boritého. Směs se 2 hodiny míchá při 0 až 5 °C a potom 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom se k ní přidá 60 ml dichlormethanu. Nerozpustná látka se odsaje, rozpustí ve vodě a roztok se smíchá s nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného v takovém množství, aby výsledná hodnota pH činila 3. Vysrážený produkt se odsaje a postupně promyje vodou a diethyletherem. Získá se 295 mg (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-enkarboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 2,54 (s, 3H), 3,56 (d, J=18 Hz, 1H), 3,78 (d, J=18 Hz, 1H), 4,45 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,82 (d, J=5 Hz, 1H), 4,98 (d, J=5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 11,88 (s, 1H).

160 mg (0,36 mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-enkarboxylové kyseliny se suspenduje ve 2 ml absolutního dimethylacetamidu. Při 0 °C se k suspenzi přidá 146 mg (0,72 mmol) O,N-bistrimethylsilylacetamidu a směs se 2 hodiny míchá. K roztoku se potom přidá 116 mg (0,36 mmol) S-(2-benzothiazolylesteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny a směs se 2 hodiny míchá při 0 °C a 16 hodin při teplotě místnosti. Potom se přidá malé množství ethanolu a po 20 minutách se reakční směs zahustí za vysokého vakua při teplotě místnosti. Ke zbytku se přidá voda a vysrážený produkt se odfiltruje a postupně promyje vodou, ethanolem, ethylacetátem a diethyletherem. Získá se 170 mg (6R,7R)-7-(2-amino-

4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě běžového prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při δ 2,54 (s, 3H), 3,62 (d, J=18 Hz, 1H), 3,81 (d, J=18 Hz, 1H), 4,47 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,19 (d, J=5 Hz, 1H), 5,79 (dd, J=5 Hz a J=8 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,80 (d, J=8 Hz, 1H), 11,89 (s, 1H).

#### P ř í k l a d 5 4

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

50 mg (0,082 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 34 mg (0,11 mmol) 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazinhydrochloridu se rozpustí ve 4 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odtáhne při stejné teplotě. Zbytek se zpracuje vodou. Vysrážený produkt se odsaje a postupně promyje vodou a diethyletherem. Získá se 50 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě běžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  1,47 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 3,64 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 3,88 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 4,48 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,58 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 5,23 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 5,92 (dd,  $J=5$  Hz a  $J=8$  Hz), 6,75 (d,  $J=7,5$  Hz), 6,84 (s, 1H), 7,25 (dd,  $J=7,5$  Hz a  $J=2$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7,3 (s, 3H), 9,18 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,36 (br., 1H), 9,54 (s, 1H), 9,67 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 9,98 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazol-glyoxylamido)-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se může vyrobit následujícím způsobem:

2,5 g (11,1 mmol) methylesteru 4,7-dihydro-2-(hydroxymethyl)-7-oxo-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylátu se suspenduje ve 20 ml dichlormethanu. Přidá se 1,76 g (22,3 mmol) pyridinu a 2,27 g (22,2 mmol) anhydridu kyseliny octové a směs se 8 hodin míchá při 55 °C. Reakční směs se za vakua zahustí a produkt se vysráží z diethyletheru. Po překrytalování z methanolu se získá 1,2 g methylesteru 2-(acetoxymethyl)-4,7-dihydro-7-oxo-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny ve formě bílých krystalů o teplotě tání 206 °C.

500 mg (1,87 mmol) methylesteru 2-(acetoxymethyl)-4,7-dihydro-7-oxo-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 20 ml fosforoxychloridu. Suspenze se po dobu 5 hodin vaří pod zpětným chladičem a potom se odpaří za vakua vodní vývěvy. Ke zbytku se přidá dichlormethan a směs vody a ledu a ještě se provede další extrakce dichlormethanem. Extrakty se vysuší a odpaří a produkt se nechá vykrytalovat z methanolu. Získá se 400 mg methylesteru 2-(acetoxymethyl)-7-chlor-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): Signály při delta 2,21 (s, 3H), 4,09 (s, 3H),

5,47 (s,2H), 7,99 (s,1H).

370 mg (1,3 mmol) methylesteru 2-(acetoxymethyl)-7-chlor-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny se rozpustí v 10 ml methanolu. Přidá se 289 mg (3,9 mmol) hydrátu hydrogensulfidu sodného a směs se 4 hodiny míchá při 60 °C. Žlutý roztok se za vakua zahustí. Zbytek se rozpustí ve vodě a produkt se srazí 3N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, která se přidá až do pH 3. Usazenina se odsaje na nuči a nechá vykrytalovat z methanolu. Získá se 360 mg methylesteru 2-(acetoxymethyl)-7-merkpto-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při delta 2,13 (s,3H), 3,89 (s,3H), 5,28 (s,2H), 7,42 (s,1H).

80 mg (0,28 mmol) methylesteru 2-(acetoxymethyl)-7-merkpto-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 3 ml absolutního methanolu. V průběhu 4 dnů se za varu pod zpětným chladičem přidá 188 mg (5,7 mmol) hydroxylaminu. Produkt se vysráží přidávkem 3N vodné kyseliny chlorovodíkové až do pH 6, odsaje a promyje methanolem. Po překrytalování z methanolu se získá 50 mg N-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-7-merkpto-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-6-karboxamidu ve formě žlutého prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při delta 4,54 (s,2H), 7,24 (s,1H).

190 mg (0,79 mmol) N-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-7-merkpto-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-karboxamidu a 193 mg (0,71 mmol) 7-aminocefalosporanové kyseliny se suspenduje ve 20 ml směsi sulfolanu a dichlormethanu v objemovém poměru 1 : 1. Při 0 °C se ke směsi přidá 4,2 ml diethyletherátu fluoridu boritého. Směs se 2 hodiny míchá při 0 °C a potom

20 hodin při teplotě místnosti. Přidá se 80 ml dichlormethanu a vysrážený produkt se oddělí a promyje vodou.

Přídavkem nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného se hodnota pH nastaví na 4. Vysrážený produkt se odsaje postupně promyje vodou, ethanolem a diethyletherem. Získá se 130 mg (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  3,56 (d, J=18 Hz, 1H), 3,80 (d, J=18 Hz, 1H), 4,44 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,82 (d, J=5 Hz, 1H), 5,01 (d, J=5 Hz, 1H), 5,63 (br. s., 1H), 7,76 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

45 mg (0,1 mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 4 ml absolutního dimethylacetamidu. Při 0 °C se k suspenzi přidá 61 mg (0,3 mmol) O,N-bistrimethylsilylacetamidu a směs se 70 minut míchá při teplotě místnosti. Potom se roztok ochladí na 0 °C a přidá se k němu 39 mg (0,12 mmol) S-(2-benzothiazolyl)esteru 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny. Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti se přidá 0,2 ml ethanolu a směs se zahustí při teplotě místnosti za vysokého vakua. Zbytek se nechá vykristalovat z ethanolu. Po vakuové filtraci a promytí ethanolem se získá 53 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-(hydroxykarbamoyl)-2-(hydroxymethyl)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  3,64 (d, J=18 Hz, 1H), 3,82 (d, J=18 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 5,20 (d, J=5 Hz, 1H), 5,78 (dd, J=5 Hz a J=8 Hz), 7,4 (3H), 7,82 (s, 1H), 9,36 (br. s., 1H), 9,80 (d, J=8 Hz, 1H), 11,89 (s, 1H).

P ř í k l a d 5 5

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[[5-[2-(hydroxykarbamoyl)ethyl]-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

41 mg (0,066 mmol) (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazol-glyoxylamido)-3-[[[5-[2-(hydroxykarbamoyl)ethyl]-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 29 mg 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)-hydrazinhydrochloridu se rozpustí v 1 ml absolutního dimethylacetamidu. Po 20 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odtáhne za vysokého vakua a při teplotě místnosti. Zbytek se nechá vykristalovat ze směsi ethanolu a diethyletheru. Produkt se odfiltruje, promyje diethyletherem, vodou a znovu diethyletherem. Po vysušení za vysokého vakua při teplotě místnosti se jako produkt získá 45 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[[5-[2-(hydroxykarbamoyl)ethyl]-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  1,47 (6H), 3,06 (t,  $J=8$  Hz, 2H), 3,62 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 3,84 (d,  $J=18$  Hz, 1H), 4,33 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 4,47 (d,  $J=12,5$  Hz, 1H), 5,26 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 5,90 (dd,  $J=5$  Hz a  $J=8$  Hz, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,16-7,38 (5H), 8,74 (s (br. ), 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,67 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazol-glyoxylamido)-3-[[[5-[2-(hydroxykarbamoyl)ethyl]-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-

azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se může vyrobit následujícím způsobem :

19,8 g (asi 0,12 mol) 3-amino-5-methyl-1H-s-triazolu (asi 70%) a 30 g (0,16 mol) dimethylesteru 3-oxoadipové kyseliny se spolu taví pod atmosférou argonu po dobu 1 hodiny v lázni zahřáté na 160 °C. Těkavé produkty se přitom odtahují za vakua vodní vývěvy. Pevný zbytek se ochladí a rozpustí ve směsi dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 1 : 1. Zakalený nažloutlý roztok se přefiltruje a zkoncentruje. Přitom vzniklé krystaly se odsají a promyjí ethanolem a potom ještě diethyletherem. Získá se 20 g methylesteru 4,7-dihydro-2-methyl-7-oxo-s-triazolo[1,5-a]-pyrimidin-5-propionové kyseliny ve formě bílých krystalů o teplotě tání 222 až 225 °C.

Směs 5,0 g (21 mmol) methylesteru 4,7-dihydro-2-methyl-7-oxo-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-propionové kyseliny, 250 ml fosforoxychloridu a 2,5 ml pyridinu se asi 2 hodiny míchá při 100 °C a potom zahustí za vakua vodní vývěvy při 50 °C. Zbytek se vyjme do 600 ml dichlormethanu a 200 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Po intenzivním promíchání se vodná fáze oddělí a promyje dichlormethanem. Organické roztoky se spojí, vysuší síranem sodným a zahustí. Jako zbytek se získá 5,4 g methylesteru 7-chlor-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-propionové kyseliny, který při stání ztuhne.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): Signály m.j. při delta 2,86 (t, J=8Hz, 2H), 3,17 (t, J=8Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 7,64 (s, 1H).

Ke směsi 5,4 g (asi 21 mmol) methylesteru 7-chlor-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-propionové kyseliny ve 200 ml methanolu se přidá 7,0 g (94 mmol) hydrátu hydrogensulfidu sodného. Směs se 2 hodiny míchá při 60 °C. Potom

se methanol za vakua odtáhne a zbytek se smíchá se 150 ml chladné vody. Hodnota pH směsi se nastaví na 3, produkt se odsaje a postupně promyje vodou, ethanolem a diethyletherem. Tak se získá 5 g methylesteru 2-methyl-7-merkpto-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-propionové kyseliny ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 222 °C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při 2,46 (s,3H), 2,7-2,9 (4H), 3,60 (s,3H), 6,93 (s,1H).

100 mg methylesteru 2-methyl-7-merkpto-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-propionové kyseliny se rozpustí v 10 ml methanolu a k roztoku se po částech přidává hydroxylamin. Po 5 denním stání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odtáhne a produkt se nechá vykrytalovat z ethanolu. Získá se 60 mg N-hydroxy-5-merkpto-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-propionamidu.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při delta 2,31 (s,3H), 2,38 (t, J=8Hz, 2H), 2,69 (t, J=8Hz, 2H), 6,55 (s,1H), 8,72 (s,1H), 10,43 (s, 1H).

K suspenzi 305 mg (1,12 mmol) 7-aminocefalosporanové kyseliny a 318 mg (1,25 mmol) N-hydroxy-5-merkpto-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-propionamidu ve 4 ml směsi dichlormethanu a sulfolanu v objemovém poměru 1 : 1 se přikape při 0 °C 2,0 ml diethyletherátu fluoridu boritého. Potom se směs 16 hodin míchá při teplotě místnosti. K roztoku se přidá 50 ml dichlormethanu, přičemž vykrytaluje béžová pevná látka. Tato látka se odfiltruje, promyje diethyletherem a rozpustí v 5 ml vody. Hodnota pH roztoku se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného nastaví na asi 4. Přidá se asi 100 ml ethanolu, čímž produkt vykrytaluje. Krystaly se odfiltrují, promyjí ethanolem a vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se 311 mg

(6R,7R)-7-amino-3-[[[5-[2-(hydroxykarbamoyl)ethyl]-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  3,06 (t, J=8 Hz, 2H), 3,53 (d, J=18 Hz, 1H), 3,77 (d, J=18 Hz, 1H), 4,32 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,81 (d, J=5 Hz, 1H), 5,02 (d, J=5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,74 (šir. Signály, 1H), 10,50 (s, 1H).

93 mg (0,2 mmol) (6R,7R)-7-amino-3-[[[5-[2-(hydroxykarbamoyl)ethyl]-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se suspenduje v 1 ml absolutního dimethylacetamidu. Přidá se 0,11 ml (0,4 mmol) N,O-bis-(trimethylsilyl)acetamidu při 0 °C, směs se 1 hodinu míchá při 0 °C a 2 hodiny při teplotě místnosti a k získanému žlutému roztoku se při 0 °C přidá 64 mg (0,2 mmol) S-(2-benzothiazoly-lesteru-2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny. Reakční směs se 30 minut míchá při 0 °C a 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odtáhne za vysokého vakua a zbytek se vyjme do asi 5 ml ethanolu a nechá vykristalovat. Krystaly se vysuší za vysokého vakua při teplotě místnosti. Získá se 100 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-[2-(hydroxykarbamoyl)ethyl]-2-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě béžového prášku.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): Signály m.j. při  $\delta$  3,07 (t, J=8 Hz, 2H), 3,60 (d, J=18 Hz, 1H), 3,79 (d, J=18 Hz, 1H), 4,36 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,52 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,19 (d, J=5 Hz, 1H), 5,75 (dd, J=5 Hz a J=8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,75 (s (br. ), 1H), 9,80 (d, J=8 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H).

P ř í k l a d 5 6

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

150 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 150 mg 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazinhydrochloridu se 24 hodin míchá při teplotě místnosti ve 3 ml dimethylacetamidu. Dimethylacetamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se smíchá s 10 ml vody. Vzniklá usazenina se odfiltruje, promyje malým množstvím chladné vody a resuspenduje přibližně v 5 ml vody. Hodnota pH se nastaví 1N vodným roztokem hydroxidu sodného na 7, čímž se všechny pevné látky převedou do roztoku. Roztok se chromatografuje na náplni Opti-up C<sub>12</sub> za použití vody a 5% acetonitrilu. Jednotné produktové frakce se zahustí a lyofilizují. Získá se 110 mg (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě bílého lyofilizátu.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 250 MHz: δ(ppm) 1,47 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 5,18 (d, J=5 Hz, 1H), 5,36 (d, J=14 Hz, 1H), 5,54 (d, J=14 Hz, 1H), 5,92 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,7-7,4 (m, 9 H) 9,20 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,70 (d, J=8 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 14 (s, br., 1H).

P ř í k l a d 5 7

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2H-tetrazol-2-yl]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Když se postupuje stejným způsobem, jako v příkladu 56 a použije se (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2H-tetrazol-2-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny místo (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny získá se za jinak stejných podmínek (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)-2H-tetrazol-2-yl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ(ppm) 1,47 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 5,25 (d, J=5 Hz, 1H), 5,65 (d, J=14 Hz, 1H), 5,86 (d, J=14 Hz, 1H), 5,94 (d,d, J=5 Hz, J=8 Hz, 1H), 6,75-7,5 (m, 9H), 9,21 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,70 (d, J=8 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 14 (s, br., 1H).

P ř í k l a d 5 8

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[[2-(3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

1,3 g (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-

[[[2-(3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,79 g 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazinhydrochloridu se rozpustí v 10 ml dimethylacetamidu. Smě se nechá stát přes noc a potom se za vakua odpaří. Zbytek se digeruje 25 ml vody a vzniklá usazenina se odsaje a vysuší. Získá se 1,7 g (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(3,4-dihydroxyfenyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvého prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ (ppm) 1,49 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,64 (d, J=18 Hz, 1H), 3,89 (d, J=18 Hz, 1H), 4,35 (d, J=13 Hz, 1H), 4,54 (d, J=13 Hz, 1H), 5,26 (d, J=5 Hz, 1H), 5,91 (dd, J=5 a 8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,7-7,65 (m, ca. 9H), 9,23 (s, 1H), 9,70 (d, J=8 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H).

#### P ř í k l a d 5 9

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(3-chlor-4,5-dihydroxyfenyl)-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě sodné soli (1 : 1)

Podobným způsobem jako v příkladu 58 se z výchozí (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-(3-chlor-4,5-dihydroxyfenyl)-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny získá (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-(3-chlor-4,5-dihydroxy-

fenyl)-5,6-dimethyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě sodné soli (1 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ (ppm) 2,42 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,47 (d, J=18 Hz, 1H), 3,64 (d, J=18 Hz, 1H), 4,37 (d, J=13 Hz, 1H), 4,50 (d, J=13 Hz, 1H), 5,07 (d, J=6 Hz, 1H), 5,71 (dd, J=6 a 9 Hz, 1H), 6,75 (d, J=9 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,33 (br. , 2H), 7,53 (d, J=1 Hz, 1H), 7,65 (d, J=1 Hz, 1H), 9,27 (s, br. ., 1H), 9,55 (d, J=9 Hz, 1H), 9,9 (br. ., 1H).

#### P ř í k l a d 6 0

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

625 mg (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[5-(3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 500 mg 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazinhydrochloridu se rozpustí v 10 ml dimethylacetamidu a směs se nechá 24 hodin stát při teplotě místnosti a potom se za vakua odpaří při 30 °C. Zbytek se rozmíchá v 30 ml vody, přičemž ztuhne. Pevná látka se odsaje, promyje vodou a vysuší při 40 °C za tlaku 13,3 Pa. Získá se 800 mg béžové (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[5-3,4-dihydroxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

Elementární analýza:

vypočteno C 49,31; H 3,68; N 15,97; S 10,97

nalezeno C 48,99; H 3,75; N 15,92; S 10,80 %

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz): Signály při δ (ppm) 1,47 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 3,69 (s, J=18 Hz, 1H), 3,89 (d, J=18 Hz, 1H), 4,52 (m, 2H), 5,37 (d, J=5 Hz, 1H), 5,90 (dd, J=5 a 8,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J=2 Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,77 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 6H), 7,55 (m, 1H), 8,18 (d, J=2 Hz, 1H), 9,2 (m, 3H), 9,55 (m, 2H), 9,67 (d, J=8,5 Hz, 1H), 10,02 (s, 1H).

#### P ř í k l a d 6 1

Výroba (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]-acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzoyl)amino]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě sodné soli (1 : 1)

Tato sloučenina se vyrobí podobně jako sloučenina z příkladu 42 z výchozí (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxyl-amido)-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzoyl)amino]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 1-[2-(aminooxy)-2-methylpropionyl]-2-(3,4-dihydroxybenzoyl)hydrazinhydrochloridu. Získá se ve formě světlého nažloutlého lyofilizátu.

<sup>1</sup>H-NMR, DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm) mimo jiné 1,46 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,38 (d, J=17,5Hz, 1H), 3,62 (d, J=17,5Hz, 1H), 4,29 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,60 (d, J=5Hz, 1H), 4,71 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,15 (d, J=5Hz, 1H), 5,70 (d, d, J<sub>1</sub>=5Hz, J<sub>2</sub>=8Hz, 1H), 6,75 (m, 3H), 7,25 (m, 6H), 7,54 (s, 1H), 8,81 (t, J=5Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,55 (d, J=8Hz, 1H), 9,90 (s, 1H)

Jako výchozí látka použitá (6R,7R)-7-(2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzoyl)amino]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se může vyrobit následujícím způsobem:

1,8 g 2-(hydroxymethyl)-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-onu (viz US patent č. 2 835 581) se suspenduje v 5 ml dimethylformamidu, suspenze se smíchá při 0 °C s 0,45 ml bromidu fosforitého a míchá půl hodiny při této teplotě. Dimethylformamid se odpaří za vysokého vakua a zbytek se digeruje ledově chladnou vodou. Vzniklá usazenina se odsaje na nuči a vysuší za vysokého vakua při teplotě 40 °C. Získá se 1,97 g 2-brommethyl-5-methyl[1.2.4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-olu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 217 až 222 °C.

3,6 g 2-brommethyl-5-methyl[1.2.4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-olu se rozpustí v 50 ml dimethylformamidu, smíchá s 0,99 g azidu sodného a 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Dimethylformamid se odpaří za vysokého vakua při 40 °C a ke zbytku se přidá 35 ml vody. Přitom vzniklá suspenze se 45 minut míchá v ledové lázni. Bílá usazenina, která vznikne, se odsaje, promyje malým množstvím vody a vysuší za vysokého vakua. Získá se 2,0 g 2-azidomethyl-5-methyl[1.2.4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-olu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 193 až 194 °C.

3,1 g 2-azidomethyl-5-methyl[1.2.4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-olu se suspenduje ve 20 ml čerstvě předestilovaného fosforoxychloridu a 1,1 ml pyridinu a suspenze se 4,5 hodiny míchá při 50 °C. Fosforoxychlorid se odpaří za vakua a zbytek se vyjme do 40 ml ethylacetátu a 40 ml vody. Vzniklá suspenze se 45 minut míchá v ledové lázni. Produkt se odsaje na nuči a vysuší za vakua při 40 °C. Získá se 2,1

g 2-azidomethyl-7-chlor-5-methyl[1.2.4]triazolo[1,5-a]pyrimidinu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 130 až 132 °C.

2,98 g 2-azidomethyl-7-chlor-5-methyl[1.2.4]triazolo[1,5-a]pyrimidinu se suspenduje v 70 ml ethanolu, přidá se 1,1 g thiomocoviny a směs se 45 minut vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se 30 minut míchá v ledové lázni a utvořená usazenina se odsaje a vysuší za vakua při 40 °C. Získá se 2,76 g 2-azidomethyl-5-methyl[1.2.4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-thiolu ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 214 až 215 °C.

Roztok 6,25 ml n-butyllithia (1,6M v n-hexanu) v 50 ml tetrahydrofuranu se při -78 °C smíchá s 3,5 g 5-brom-2,2-difenyl-1,3-benzodioxolu a směs se 10 minut míchá. K získanému roztoku se přidá asi 10 g pevného oxidu uhličitého a potom se směs zahřeje na teplotu místnosti. Vzniklá usazenina se odfiltruje a vysuší. Získá se 2,66 g lithné soli 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxylové kyseliny (1 : 1), ve formě bílého prášku. Tato látka se rozpustí ve 20 ml dimethylformamidu a 1 hodinu míchá s 3,03 g O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorfosfátu (HBTU) při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za vysokého vakua, zbytek se vyjme do 15 ml vody a 15 ml ethylacetátu a 45 minut míchá v ledové lázni. Utvořená pevná látka se odsaje a za varu rozpustí ve 40 ml ethylacetátu. Roztok se filtrací zbaví malého množství nerozpuštěné látky a k matečnému louhu se přidá n-hexan. Směs se zahustí v takové míře, aby byla vzniklá suspenze ještě dobře filtrovatelná. Produkt se odsaje a za vakua vysuší. Získá se 2,55 g 1H-benzotriazol-1-yl-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxylátu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 158 až 160 °C.

Suchý roztok 2,0 g monohydrátu hydrogensulfidu sodného (jako sušidla se použije molekulárního síta 4A) ve 100 ml dimethylformamidu se smíchá s 2,2 g 2-azidomethyl-5-methyl-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-thiolu a směs se míchá tak dlouho, dokud neustane vývoj plynu (přibližně 15 minut). Potom se ke směsi přidá 4,35 g 1H-benzotriazol-1-yl-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxylátu a reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě k místnosti a 24 hodin při 45 °C. Rozpouštědlo se odpaří za vysokého vakua, zbytek se vyjme do 200 ml ethylacetátu a 200 ml vody a směs se 30 minut míchá v ledové lázni. Vzniklá usazenina se odfiltruje, promyje vodou a ethylacetátem a vysuší za vakua při 40 °C. Žlutý produkt se rozpustí ve 100 ml ethanolu, roztok se zbaví filtrací malého množství nerozpuštěné látky a potom se odpaří do sucha. Zbytek se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem na parní lázni ve 100 ml acetonitrilu. Po ochlazení v ledové lázni se produkt odsaje a vysuší. Získá se 4,25 g N-[(7-merkpto-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)methyl]-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxamidu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 267 až 271 °C ( za rozkladu).

22,7 g N-[(7-merkpto-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)methyl]-2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-karboxamidu se míchá po dobu 1 hodiny ve 210 ml kyseliny trifluoroctové a 5 ml vody při teplotě místnosti. Reakční směs se filtrací zbaví malého množství nerozpuštěné látky a matečný loup se odpaří do sucha. Ke žlutému zbytku se přidá 900 ml ethylacetátu, směs se 1 hodinu míchá v ultrazvukové lázni a potom se v ledové lázni ochladí. Žlutá pevná látka se odfiltruje a vysuší za vakua při 40 °C. Získá se 14,4 g 3,4-dihydroxy-N-(7-merkpto-5-methyl[1.2.4]-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ylmethyl)benzamidu ve formě žlutého prášku.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta (ppm) m.j. 2,32 (s, 1H), 4,57 (d, J=6Hz, 2H), 6,75 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 8,80 (t, J=6Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 14,00 (s, br., 1H).

3,4-dihydroxy-N-(7-merkpto-5-methyl[1.2.4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ylmethyl)benzamid se převede podobně jako v příkladu 1 reakcí s kyselinou 7-aminocefalosporanovou na (6R,7R)-7-amino-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)-amino]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylovou kyselinu.

<sup>1</sup>H-NMR, DMSO<sub>d6</sub>, δ (ppm) mimo jiné 2,56 (s, 3H), 3,52 (d, J=17,5Hz, 1H), 3,74 (d, J=17,5Hz, 1H), 4,30 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,43 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,61 (d, J=6Hz, 2H), 4,80 (d, J=5Hz, 1H), 5,01 (d, J=5Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 8,79 (t, J=6Hz, 1H), 9,15 (s, br., 1H), 9,48 (s, br., 1H)

(6R,7R)-7-amino-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)-amino]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina se podobně jako v příkladu 1 převede reakcí s S-(2-benzothiazolyl)esterem 2-amino-4-thiazolthioglyoxylové kyseliny na (6R,7R)-7-(-2-amino-4-thiazolglyoxylamido)-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)amino]methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylovou kyselinu.

<sup>1</sup>H-NMR, DMSO<sub>d6</sub>, δ (ppm) mimo jiné 2,56 (s, 3H), 3,59 (d, J=17,5Hz, 1H), 3,78 (d, J=17,5Hz, 1H), 4,34 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,48 (d, J=12,5Hz, 1H), 4,60 (d, J=6Hz, 2H), 5,20 (d, J=5Hz, 1H), 5,78 (d, d, J<sub>1</sub>=5Hz, J<sub>2</sub>=8Hz, 1H), 6,77 (d, J=8Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,82 (s, 1H), 8,81 (t, J=6Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,81 (d, J=8Hz, 1H)

P ř í k l a d A

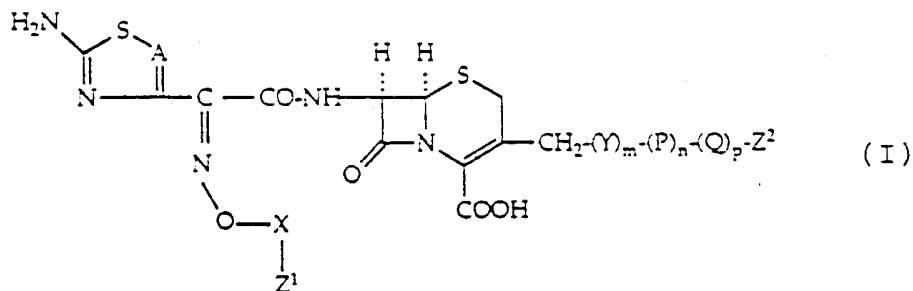
Výroba ampulí se suchým obsahem pro intramuskulární podávání

Obvyklým způsobem se vyrobí lyofilizát 1 g sodné soli 7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2-fluor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzen-sulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, kterým se naplní jedna ampule. Před podáváním se lyofilizát smísí se 2,5 ml 2% vodného roztoku lidokainhydrochloridu.

Stejný výrobní postup je například použitelný v případě konečných produktů z příkladů 5, 6, 10, 11, 14, 15, 43, 47 a 61.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

## 1. Deriváty cefalosporinu obecného vzorce I



kde  $Z^1$  a  $Z^2$  jednotlivě představuje vždy šestičlenný aromatický kruh, který je substituován dvěma vicinálními skupinami  $-OR^1$  (kde  $R^1$  představuje atom vodíku nebo nižší alkanoylskupinu) a který popřípadě navíc obsahuje jeden nebo dva atomy kyslíku nebo dusíku a/nebo který je popřípadě substituován halogenem, karboxyskupinou nebo karboxy-nižší alkylskupinou nebo  $-X-Z^1$  a  $-(Q)_p-Z^2$  jednotlivě představuje vždy skupinu obecného vzorce  $-X^1-CONR^2OH$  nebo  $-(Q^1)_p-CONR^2OH$ , kde  $R^2$  představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu nebo fenylskupinu; a kde dále A představuje atom dusíku nebo methinovou skupinu ( $-CH=$ ), X představuje nižší alkylenovou skupinu, fenylenovou skupinu nebo nižší alkylenfenylenovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována karboxyskupinou a je popřípadě spojena s některou ze skupin vzorce  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-NHSO_2-$  a  $-CONHNHCO-$ ,  $X^1$  představuje nižší alkylenovou skupinu, fenylenovou skupinu nebo nižší alkylenfenylenovou skupinu, Y představuje některou ze skupin vzorce  $-O-$ ,  $-OCO-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-SCO-$ ,  $-SO-$  a  $-SO_2-$ , P představuje pětičlenný nebo šestičlenný N-monoheterocyklus, který je popřípadě substituován nižší alkylskupinou, fenylskupinou, hydroxyskupinou nebo oxoskupinou nebo osmičlenný až desetičlenný N-biheterocyklus, který je popřípadě substituován nižší alkylskupinou, karboxyskupinou, nižší alkoxykarbonyl-

skupinou, karbamoylskupinou, hydroxymethylskupinou nebo nižší alkanoyloxymethylskupinou, Q představuje nižší alkylenovou skupinu, fenylenovou skupinu nebo nižší alkylen-fenylenovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě spojena s některou ze skupin vzorce  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{OCO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{NHCO}-$  a  $-\text{NHSO}_2-$  nebo představuje některou ze skupin vzorce  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{OCO}-$ ,  $-\text{NHCO}-$ ,  $-\text{NHSO}_2-$  a  $-\text{CONHNHCO}-$ ,  $Q^1$  představuje nižší alkylenovou skupinu, fenylenovou skupinu nebo nižší alkylenfenylenovou skupinu a každý ze symbolů m, n a p představuje vždy číslo 0 nebo 1;

jakož i jejich snadno hydrolyzovatelné estery a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a hydráty sloučenin obecného vzorce I nebo jejich esterů a solí.

2. Sloučeniny podle nároku 1, v nichž X představuje nižší alkylenskupinu, fenylenskupinu nebo nižší alkylen-fenylenskupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována karboxyskupinou a je popřípadě připojena ke skupině vzorce  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{OCO}-$ ,  $-\text{NHCO}-$  nebo  $-\text{NHSO}_2-$ .

3. Sloučeniny podle nároku 1, v nichž X představuje skupinu vzorce  $-(\text{nižší alkylen})-\text{CONHNHCO}-$ .

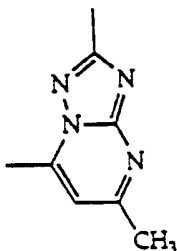
4. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v nichž oba ze symbolů  $Z^1$  a  $Z^2$  představují šestičlenné aromatické kruhy, které jsou vždy substituovány dvěma vicinálními skupinami  $-\text{OR}^1$ .

5. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2, kde  $-\text{X}-Z^1$  představuje skupinu obecného vzorce  $-\text{X}^1-\text{CONR}^2\text{OH}$  a  $Z^2$  představuje šestičlenný aromatický kruh, který je substituován dvěma vicinálními skupinami vzorce  $-\text{OR}^1$ .

6. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v nichž  $Z^1$  představuje šestičlenný aromatický kruh, který je substituován 2 vicinálními skupinami vzorce  $-OR^1$  a  $-(Q)_p-Z^2$  představuje skupinu vzorce  $-(Q^1)_p-CONR^2OH$ .

7. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, v nichž P představuje osmičlenný až desetičlenný N-bi-heterocyklus, který je popřípadě substituován nižší alkylskupinou, karboxyskupinou, nižší alkoxykarbonylskupinou, karbamoylskupinou, hydroxymethylskupinou nebo nižší alkanoyloxymethylskupinou.

8. Sloučeniny podle nároku 7, v nichž P představuje 2-(5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)enskupinu vzorce



9. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v nichž  $(Q)_p-Z^2$  představuje (3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methylskupinu.

10. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v nichž  $(Q)_p-Z^2$  představuje [(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]-methylskupinu.

11. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v nichž  $(Q)_p-Z^2$  představuje [(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]-methylskupinu.

12. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v nichž  $(Q)_p-Z^2$  představuje [(3,4-dihydroxybenzoyl)amino]-

methylskupinu.

13. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v nichž  $(Y)_m(P)_n-(Q)_p-Z^2$  představuje (3,4-dihydroxyfenyl)-sulfonylskupinu.

14. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1, 2 a 4 až 13, v nichž  $X-Z^1$  představuje 3,4-dihydroxybenzylskupinu.

15. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1, 2 a 4 až 13, v nichž  $X-Z^1$  představuje 2-fluor-3,4-dihydroxybenzylskupinu.

16. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 a 3 až 12 v nichž  $X-Z^1$  představuje 1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)-karbazoyl]-1-methylethylskupinu.

17. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina a farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny, jakož i hydráty této sloučeniny nebo jejích solí.

18. 7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina a farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny, jakož i hydráty této sloučeniny nebo jejích solí.

19. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxy-

benzoyl)oxy)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina a farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny, jakož i hydráty této sloučeniny nebo jejích solí.

20. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxy-2-fluorbenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina a farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny, jakož i hydráty této sloučeniny nebo jejích solí.

21. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina a farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny, jakož i hydráty této sloučeniny nebo jejích solí.

22. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2-fluor-3,4-dihydroxybenzyl)oxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina a farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny, jakož i hydráty této sloučeniny nebo jejích solí.

23. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[(3,4-dihydroxybenzensulfonamido)methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

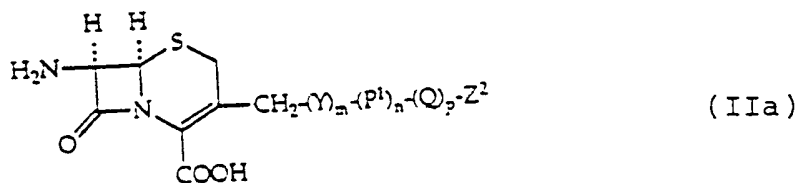
a farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny, jakož i hydráty této sloučeniny nebo jejích soli.

24. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)oxy]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina a farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny, jakož i hydráty této sloučeniny nebo jejích soli.

25. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxyfenyl)sulfonyl]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina a farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny, jakož i hydráty této sloučeniny nebo jejích soli.

26. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)karbazoyl]-1-methylethoxy]imino]acetamido]-3-[[[2-[[[(3,4-dihydroxybenzoyl)amino]methyl]-5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina a farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny, jakož i hydráty této sloučeniny nebo jejích soli.

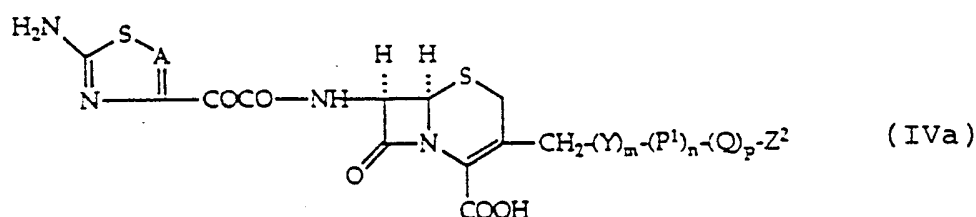
27. Sloučeniny obecného vzorce IIa



kde Y, Q, Z<sup>2</sup>, m, n a p mají výše uvedený význam a P<sup>1</sup> představuje osmičlenný až desetičlenný N-biheterocyklus,

který je popřípadě substituován nižší alkylskupinou, karboxyskupinou, nižší alkoxykarbonylskupinou, karbamoylskupinou, hydroxymethylskupinou nebo nižší alkanoyloxy-methylskupinou, jakož i jejich snadno hydrolyzovatelné estery a adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

28. Sloučeniny obecného vzorce IVa



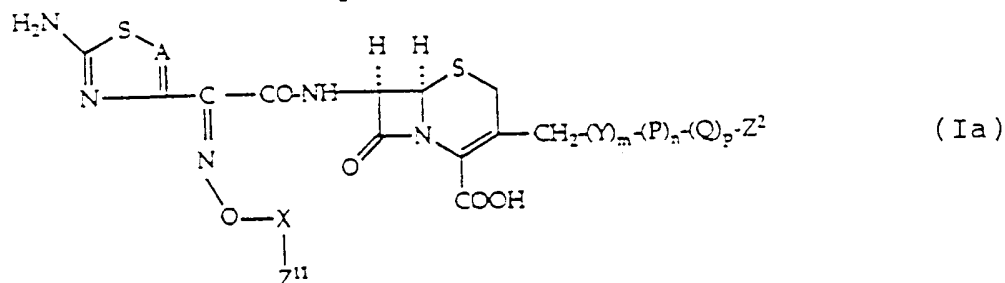
kde A, X, Y, Q, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, m, n a p mají výše uvedený význam a P<sup>1</sup> představuje osmičlenný až desetičlenný N-biheterocyklus, který je popřípadě substituován nižší alkylskupinou, karboxyskupinou, nižší alkoxykarbonylskupinou, karbamoylskupinou, hydroxymethylskupinou nebo nižší alkanoyloxy-methylskupinou, jakož i jejich snadno hydrolyzovatelné estery a adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

29. Sloučeniny obecného vzorce VIIa



kde Q, Z<sup>2</sup>, n a p mají výše uvedený význam a P<sup>1</sup> představuje osmičlenný až desetičlenný N-biheterocyklus, který je popřípadě substituován nižší alkylskupinou, karboxyskupinou, nižší alkoxykarbonylskupinou, karbamoylskupinou, hydroxymethylskupinou nebo nižší alkanoyloxy-methylskupinou.

30. Sloučeniny obecného vzorce Ia



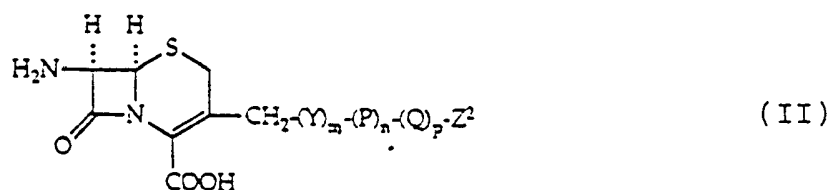
kde A, X, Y, P, Q, Z<sup>2</sup>, m, n a p mají výše uvedený význam a Z<sup>11</sup> představuje 2,2-difenyl-1,3-benzodioxol-5-ylskupinu, která je v benzodioxolovém zbytku popřípadě halogenována, jakož i soli těchto sloučenin.

31. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26 pro použití jako terapeuticky účinné látky.

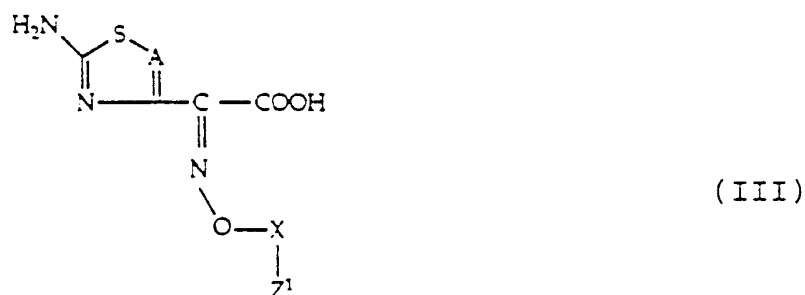
32. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26 pro použití jako antibioticky účinné látky.

33. Způsob výroby sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) sloučenina obecného vzorce II

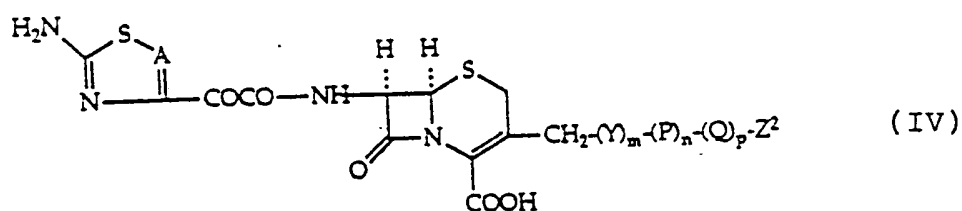


kde Y, P, Q, Z<sup>2</sup>, m, n a p mají výše uvedený význam, nebo její snadno hydrolyzovatelný ester nebo adiční sůl některé z těchto sloučenin s kyselinou acyluje karboxylovou kyselinou obecného vzorce III



kde A, X a Z<sup>1</sup> mají výše uvedený význam,  
nebo reaktivním derivátem této sloučeniny, nebo se

b) sloučenina obecného vzorce IV

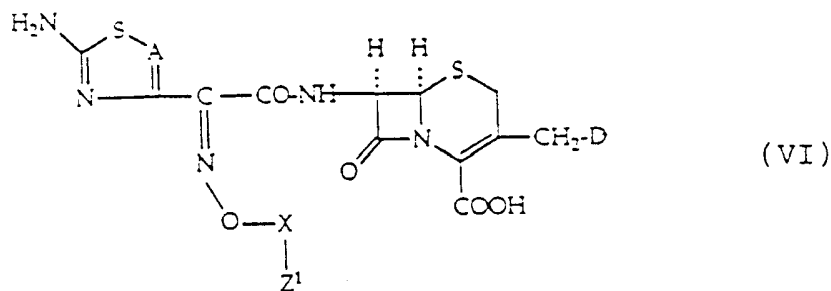


kde A, Y, P, Q, Z<sup>2</sup>, m, n a p mají výše uvedený význam,  
nebo její snadno hydrolyzovatelný ester nechá reagovat se  
sloučeninou obecného vzorce V



kde X a Z<sup>1</sup> mají výše uvedený význam,  
nebo s adiční solí této sloučeniny s kyselinou, nebo se

c) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde m  
představuje číslo 1 a Y představuje skupinu -S- nebo jejího  
snadno hydrolyzovatelného esteru sloučenina obecného vzorce  
VI



kde A, X a  $Z^1$  mají výše uvedený význam a D představuje odstupující skupinu, nebo její snadno hydrolyzovatelný ester nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VII



kde P, Q,  $Z^2$ , n a p mají výše uvedený význam, nebo se

d) pro výrobu snadno hydrolyzovatelného esteru sloučeniny obecného vzorce I podrobí karboxylová kyselina obecného vzorce I odpovídající esterifikaci, nebo se

e) pro výrobu solí a hydrátů sloučenin obecného vzorce I či hydrátů těchto solí převedou sloučeniny obecného vzorce I ve své soli nebo hydráty či v hydráty těchto solí.

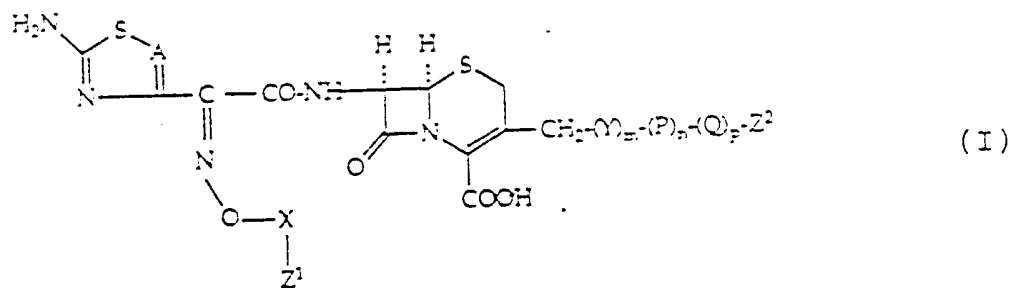
34. Léčivo v y z n a č ů j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26 a terapeuticky inertní nosič.

35. Antibioticky účinný prostředek v y z n a č ů j í - c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26 a terapeuticky inertní nosič.

36. Použití sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 až 26 pro výrobu antibioticky účinných léčiv.

MP-1193-92-Ho

Vzorec pro anotaci (I)



164

