

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

268 549

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 501/46

(21) PV 1034-88.M
(22) Přihlášeno 15 06 87
(30) Právo přednosti od 16 06 86 (140988)
03 12 86 JP (288080)

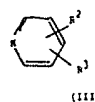
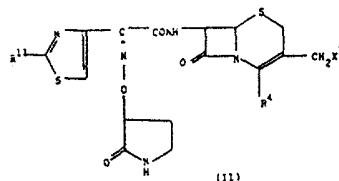
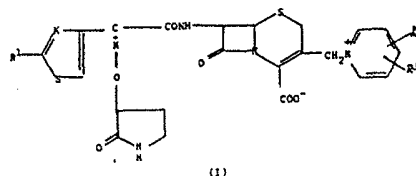
(40) Zveřejněno 13 06 89
(45) Vydáno 20 11 90

(72) Autor vynálezu OINE TOYONARI, NARA
WAGATSUMA MITSUYOSHI, URAWA
YAMAGUCHI TOTARO, URAWA (JP)
(73) Majitel patentu TANABE SEIYAKU CO., LTD., OSAKA (JP)

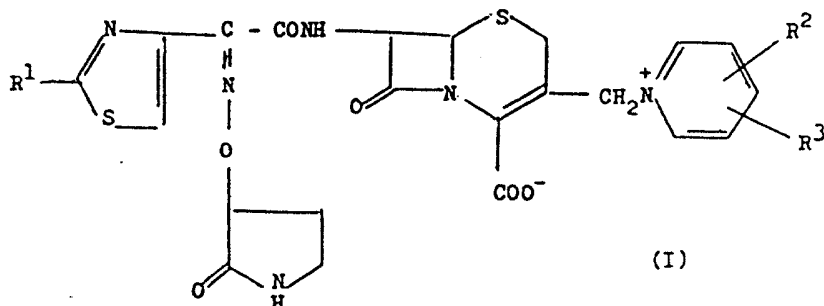
(54) Způsob výroby nových cefalosporinových
derivátů

(57) Řešení se týká způsobu výroby nových cefalosporinových derivátů obecného vzorce I, kde R^1 znamená aminoskupinu nebo tri-tylaminoskupinu, jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená alkylthioskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou, formylamínoskupinou nebo karboxylovou skupinou, dále sulfamoylovou skupinou, alkylsulfonylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, sulfoskupinu, aminoskupinu, popřípadě substituovanou formyllovou skupinou, alkanoylovou skupinou o 2 až 4 atomech uhlíku, hydroxyalkanoylovou skupinou o 2 až 4 atomech uhlíku, karbamoylovou skupinou, alkylsulfonylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkyllovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, dále alkyllový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný alkylthioskupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupinou nebo formylamínoskupinou, dále atom halogenu, karboxylovou skupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, přičemž druhý ze substituentů R^2 a R^3 znamená atom vodíku, karbamoylovou skupinu, aminoskupinu, popřípadě substituovanou formyllovou skupinou, alkanoylovou skupinou o 2 až 4 atomech uhlíku, hydroxyalkanoylovou skupinou o 2 až 4 atomech uhlíku, karbamoylovou skupinou, alkylsulfonylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo alkyllovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, dále alkyllový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku nebo hydroxyalkyllovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo R^2 a R^3 společně tvoří alkylenový zbytek o 3 až 5 atomech uhlíku, jakož i soli těchto sloučenin tím, že se A) kondenzuje cefalosporinová sloučenina obecného vzorce II, kde R^1 znamená aminoskupinu, popřípadě chrá-

něnou, R^4 znamená karboxylovou skupinu, popřípadě chráněnou a X^1 znamená reaktivní zbytek, nebo sůl této sloučeniny s pyridinovým derivátem obecného vzorce III, kde R^2 a R^3 mají svrchu uvedený význam, nebo se soli této sloučeniny a B) v případě, že R^4 znamená chráněnou karboxylovou skupinu, odstraní se ochranná skupina na karboxylové skupině a/nebo C) v případě, že R^2 a/nebo R^3 ve výsledné produkci znamenají acylamínoskupinu, odstraní se popřípadě acyllová skupina a D) popřípadě se výsledný produkt převede na svou sůl.



Vynález se týká způsobu výroby nových cefalosporinových derivátů obecného vzorce I



kde

R^1 znamená aminoskupinu, nebo tritylaminoskupinu, jeden ze substituentů

R^2 a R^3 znamená alkylthioskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou, formylaminoskupinou nebo karboxylovou skupinou, dále sulfamoylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, sulfoskupinu, aminoskupinu, popřípadě substituovanou formylovou skupinou, alkanoylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyalkanoylovou skupinou o 2 až 4 atomech uhlíku, karbamoylovou skupinou, alkylsulfónyllovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, dále alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný alkylthioskupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupinou nebo formylaminoskupinou, dále atom halogenu, karboxylovou skupinu nebo alkoxyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, přičemž druhý ze substituentů

R^2 a R^3 znamená atom vodíku, karbamoylovou skupinu, aminoskupinu, popřípadě substituovanou formylovou skupinou, alkanoylovou skupinou o 2 až 4 atomech uhlíku, hydroxyslkanoylovou skupinou o 2 až 4 atomech uhlíku, karbamoylovou skupinou, alkylsulfonylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, dále alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo

R^2 a R^3 společně tvoří alkylenový zbytek o 3 až 5 atomech uhlíku, jakož i soli těchto sloučenin.

Řada cefalosporinových derivátů je známa jako antibakteriální látky. Například v evropském patentovém spisu č. 101 265 se popisují 7β -[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]cefalosporinové sloučeniny, jako 7β -[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(2-oxopyrrolidin-3-yl)oxyimino]acetamido]-3-[(1-pyridinio)-methyl]-3-ceferem-4-karboxylát a odpovídající 3-[(3-nebo-4-hydroxymethyl-1-pyridinio)methyl] a 3-[(4-karbamoyl-1-pyridinio)methyl]deriváty.

Nyní bylo prokázáno, že ve srovnání s látkami, uvedenými ve svrchu zmíněném evropském patentu mají nové cefalosporinové deriváty, získané způsobem podle vynálezu

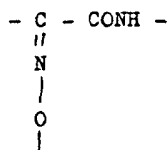
a jejich soli silnější antimikrobiální účinnost proti široké škále mikroorganismů včetně gram-positivních a gram-negativních bakterií a je možno je užít jako velmi dobré antibakteriální prostředky. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli je tedy možno užít k léčbě různých infekčních onemocnění, způsobených uvedenými gram-positivními a gram-negativními bakteriemi teplokrevných živočichů včetně člověka nebo jako doplněk krmiva.

Výhodnou skupinu tvoří sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 znamená aminoskupinu, jeden ze substituentů R^2 a R^3 je alkylthioskupina, alkoxykupina, alkyl, vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupina nebo atom halogenu a druhý z těchto substituentů znamená atom vodíku nebo aminoskupinu.

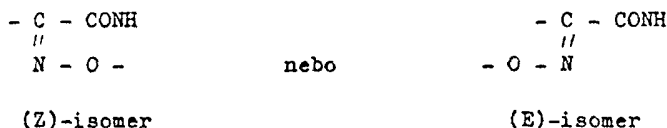
Další výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I jsou ty látky, v nichž R^1 znamená aminoskupinu, jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená methylthioskupinu, methoxykupinu, methyl nebo aminoskupinu nebo atom bromu a druhý z těchto substituentů znamená aminoskupinu.

Velmi výhodnou skupinou sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 znamená aminoskupinu, jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená methoxykupinu nebo methylovou skupinu a druhý znamená aminoskupinu.

Ve sloučeninách, získaných způsobem podle vynálezu, není-li jinak uvedeno, má parciální struktura vzorce:



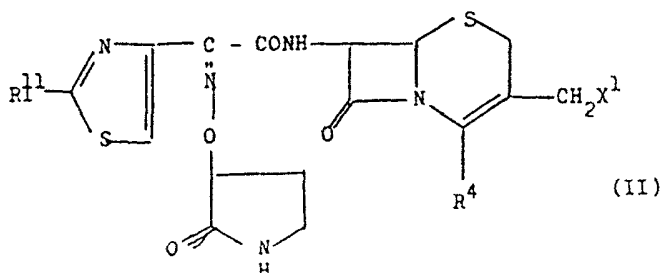
buď formu jednoho nebo obou geometrických isomerů vzorců:



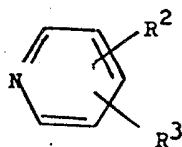
Sloučenina obecného vzorce I s konfigurací Z (tj. syn) v oxyiminoskupině je výhodnější pro použití v lékařství, protože je biologicky účinnější, může však obsahovat malé množství druhého isomeru.

Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli tak, že se:

A) kondenzuje cefalosporinová sloučenina obecného vzorce II



kde R^{11} znamená aminoskupinu, popřípadě chráněnou,
 R^4 znamená karboxylovou skupinu, popřípadě chráněnou a
 X^1 znamená reaktivní zbytek,
nebo sůl této sloučeniny s pyridinovou sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde R^2 a R^3 mají svrchu uvedený význam,
nebo se solí této sloučeniny a

B) a) v případě, že R^4 znamená chráněnou karboxylovou skupinu, odstraní se tato ochranná skupina a/nebo

b) v případě, že R^{11} znamená chráněnou aminoskupinu, odstraní se popřípadě ochranná skupina na aminoskupině,

c) v případě, že R^2 a/nebo R^3 ve výsledném produktu znamenají acylaminoskupinu, acylová skupina se popřípadě odstraní a

d) popřípadě se takto získaná výsledná látka převede na svou sůl.

Vhodnými solemi výchozích sloučenin vzorce II jsou například anorganické soli jako soli sodné nebo draselné nebo soli s organickým aminem, například trimethylaminem nebo triethylaminem. Vhodnými solemi výchozích látek vzorců III jsou například adiční soli s anorganickými kyselinami, jako hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy a sulfáty. V případě, že R^{11} ve sloučeninách II znamená chráněnou aminoskupinu, je možno užít celou řadu ochranných skupin, které se běžně užívají při syntéze peptidů jako ochranné skupiny na aminoskupině. Může jít například o formylovou skupinu, alkanoylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, například acetylovou nebo pivalovou skupinu, monohalogenovanou, dihalogenovanou nebo trihalogenovanou alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, jako chloracetyl nebo trifluoracetyl, alkoxykarbonylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku v alkoxylové části, jako methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl nebo ter.-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonylovou skupinu, popřípadě substituovanou, například benzyloxykarbonylovou skupinu, popřípadě substituovanou, například benzyloxykarbonyl nebo p-methoxybenzyloxykarbonyl, fenylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný, jako benzyl, p-methoxybenzyl nebo 3,4-dimethoxybenzyl nebo difenylalkyl nebo trifenylalkyl vždy s alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku, jako benzhydryl nebo trityl. V případě, že R^4 ve sloučenině obecného vzorce II znamená chráněnou karboxylovou skupinu, měla by být ochrannou skupinou na karboxylové skupině skupina, kterou je možno snadno odstranit běžným způsobem, například hydrolýzou, působením kyseliny nebo redukcí. Příkladem ochranných skupin mohou být nižší alkyl jako methyl, ethyl nebo terc.butyl, nižší fenylalkyl, popřípadě substituovaný jako benzyl, p-methoxybenzyl nebo p-nitrobenzyl, benzhydryl, nižší trialkylsulylová skupina jako trimethylsilyl a podobně. V případě, že R^4 znamená karboxylovou skupinu, je výhodné užít sloučeninu obecného vzorce II pro kondenzační reakci ve formě její soli.

Kondenzační reakce cefalosporinové sloučeniny obecného vzorce II nebo její soli s pyridinovou sloučeninou vzorce II nebo její soli se s výhodou provádí v rozpouštědle. Příkladem cefalosporinových sloučenin II mohou být látky, v nichž reaktivním zbytkem X^1 je například acyloxyskupina, jako karbamoyloxyskupina, nižší alkanoyloxyskupina, jako acetoxyskupina nebo propionyloxyskupina a atom halogenu, například bromu, chloru nebo jodu. Příkladem rozpouštědla může být voda, těžká voda nebo s vodou mísitelná organická rozpouštědla, která jsou inertní vzhledem k výchozím látkám. Organickým rozpouštědlem může být například dimethylformamid, dimethylacetamid, dioxan, aceton, ethanol, propanol, acetonitril, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran a podobně. Reakce se s výhodou provádí při teplotě 0 až 100 °C. Reakce se rovněž s výhodou provádí při pH 2 až 8, zejména 5 až 8. V případě potřeby je možno reakci provádět tak, že se k reakční směsi přidá halogenid alkalického kovu, například jodid sodný nebo draselný, thiokyanát draselný, hydrogenuhlíkitan sodný, kvarterní amoniová sůl, například trimethylbenzylamoniumbromid, triethylbenzylamoniumbromid, triethylbenzylaminiumhydroxid, fosfátový pufr a podobně.

V případě, že R^{11} v takto získaných sloučeninách znamená chráněnou aminoskupinu a/nebo R^4 znamená chráněnou karboxylovou skupinu, je možno tuto skupinu nebo tyto skupiny odstranit běžným způsobem, například hydrolýzou, působením rozpouštědla, působením kyseliny nebo redukcí. V případě, že ochrannou skupinou na aminoskupině je formyl, acetyl, terc.-butoxykarbonyl, trityl nebo benzhydryl a/nebo ochrannou skupinou na karboxylové skupině je terc.-butyl nebo benzhydryl, je možno tuto skupinu nebo tyto skupiny odstranit tak, že se na sloučeninu působí kyselinou, například kyselinou trifluoroctovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou t-toluensulfonovou, kyselinou mravenčí, kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou bromovodíkovou.

V případě, že je ochrannou skupinou na aminoskupině benzyloxykarbonyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl, benzyl, p-methoxybenzyl, nebo 3,4-dimethoxybenzyl a/nebo je ochrannou skupinou na karboxylové skupině benzyl, p-methoxybenzyl nebo p-nitrobenzyl, je možno uskutečnit odstranění této ochranné skupiny nebo těchto ochranných skupin katalytickou redukcí za přítomnosti katalyzátoru, například paladia a uhlíkitanu barnatého, paladia na aktivním uhlí nebo paladiové černi spolu s plynným vodíkem. V případě, že ochrannou skupinou na aminoskupině je trifluoracetyl, pivaloyl, methoxykarbonyl nebo ethoxykarbonyl a/nebo je ochrannou skupinou na karboxylové skupině methyl nebo ethyl, je možno tyto skupiny odstranit hydrolýzou působením alkalického činidla, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného nebo působením kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny bromovodíkové.

V případě, že je ochrannou skupinou na aminoskupině chloracetylová skupina, je možno tuto skupinu odstranit působením thiomochoviny.

V případě, že ve sloučenině obecného vzorce I, získaná způsobem podle vynálezu znamenají substituenty R^2 a/nebo R^3 formylaminoskupinu, je možno popřípadě formylovou skupinu odstranit za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v nichž R^2 a/nebo R^3 znamenají aminoskupinu. Tuto skupinu je možno odstranit působením kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny mravenčí nebo kyseliny trifluoroctové. Je výhodné provádět reakci při teplotě v rozmezí mezi teplotou místnosti a 80 °C, zvláště 30 až 60 °C.

Sůl sloučeniny obecného vzorce I je možno snadno získat běžným způsobem, například tak, že se sloučenina obecného vzorce I uvede do reakce s ekvimolárním množstvím zásady nebo kyseliny ve vodném rozpouštědle při teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu a také jejich soli mají vysokou antimikrobiální účinnost proti gram-positivním a gram-negativním bakteriím včetně široké škály mikroorganismů, které náleží do rodů *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter* a *Serratia*. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají také vysokou antimikrobiální účinnost proti bakteriím, které náleží do rodů *Pseudomonas*, *Shihella* a *Enterococcus*. Například v případě, že byla stanovena minimální inhibiční koncentrace (M.I.C.) zkoumaných látek standardním ředěním na agarových plotnách (podle standardní metody Japan Society of Chemotherapy), přičemž jako prostředí bylo užito Muller-Hintonova agaru (MHA, Nissui), byla antimikrobiální účinnost 7β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxymino]acetamido/-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu, získaného způsobem podle vynálezu proti *Staphylococcus aureus* 252 R, proti *Proteus morgani* 6501, proti *Proteus rettgeri* 6259 a proti *Enterobacter cloacae* TU-680 vždy alespoň čtyřikrát vyšší ve srovnání s účinností 7β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxymino]acetamido/-3-[(1-pyridinio)-methyl]-3-cefem-4-karboxylátu, popsaného v evropském patentovém spisu č. 101 265. Antimikrobiální účinnost svrchu uvedené sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu proti *Staphylococcus aureus* Terajima, *Escherichia coli* NIHJ JC-2, proti *Salmonella typhimurium*, proti *Proteus vulgaris* IID-874, proti *Proteus inconstans* 6764, proti *Citrobacter freundii* TL-12 a proti *Serratia marcescens* 7006 byla také přibližně dvakrát silnější než účinnost sloučeniny, uvedené ve svrchu zmíněném evropském patentovém spisu. Avšak v případě, že byla stanovena 50% minimální inhibiční koncentrace proti klinicky izolovaným kmenům stejným způsobem jako svrchu, byla antimikrobiální účinnost 7β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxymino]acetamido/-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu, získané způsobem podle vynálezu proti *Staphylococcus aureus* (bakterie, odolná proti methicillinu, 19 kmenů) *Citrobacter freundii* (20 kmenů), proti čeledi *Enterobacter* (20 kmenů), proti *Serratia marcescens* (20 kmenů), přibližně 2 až 4-krát větší ve srovnání s účinností svrchu uvedené sloučeniny ze zmíněného evropského patentového spisu.

Mimo to mají sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli silný ochranný účinek proti infekcím různými bakteriemi, včetně infekcí, vyvolaných *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*. Sloučenina obecného vzorce I a její soli mají tedy velkou antimikrobiální účinnost in vivo vzhledem ke své snadné vstřebatelnosti a tím i dlouhotrvajícím léčebným účinku v živých tkáních. Například byla každá sloučenina podána nitrosvalově myším, jimž byly podány intraperitoneálně bakterie v množství, dostatečném k uhynutí všech kontrolních myší v průběhu 24 hodin, načež byla 7 dní po infekci stanovena 50 % účinná dávka ED_{50} probitovou metodou v závislosti na počtu přeživajících myší. V tomto případě byl ochranný účinek sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu, 7β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxymino]acetamido/-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu proti *Staphylococcus aureus* Smith (difuzní typ), *Staphylococcus aureus* 712 a *Pseudomonas aeruginosa* TU-408 přibližně šestkrát, dvakrát a tři a půlkrát vyšší než účinek svrchu zmíněné sloučeniny, uvedené v evropském patentovém spisu č. 101 265.

Mimoto mají sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli vysokou stálost proti různým mikroorganismům, které produkují β -laktamázu, například proti β -laktamázám, produkovaným *Escherichia coli* ML-1410 FGN-823 nebo *Proteus vulgaris* GN76/C-1. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají také nízkou toxicitu.

Sloučenina obecného vzorce I může být užita pro farmaceutické účely buď ve volné formě nebo ve formě své soli. Soli sloučeniny obecného vzorce I, přijatelné z farmaceutického hlediska jsou například netoxické anorganické soli jako sodná sůl, draselná sůl, vápenatá sůl nebo hlinitá sůl, dále soli s netoxickými organickými aminy, například trialkylaminem jako triethylaminem, pyridinem, ethanolaminem, triethanolaminem nebo dicyklohexylaminem, dále soli s anorganickými kyselinami, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo sírovou, soli s organickými kyselinami, například s kyselinou šťavelovou, nebo vinnou, soli s aminokyselinami, například glycinem, lysinem, argininem, kyselinou asparagovou, kyselinou glutamovou a podobně. Soli sloučenin obecného vzorce I rovněž zahrnují soli s pryskyřicemi, například polystyrenovou pryskyřicí s obsahem aminoskupin, kvarterních amoniových skupin nebo zbytků kyseliny sulfonové nebo pryskyřice na bázi polyakrylové kyseliny s obsahem karboxylových skupin. Mimoto mohou sloučeniny obecného vzorce I vytvářet komplexní soli s alkalickým kovem nebo se solí kovu alkalických zemí, jako jsou chlorid sodný, chlorid draselný, síran sodný, chlorid vápenatý nebo s amoniovou solí, například s chloridem amonným. Jak je zřejmé z toho, co bylo uvedeno svrchu, spadá pod pojem soli sloučeniny obecného vzorce I jednak intramolekulární sůl, adiční produkt, komplexní soli, avšak také solváty a hydráty. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli je možno podávat buď perorálně nebo parenterálně, například nitrožilně, nitrosvalově nebo podkožně.

Denní dávka sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí se může měnit v širokém rozmezí v závislosti na věku, hmotnosti a stavu nemocných a na závažnosti léčebného onemocnění. Obvykle je možno uvést jako výhodnou denní dávku sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich solí 0,002 až 0,2 g, s výhodou 0,01 až 0,04 g na kg tělesné hmotnosti denně. Mimoto je možno užít sloučeninu obecného vzorce I a její soli ve formě farmaceutických prostředků, které tyto látky obsahují spolu s pomocnými látkami, vhodnými pro perorální nebo parenterální podání. Vhodnými pomocnými látkami pro toto použití jsou například želatina, laktosa, glukosa, chlorid sodný, škrob, stearan hořečnatý, rostlinné oleje, mastek a jiné známé pomocné látky. Farmaceutické prostředky mohou mít pevnou formu, například jde o tablety, granula nebo kapalnou formu, jako jsou roztoky, suspenze nebo emulze. Mohou být sterilizována a/nebo mohou dále obsahovat různé přísady, jako stabilizační činidla, smáčedla nebo emulgační činidla.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

- 1) Směs 1,8 ml vody a 5,25 g jodidu sodného se zahřeje na 80 °C a pak se přidá 0,95 g 3-formylamino-5-methoxypyridinu a 1,34 g kyseliny 7β-(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(1(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)oximino]acetamido/cefalosporanové. Směs se míchá při téže teplotě ještě 30 minut. Po zchlazení se ke směsi přidá 30 ml vody a nerozpustný materiál se odfiltruje. Filtrát se nechá projít sloupcem s náplní pryskyřice CHP-20P. Pak se sloupec promyje vodou a vymývá 25% vodným methanolem. Frakce s obsahem výsledného produktu se slijí a odpaří do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá aceton a výsledný prášek se oddělí filtrací a usuší, čímž se získá 360 mg 7β-(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(1(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)oximino]-acetamido/-3-[(3-formylamino-5-methoxy-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu.

Teplota tání výsledné látky je 164 až 175 °C za rozkladu.

NMR (D_2O) δ :

2,1 - 2,6 (2H, m), 3,0 - 3,8 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,93 (1H, t, $J = 8$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 14$ Hz), 5,19 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,50 (1H, d, $J = 14$ Hz), 5,72 (1H, d, $J \approx 5$ Hz), 6,72 (1H, s), 7,87 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,41 (1H, br, s), 8,90 (1H, br, s).

- 2) Směs 260 mg 7β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]acetamido/-3-[(3-formylamino-5-methoxy-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu a 6 ml 5% kyseliny chlorovodíkové se míchá 45 minut při teplotě 40 °C. Směr se zchladí a upraví na pH 4,8 působením iontoměničové pryskyřice Amberlit IRA-93 (Rohm & Haas Co., USA). Pryskyřice se odfiltruje a filtrát se nechá projít sloupcem s náplní pryskyřice CHP-20P. Sloupec se promyje vodou a pak se vymývá 30% vodným methanolem. Frakce s obsahem požadovaného produktu se slijí a odpaří do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá aceton. Výsledný prášek se oddělí filtrací, čímž se získá 102 mg 7β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]acetamido/-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu.

Fyzikálně-chemické vlastnosti tohoto produktu jsou totožné s vlastnostmi produktu, získaného v příkladu 1-(2).

P ř í k l a d 2

Směs 2 ml dimethylformamidu a 2 ml vody se zahřeje na teplotu 75 až 80 °C a přidá se 8 g jodidu sodného a 1,6 g 2-methylthiopyridinu. Pak se ke směsi přidá ještě 2,0 g kyseliny 7β -(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-oxyimino]acetamido/cefalosporanové a směs se 1 hodinu míchá při teplotě 80 °C. Po zchlazení se ke směsi přidá 40 ml vody a směs se upraví na pH 1 přidáním 6N kyseliny sírové za současného chlazení ledem. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací a promyje se vodou, čímž se jako surový produkt získá 7β -(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]acetamido/-3-[(2-methylthio-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu. Tento surový produkt se rozpustí ve 12 ml 88% kyseliny mravenčí a směs se míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak se ke směsi přidá 40 ml vody a nerozpustný podíl se oddělí filtrací. Filtrát se promyje etherem a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 40 ml vody a pH rozroku se upraví na hodnotu 6,0 přidáním vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Nerozpustný podíl se oddělí filtrací a filtrát se chromatografuje na sloupci pryskyřice CHP-20. Sloupec se promyje vodou a pak se vymývá 25% vodným methanolem. Frakce s obsahem výsledného produktu se slijí a odpaří do sucha za sníženého tlaku při teplotě nižší než 40 °C. K odparku se přidá aceton a výsledný práškovitý produkt se oddělí filtrací, čímž se získá 200 mg 7β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]acetamido/-3-[(2-methylthio-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu.

Absorbční spektrum v infračerveném světle v nujolu má maxima při 1780 a 1690 cm^{-1} .

NMR (D_2O) δ :

2,0 - 2,7 (2H, m), 2,76 (3H, s), 3,1 - 3,6 (4H, m), 4,96 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,65 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,75 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,83 (1H, s), 7,4 - 7,8 (2H, m), 8,0 - 8,3 (1H, m), 8,53 (1H, d, $J = 7$ Hz).

P ř í k l a d 3

Směs 0,4 ml dimethylformamidu a 3,2 ml vody se zahřívá na teplotu 75 až 80 °C, načež se přidá 9,44 g jodidu sodného a 1,41 g 3-methylthiopyridin. Pak se ke směsi přidá ještě 2,41 g kyseliny 7 β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]acetamido/-cefalosporanové a směs se ještě 1 hodinu míchá při teplotě 80 °C. Po ukončení reakce se reakční směs odpaří do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá 80 ml acetonu a směs se promíchá. Nerozpustný prášek se oddělí filtrací a promyje se acetonem. Takto získaný práškovitý produkt se smísí se 40 ml vody a pH směsi se upraví na hodnotu 6 přidáním vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Nerozpustný podíl se odfiltruje a filtrát se podrobí chromatografii na sloupci s náplní pryskyřice CHP-20. Sloupec se promyje vodou a pak se vymývá 25% vodným methanolem. Frakce, které obsahují požadovaný produkt se slíjí a odpaří se do sucha za sníženého tlaku, čímž se získá 750 mg výsledného 7 β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxymono]acetamido/-3-[(3-methylthio-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě prášku

NMR (D₂O) δ :

2,1 - 2,9 (2H, m), 2,64 (3H, s), 3,0 - 3,9 (4H, m), 5,03 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,28 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,60 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,82 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,90 (1H, s), 7,7 - 8,0 (1H, m), 8,1 - 8,4 (1H, m), 8,5 - 8,7 (1H, m), 8,82 (1H, s).

P ř í k l a d 4

1) Směs 50 ml vody a 140 g jodidu sodného se zahřeje na teplotu 75 až 80 °C a pak se přidá 26 g 3-formylamino-5-methoxy-pyridinu a 36,6 g kyseliny 7 β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]acetamido/cefalosporanové. Směs se míchá ještě 30 minut při teplotě 80 °C. Pak se směs odpaří do sucha za sníženého tlaku a k získanému odparku se přidá 1000 ml acetonu.

Výsledný prášek se oddělí filtrací, čímž se jako surový produkt získá 7 β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]acetamido/-3-[(3-formylamino-5-methoxy-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu.

2) Produkt, získaný v předchozím stupni se rozpustí v 1,2 litrech 5% kyseliny chlorovodíkové a nerozpustný podíl se oddělí filtrací. Filtrát se 1 hodinu míchá při teplotě 40 °C, načež se pH upraví na hodnotu 4,5 vodným roztokem hydroxidu sodného za stálého míchání a chlazení, načež se směs zahustí za sníženého tlaku na objem přibližně 500 ml. Zahuštěný roztok se nechá projít sloupem s náplní pryskyřice CHP-20P. Sloupec se promyje vodou a pak se vymývá 30% vodným methanolem. Frakce, které obsahují požadovaný produkt se slíjí a odpaří do sucha za sníženého tlaku, čímž se získá 8,1 g 7 β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]acetamido/-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu.

Fyzikálně-chemické vlastnosti takto získaného produktu jsou totožné s vlastnostmi produktu, který byl získán způsobem podle příkladu 1-(2).

P ř í k l a d 5

- 1) Směs 3,6 ml vody a 10,5 g jodidu sodného se zahřeje na teplotu 80 °C a pak se přidá 1,7 g 3-formylamino-2-methylpyridinu a 2,68 g 7β-(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oximino]acetamido/cefalosporanové. Směs se zahřívá 30 minut na teplotu 80 až 82 °C a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá 100 ml acetonu. Výsledný prášek se oddělí filtrací a rozpustí se v 80 ml vody. Nerozpustný podíl se odfiltruje a filtrát se nechá projít sloupcem s náplní pryskyřice CHP-20P. Sloupec se promyje vodou a pak se vymývá 25% vodným methanolem. Frakce, které obsahují požadovaný produkt se slíjí a odpaří se do sucha za sníženého tlaku, čímž se získá 7β-(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oximino]acetamido/-3-[(3-formylamino-2-methyl-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylát.
- 2) Svrchu získaný produkt se rozpustí v 10 ml 5% kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá 40 minut při teplotě 40 °C. Pak se směs upraví na pH 4,5 přidáním pryskyřice IRA-93. Pryskyřice se odfiltruje a filtrát se nechá projít sloupcem s náplní pryskyřice CHP-20P. Sloupec se promyje vodou a pak se vymývá 30% vodným methanolem. Frakce, které obsahují požadovaný produkt se oddělí a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. K získanému odparku se přidá aceton. Práškovitý produkt se oddělí filtrací, čímž se získá 320 mg 7β-(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oximino]acetamido/-3-[(3-amino-2-methyl-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu.

Teplota tání výsledného produktu je 178 až 185 °C za rozkladu.

NMR (D₂O) δ:

2,0 - 2,7 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,9 - 3,6 (4H, m), 4,95 (1H, t, J = 7 Hz), 5,13 (1H, d, J = 5 Hz), 5,18 (1H, d, J = 15 Hz), 5,52 (1H, d, J = 15 Hz), 5,73 (1H, d, J = 5 Hz), 6,81 (1H, s), 7,2 - 7,6 (2H, m), 7,90 (1H, m).

P ř í k l a d 6

- 1) 1,65 g dihydrátu kyseliny (Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oximino]octové se rozpustí v 6 ml dimethylacetamidu a pak se po kapkách přidá při teplotě -25 °C 6 ml dimethylacetamidu a 1,84 g oxychloridu fosforečného. Směs se zchladí na teplotu -30 °C a výsledný roztok se označuje jako roztok A.

1,43 g p-toluensulfonátu p-methoxybenzyl 7β-amino-3-chlormethyl-3-cefem-4-karboxylátu se rozpustí v 6 ml dimethylacetamidu, při teplotě -20 °C se přidá 2,61 g pyridinu a pak se směs zchladí na teplotu -30 °C. Směr se přidá k svrchu získanému roztoku A a směs se 10 minut míchá. Pak se směs vlije do 100 ml směsi ledu a vody a nerozpustné materiály se oddělí filtrací.

Takto získaný materiál se rozpustí v ethylacetátu, promyje se vodným roztokem chloridu sodného, roztok se vysuší a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu, jako rozpouštědlo se užije směs chloroformu a tetrahydrofuranu v poměru 2 : 1, frakce s obsahem požadovaného výsledného produktu se slijí a odpaří do sucha za sníženého tlaku, K odparku se přidá ether a výsledný prášek se oddělí filtrací, čímž se získá 1,46 g p-methoxybenzyl 7 β -(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxymino]acetamido/-3-chlormethyl-3-cefem-4-karboxylátu.

Teplota tání výsledného produktu je 153 až 155 °C.

Spektrum v infračerveném světle v nujolu má maxima při 1790, 1700, 1655 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃) δ :

2,20 - 2,60 (2H, m), 3,20 - 3,80 (4H, m), 3,73 (3H, s), 4,30 (1H, d, J = 12 Hz), 4,56 (1H, d, J = 12 Hz), 4,92 (1H, d, J = 5 Hz), 4,96 (1H, t, J = 9 Hz), 5,14 (2H, s), 5,81 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz), 5,81 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz), 6,70 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 9 Hz), 7,20 (15H, s), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 8,66 (1H, d, J = 9 Hz).

2) 800 mg p-methoxybenzyl 7 β -(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxymino]acetamido/-3-chlormethyl-3-cefem-4-karboxylátu a 450 mg jodidu sodného se rozpustí v 5 ml acetonu a směs se míchá při teplotě místnosti celkem 1 hodinu. Pak se ke směsi přidá za chlazení ledem roztok 165 mg 3-formylamino-2-methylpyridinu v roztoku ve 20 ml acetonu a směs se míchá ještě 5 hodin při teplotě místnosti. Pak se reakční směs odpaří do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá voda a výsledný pevný podíl se oddělí filtrací, čímž se získá 1 g p-methoxybenzyl 7 β -(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxymino]acetamido/-3-[(3-formylamino-2-methyl-1-pyridino)methyl]-3-ceferem-4-karboxylátu ve formě surového produktu. Takto získaný produkt se rozpustí ve směsi 2 ml kyseliny trifluoroctové a 1 ml anisolu a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá ke směsi 20 ml vody a 20 ml ethylacetátu a vodný roztok se oddělí. Pak se vodný podíl upraví na pH 5 přidáním vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a výsledný roztok se nechá projít sloupcem s náplní pryskyřice CHP-20P. Pak se sloupec promyje vodou a vymývá 25% vodným methanolem. Frakce s obsahem požadovaného výsledného produktu se slijí a odpaří do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá aceton a výsledný pevný podíl se oddělí filtrací, čímž se získá 140 mg 7 β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxymino]acetamido/-3-[(3-amino-2-methyl-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu.

Fyzikálně-chemické vlastnosti tohoto produktu jsou totožné s vlastnostmi produktu, získaného způsobem podle příkladu 6-(2).

P ř í k l a d y 7 až 10

Odpovídající výchozí látky se zpracovávají stejným způsobem jako sloučenina, popsaná v příkladu 6-(1), čímž je možno získat následující výsledné látky.

- 7) 7 β -(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-[[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]-acetamido/-3-[(2-methylthio-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylát.

Spektrum v infračerveném světle v nujolu má maxima při 1775 a 1675 cm^{-1} .

NMR (DMSO- d_6) δ :

2,1 - 2,5 (2H, s), 3,12 (3H, s), 2,7 - 3,4 (4H, m), 4,60 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,00 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,4 - 5,9 (3H, m), 6,60 (1H, s), 7,2 (15 H), 7,6 - 8,0 (1H, m), 8,1 - 8,4 (1H, m), 8,6 - 8,9 (2H, m), 9,3 - 9,6 (1H, m).

- 8) 7 β -(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]-acetamido/-3-[(3-amino-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylát.

Teplota tání výsledného produktu je 180 až 195 $^{\circ}\text{C}$ za rozkladu.

Spektrum v infračerveném světle v nujolu má maxima při 1780, 1695 cm^{-1} .

NMR (DMSO- d_6) δ :

2,1 - 2,4 (2H, m), 2,9 - 3,3 (4H, m), 4,8 - 5,3 (3H, m), 5,05 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,5 - 5,7 (1H, m), 6,59 (1H, s), 7,16 (15H, s), 7,45 - 7,60 (1H, m), 7,75 - 7,8 (1H, m), 7,9 - 8,2 (2H, m).

- 9) 7 β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]acetamido -3-[(2-methylthio-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylát.

Fyzikálně-chemické vlastnosti tohoto produktu jsou totožné s vlastnostmi produktu z příkladu 3.

- 10) 7 β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]acetamido/-3-[(3-amino-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylát.

Spektrum v infračerveném světle v nujolu má maxima při 1170, 1690 a 1660 cm^{-1} .

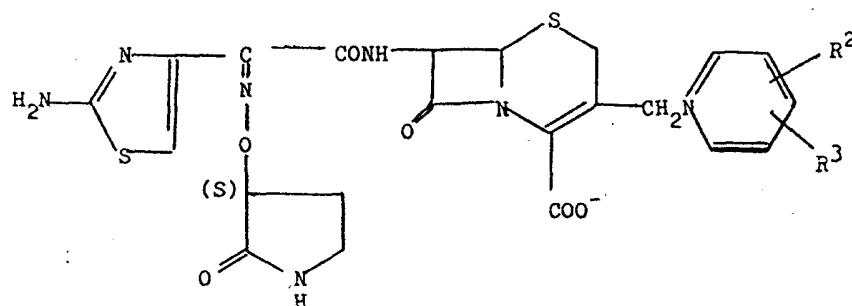
NMR ($\text{D}_2\text{O}-\text{CD}_3\text{OD}+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ :

2,2 - 2,7 (2H, m), 3,2 - 3,5 (2H, m), 3,21 (1H, d, $J = 18$ Hz), 3,67 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,95 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,11 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,55 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,82 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,95 (1H, s), 7,5 - 7,6 (2H, m), 7,9 - 8,2 (2H, m).

Příklady 11 až 26

Odpovídající výchozí látky se zpracovávají obdobným způsobem jako v příkladu 2 za získání sloučenin, uvedených v následující tabulce 1.

Tabulka 1



Poznámka: sloučenina obecného vzorce I-A má konfiguraci (Z). Označení (S) znamená, že atom uhlíku má konfiguraci (S).

Příklad č.	sloučenina (I-A) R^2 a R^3	vlastnosti
11	$R^2 =$ 3-NHCHO. $R^3 = 4-CH_3$	teplota tání = 162 - 170 °C za rozkladu NMR (D_2O) δ : 2,0 - 2,75 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,0 - 3,85 (4H, m), 4,93 (1H, t, J = 8 Hz), 5,14 (1H, d, J = 15 Hz), 5,18 (1H, d, J = 5 Hz), 5,48 (1H, d, J = 15 Hz), 5,73 (1H, d, J = 5 Hz), 6,78 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 6 Hz), 8,13 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 6 Hz), 9,37 (1H, s)
12	$R^2 = 3-NH_2$ $R^3 = 4-CH_3$	teplota tání 180 - 190 °C za rozkladu NMR (D_2O) δ : 2,0 - 2,7 (2H, m), 2,29 (SH, s), 2,9 - 3,7 (4H, m), 4,97 (1H, t, J = 8 Hz), 4,9 - 5,5 (2H, m), 5,19 (1H, d, J = 5 Hz), 5,75 (1H, d, J = 5 Hz), 6,83 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 6 Hz), 7,92 (1H, d, J = 6 Hz), 8,60 (1H, s),
13	$R^2 = 3-NHCHO$ $R^3 = 5-SCH_3$	teplota tání 168 - 175 °C za rozkladu NMR (D_2O) δ : 2,1 - 2,7 (2H, s), 2,71 (3H, s), 3,2 - 3,9 (4H, m), 5,12 (1H, t, J = 8 Hz), 5,25 (1H, d, J = 15 Hz), 5,35 (1H, d, J = 5 Hz), 5,75 (1H, d, J = 15 Hz), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 7,10 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,72 (1H, br, s), 9,05 - 9,25 (2H, m).
14	$R^2 = 3-NH_2$ $R^3 = 5-SCH_3$	teplota tání 180 - 190 °C za rozkladu NMR ($D_2O-CF_3CO_2D$) δ : 2,1 - 2,7 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,35 (1H, d, J = 18 Hz), 3,3 - 3,7 (2H, m), 3,75 (1H, d, J = 18 Hz), 5,13 (1H, t, J = 9 Hz), 5,20 (1H, d, J = 15 Hz), 5,32 (1H, d, J = 5 Hz), 5,62 (1H, d, J = 15 Hz), 5,88 (1H, d, J = 5 Hz), 7,15 (Hz, s), 7,45 (1H, s), 7,96 (2H, br, s).

Příklad č.	sloučenina (I-A) R^2 a R^3	vlastnosti
15	$R^2 = 3\text{-BHCHO}$ $R^3 = 5\text{-Br}$	teplota tání 170 - 170 °C za rozkladu NMR ($D_2O\text{-}CD_3CN$) δ : 2,3 - 2,9 (2H, m), 3,45 (1H, d, J = 17 Hz), 3,4 - 3,8 (2H, m), 3,90 (1H, d, J = 17 Hz), 5,23 (1H, t, J = 7 Hz), 5,45 (1H, d, J = 14 Hz), 5,49 (1H, d, J = 5 Hz), 5,92 (1H, d, J = 14 Hz), 6,08 (1H, d, J = 5 Hz), 7,19 (1H, s), 8,71 (1H, s), 9,50 (1H, d, J = 2 Hz), 9,30 (1H, d, J = 2 Hz), 9,73 (1H, d, J = 2 Hz).
16	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = 5\text{-Br}$	teplota tání 177 - 185 °C za rozkladu NMR ($D_2O\text{-}CF_3CO_2D$) δ : 2,1 - 2,9 (2H, m), 3,38 (1H, d, J = 18 Hz), 3,4 - 3,7 (2H, m), 3,80 (1H, d, J = 18 Hz), 5,16 (1H, t, J = 9 Hz), 5,25 (1H, d, J = 15 Hz), 5,36 (1H, d, J = 5 Hz), 5,70 (1H, d, J = 15 Hz), 5,92 (1H, d, J = 5 Hz), 7,20 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 2 Hz), 8,2 - 8,4 (2H, m).
17	$R^2 = 3\text{-NHCHO}$ $R^3 = 4\text{-SCH}_3$	teplota tání 170 - 190 °C za rozkladu NMR ($D_2O\text{-}CD_3CN$) δ : 2,1 - 2,7 (2H, m), 2,75 (3H, s), 3,17 (1H, d, J = 18 Hz), 3,72 (1H, d, J = 18 Hz), 3,2 - 3,7 (2H, m), 5,00 (1H, t, J = 7 Hz), 5,10 (1H, d, J = 15 Hz), 5,25 (1H, d, J = 5 Hz), 5,45 (1H, d, J = 15 Hz), 5,81 (1H, d, J = 5 Hz), 6,90 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8 Hz), 8,40 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 8 Hz), 9,10 (1H, s).
18	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = 4\text{-SCH}_3$	teplota tání 185 - 200 °C za rozkladu NMR ($D_2O\text{-}CD_3CN$) δ : 2,3 - 2,8 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,4 - 3,8 (2H, m), 3,35 (1H, d, J = 15 Hz), 3,83 (1H, d, J = 15 Hz), 5,18 (1H, d, J = 15 Hz), 5,22 (1H, t, J = 7 Hz), 5,25 (1H, d, J = 15 Hz), 5,45 (1H, d, J = 5 Hz), 6,02 (1H, d, J = 5 Hz), 6,95 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 5 Hz), 8,28 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 5 Hz).

Příklad č.	sloučenina (I-A) R^2 a R^3	vlastnosti
19	$R^2 = 3\text{-NHCHO}$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \checkmark_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1770, 1690, 1610 $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}) \delta$: 2,1 - 2,8 (2H, m), 3,15 - 3,85 (4H, m), 5,03 (1H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 5,1 - 5,8 (2H, m), 5,30 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,93 (1H, s), 7,9 - 8,1 (1H, s), 8,3 - 8,5 (1H, m), 8,40 (1H, m), 8,65 - 8,75 (1H, m), 9,4 - 9,5 (1H, br, s).
20	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \checkmark_{\text{max}}^{\text{nújol.}} (\text{cm}^{-1})$: 1770, 1690, 1660 $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}-\text{CD}_3\text{OD}+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}) \delta$: 2,2 - 2,7 (2H, m), 3,2 - 3,5 (2H, m), 3,21 (1H, d, $J = 18 \text{ Hz}$), 3,67 (1H, d, $J = 18 \text{ Hz}$), 4,95 (1H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 5,11 (1H, d, $J = 15 \text{ Hz}$), 5,21 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,55 (1H, d, $J = 15 \text{ Hz}$), 5,82 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,95 (1H, s), 7,5 - 7,6 (2H, m), 7,9 - 8,2 (2H, m).
21	$R^2 = 2\text{-CH}_3$ $R^3 = 5\text{-NH}_2$	teplota tání 170 - 178 °C za rozkladu $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}) \delta$: 2,0 - 2,85 (2H, m), 2,61 (3H, s), 3,0 - 3,7 (4H, m), 5,03 (1H, t, $J = 6 \text{ Hz}$), 5,15 (1H, d, $J = 15 \text{ Hz}$), 5,25 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,45 (1H, d, $J = 15 \text{ Hz}$), 5,84 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,93 (1H, s), 7,4 - 7,7 (2H, m), 8,08 (1H, m).
22	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = 5\text{-NH}_2$	produkt se počíná postupně rozkládat při 175 °C $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}+\text{CD}_3\text{CN}) \delta$: 2,1 - 2,6 (2H, m), 3,02 (1H, d, $J = 18 \text{ Hz}$), 3,47 (1H, d, $J = 18 \text{ Hz}$), 3,1 - 3,5 (2H, m), 4,81 (1H, d, $J = 14 \text{ Hz}$), 4,88 (1H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 5,09 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,12 (1H, d, $J = 14 \text{ Hz}$), 5,67 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,81 (1H, s), 6,67 (1H, t, $J = 2 \text{ Hz}$), 7,40 (2H, d, $J = 2 \text{ Hz}$).
23	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = 5\text{-COOH}$ $R^3 = 5\text{-COOH}$	teplota tání 160 - 165 °C za rozkladu $\text{IČ } \checkmark_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1760, 1690, 1580 - 1640 $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}+\text{CD}_3\text{CN}+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}) \delta$:

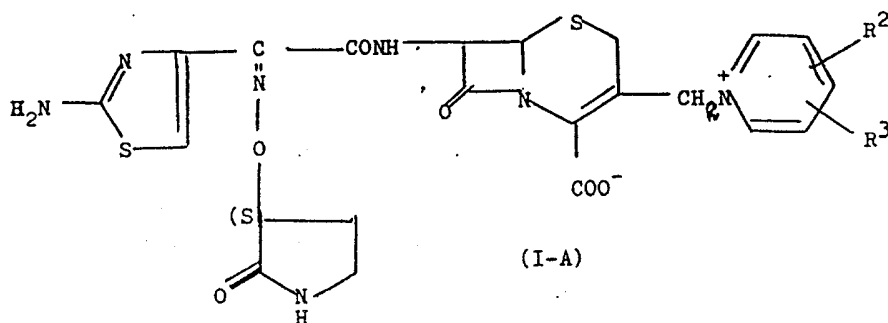
Příklad č.	sloučenina (I-A) R^2 a R^3	vlastnosti
23	$R^3 = 5\text{-COOH}$	2,20 - 2,80 (2H, s), 3,20 - 3,60 (2H, m), 3,30 (1H, d, $J = 18$ Hz), 3,70 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,07 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,29 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,70 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,89 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,13 (1H, d), 8,18 (br, s, 1H), 8,37 (br, s, 1H), 8,61 (br, s, 1H).
24	$R^2 = 3\text{-NH}_2$	teplota tání 170 - 175 °C za rozkladu
	$R^3 = 5\text{-CH}_2\text{OH}$	IČ $\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 1770, 1690 NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ : 2,20 - 2,75 (2H, m), 3,35 - 3,68 (2H, m), 3,30 (1H, d, $J = 18$ Hz), 3,75 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,78 (2H, s), 5,15 (1H, t, $J = 8$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,36 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,68 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,92 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,21 (1H, s), 7,65 - 7,75 (1H, m), 8,10 - 8,20 (2H, m).
25	$R^2 = 3\text{-NH}_2$	teplota tání 176 - 181 °C za rozkladu
	$R^2 = 3\text{-NH}_2$	teplota tání 176 - 181 °C za rozkladu
	$R^3 = 5\text{-CONH}_2$	IČ $\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 1775, 1690, 1595 - 1640 NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ : 2,10 - 2,75 (2H, s), 3,35 - 3,60 (2H, m), 3,20 - 3,39 (2H, m), 5,16 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5,25 - 5,81 (2H, m), 5,35 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,91 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,20 (1H, s), 8,01 - 8,11 (1H, m), 8,38 - 8,49 (1H, m), 8,50 - 8,60 (1H, m).
26	$R^2 = 3\text{-NH}_2$ $R^3 = 5\text{-Cl}$	teplota tání 160 - 170 °C za rozkladu IČ $\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 1770, 1690, 1610 NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CD}_3\text{CN}$) δ : 2,10 - 2,60 (2H, m), 3,20 - 3,50 (2H, m), 3,08 - 3,75 (2H, m), 4,90 (1H, t, $J = 9$ Hz), 4,80 - 5,50 (2H, m), 5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,72 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,86 (1H, d), 7,52 - 7,61 (1H, m), 8,18 - 8,25 (2H, m).

Příklad č.	sloučenina (I-A) R^2 a R^3	vlastnosti
27	$R^2 = 3\text{-CH}_2\text{OH}$ $R^3 = 5\text{-OCH}_3$	teplota tání 180 - 190 °C za rozkladu NMR (D_2O) δ : 2,1 - 2,7 (2H, m), 3,17 (1H, d, J = 18 Hz), 3,1 - 3,7 (2H, m), 3,65 (1H, d, J = 18 Hz), 3,97 (3H, s), 4,78 (2H, s), 4,98 (1H, t, J = 7 Hz), 5,22 (1H, d, J = 5 Hz), 5,23 (1H, d, J = 14 Hz), 5,52 (1H, d, J = 14 Hz), 5,77 (1H, d, J = 5 Hz), 6,83 (1H, s), 7,91 (1H, br, s), 8,45 (1H, br, s), 8,55 (1H, br, s).
28	$R^2 = 3\text{-CONH}_2$ $R^3 = 5\text{-OCH}_3$	teplota tání 165 - 180 °C za rozkladu NMR ($D_2O + CF_3COOD$) δ : 2,1 - 2,7 (2H, m), 3,15 - 3,90 (4H, m), 4,10 (3H, s), 5,10 (1H, t, J = 8 Hz), 5,29 (1H, d, J = 5 Hz), 5,35 (1H, d, J = 15 Hz), 5,75 (1H, d, J = 15 Hz), 5,84 (1H, d, J = 5 Hz), 7,10 (1H, s), 8,35 - 9,0 (3H, m).
29	$R^2 = S\text{-F}$ $R^3 = H$	teplota tání 175 - 190 °C za rozkladu NMR (D_2O) δ : 2,0 - 2,6 (2H, m), 3,2 - 3,8 (4H, m), 4,93 (1H, t, J = 7 Hz), 5,17 (1H, d, J = 5 Hz), 5,28 (1H, d, J = 15 Hz), 5,57 (1H, d, J = 15 Hz), 5,73 (1H, d, J = 5 Hz), 6,89 (1H, s), 7,8 - 9,0 (4H, m).
30	$R^2 = 3\text{-NHCOCH}_2\text{OH}$ $R^3 = H$	teplota tání 180 - 200 °C za rozkladu NMR (D_2O) δ : 2,1 - 2,7 (2H, m), 3,15 (1H, d, J = 18 Hz), 3,1 - 3,6 (2H, m), 3,63 (1H, d, J = 18 Hz), 4,22 (2H, s), 4,83 (1H, t, J = 7 Hz), 5,18 (1H, d, J = 5 Hz), 5,32 (1H, d, J = 7 Hz), 5,54 (1H, d, J = 7 Hz), 5,74 (1H, d, J = 5 Hz), 6,79 (1H, s), 7,86 (1H, d, d, J = 8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 6 Hz), 9,33 (1H, br, s).

P ř í k l a d 31 až 60

Odpovídající výchozí látky se zpracovávají stejným způsobem jako v příkladech 3 nebo 4, čímž se získají sloučeniny, uvedené v tabulce 2.

T a b u l k a 2



Poznámka: sloučenina (I-A) má konfiguraci (Z).

Označení (S) znamená polohu uhlíkového atomu v konfiguraci (S).

Příklad č.	sloučenina (I-A) R ² a R ³	vlastnosti
31	R ² = 4-SCH ₃ R ³ = H	IČ $\sqrt{\nu_{\text{max}}}$ (cm ⁻¹): 1780 NMR (D ₂ O) δ : 2,0 - 2,7 (2H, m), 2,49 (3H, s), 3,0 - 3,8 (3H, m), 4,89 (1H, t, J = 7 Hz), 5,00 (1H, d, J = 15 Hz), 5,08 (1H, d, J = 5 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15 Hz), 5,64 (1H, d, J = 5 Hz), 6,88 (1H, s), 7,47 (2H, d, J = 7 Hz), 8,22 (2H, d, J = 7 Hz).
32	R ² = 4-SCH ₂ CH ₂ OH R ³ = H	IČ $\sqrt{\nu_{\text{max}}}$ (cm ⁻¹): 1780, 1690, 1610 NMR (D ₂ O+CF ₃ CO ₂ D) δ : 2,0 - 2,5 (2H, m), 2,9 - 3,5 (6H, m), 3,68 (2H, t, J = 6 Hz), 4,6 - 5,0 (2H, m), 5,02 (1H, d, J = 5 Hz), 5,40 (1H, d, J = 14 Hz), 5,60 (1H, d, J = 5 Hz), 6,82 (1H, s), 7,48 (2H, br, d, J = 6 Hz), 8,19 (2H, d, J = 6 Hz).

Příklad č.	sloučenina (I-A) R^2 a R^3	vlastnosti
33	$R^2 = 4\text{-SCH}_2\text{COOH}$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\nu_{\text{max}}}$ nujol (cm^{-1}): 1770, 1690, 1610 $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}) \delta$: 2,0 - 2,6 (2H, m), 3,10 (1H, d, $J = 18 \text{ Hz}$), 3,15 - 3,55 (2H, m), 3,56 (1H, d, $J = 18 \text{ Hz}$), 3,80 (2H, s), 4,8 - 5,4 (3H, m), 5,15 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,72 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,80 (1H, s), 7,53 (2H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 8,36 (2H, d, $J = 5 \text{ Hz}$).
34	$R^2 = 3\text{-SO}_2\text{NH}_2$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\nu_{\text{max}}}$ nujol (cm^{-1}): 1775, 1690, 1610 $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O} + \text{CD}_3\text{OD} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}) \delta$: 2,1 - 2,6 (2H, m), 3,0 - 3,4 (2H, m), 3,10 (1H, d, $J = 17 \text{ Hz}$), 3,58 (1H, d, $J = 17 \text{ Hz}$), 4,81 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 5,02 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,16 (1H, d, $J = 15 \text{ Hz}$), 5,60 (1H, d, $J = 14 \text{ Hz}$), 5,60 (1H, d, $J = 14 \text{ Hz}$), 5,61 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,84 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$), 8,70 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 8,93 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 9,25 (1H, s).
35	$R^2 = 3\text{-SO}_3\text{Na}$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\nu_{\text{max}}}$ nujol (cm^{-1}): 1785, 1690, 1620 $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}) \delta$: 2,1 - 2,6 (2H, m), 3,07 - 3,75 (4H, m), 4,95 (1H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 5,19 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,30 (1H, d, $J = 18 \text{ Hz}$), 5,65 (1H, t, $J = 18 \text{ Hz}$), 5,77 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,90 (1H, s), 8,09 (1H, d, $J = 9,6 \text{ Hz}$), 8,71 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 8,96 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 9,23 (1H, s).
36	$R^2 = 4\text{-SO}_2\text{CH}_3$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\nu_{\text{max}}}$ nujol (cm^{-1}): 1775, 1690, 1610 $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O} + \text{CD}_3\text{OD} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}) \delta$: 2,1 - 2,8 (2H, m), 3,1 - 3,8 (4H, m), 3,42 (3H, s), 4,98 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 5,2 - 5,8 (2H, m), 5,22 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,80 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,96 (1H, s), 8,49 (2H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 9,31 (2H, d, $J = 6 \text{ Hz}$).
37	$R^2 = 3\text{-NHCOCH}_3$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\nu_{\text{max}}}$ nujol (cm^{-1}): 1775, 1690, 1610 $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}) \delta$: 2,16 (3H, s), 2,1 - 2,8 (2H, m), 2,9 - 3,8 (4H, m), 4,92 (1H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 5,17 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,2 - 5,8 (2H, m), 5,73 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,73 (1H, s), 7,6 - 7,9 (1H, m), 8,0 - 8,3 (1H, m), 8,4 - 8,7 (1H, m), 9,27 (1H, s).

Příklad č.	sloučenina (I-A) R^2 a R^3	vlastnosti
38	$R^2 = 3-NH_2$ $R^3 = H$	ν_{max} ν_{max} (cm⁻¹): 1770, 1690, 1660 NMR (D₂O+CD₃OD+CF₃CO₂D) δ: 2,2 - 2,7 (2H, m), 3,2 - 3,5 (2H, m), 3,21 (1H, d, J = 18 Hz), 3,67 (1H, d, J = 18 Hz), 4,95 (1H, t, J = 7 Hz), 4,95 (1H, t, J = 7 Hz), 5,11 (1H, d, J = 5 Hz), 5,21 (1H, d, J = 5 Hz), 5,55 (1H, d, J = 15 Hz), 5,82 (1H, d, J = 5 Hz), 6,95 (1H, s), 7,5 - 7,6 (2H, m), 7,9 - 8,2 (2H, m).
39	$R^2 = 3-NHCONH_2$ $R^3 = H$	Teplota tání 167 - 200 °C za rozkladu ν_{max} ν_{max} (cm⁻¹): 1770, 1690, 1605 NMR (D₂O+CF₃CO₂D) δ: 1,9 - 2,8 (2H, m), 3,0 - 3,9 (4H, m), 4,94 (1H, t, J = 8 Hz), 5,0 - 5,9 (2H, m), 5,15 (1H, d, J = 5 Hz), 5,82 (1H, d, J = 5 Hz), 6,94 (1H, s), 7,5 - 8,5 (3H, m), 9,10 (1H, br, s).
40	$R^2 = 4-CH_3$ $R^3 = H$	NMR (D₂O) δ: 2,0 - 2,8 (2H, m), 2,60 (3H, s), 3,1 - 3,6 (2H, m), 3,15 (1H, d, J = 17 Hz), 3,62 (1H, d, J = 17 Hz), 4,92 (1H, t, J = 7 Hz), 5,21 (1H, d, J = 5 Hz), 5,27 (1H, d, J = 15 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15 Hz), 5,76 (1H, d, J = 5 Hz), 6,84 (1H, s), 7,73 (2H, d, J = 6 Hz), 8,60 (12 H, d, J = 6 Hz).
41	$R^2 = 2-CH_3$ $R^3 = H$	NMR (D₂O) δ: 2,1 - 2,7 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,1 - 3,6 (4H, m), 4,90 (1H, t, J = 7 Hz), 5,11 (1H, d, J = 5 Hz), 5,17 (1H, d, J = 15 Hz), 5,42 (1H, d, J = 15 Hz), 5,69 (1H, d, J = 5 Hz), 6,78 (1H, s), 7,5 - 7,8 (2H, m), 8,0 - 8,3 (1H, m), 8,52 (1H, br, d, J = 6 Hz).
42	$R^2 = 3-CH_3$ $R^3 = H$	NMR (D₂O) δ: 2,0 - 2,6 (2H, m), 2,45 (3H, s), 3,0 - 3,7 (4H, m), 4,90 (1H, t, J = 7 Hz), 5,13 (1H, d, J = 5 Hz), 5,15 (1H, d, J = 16 Hz), 5,42 (1H, d, J = 16 Hz), 5,70 (1H, d, J = 5 Hz), 6,80 (1H, s), 7,6 - 7,9 (1H, m), 8,0 - 8,3 (1H, m), 8,4 - 8,7 (2H, m).

Příklad č.	sloučenina (I-A) R^2 a R^3	vlastnosti
43	$R^2 = 3\text{-CH}_2\text{CH}_3$ $R^3 = \text{H}$	NMR (D_2O) δ : 1,27 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,1 - 2,6 (2H, m), 2,83 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3,1 - 3,6 (4H, m), 4,95 (1H, ty, $J = 6$ Hz), 4,9 - 5,6 (2H, m), 5,18 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,73 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,82 (1H, s), 7,79 (1H, d, d, $J = 8,5$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 5$ Hz), 8,63 (1H, s).
44	$R^2 = 4\text{-CH}_2\text{CH}_3$ $R^3 = \text{H}$	NMR (D_2O) δ : 1,28 (3H, t, $J = 8$ Hz), 2,1 - 2,6 (2H, m), 2,88 (2H, q, $J = 8$ Hz), 3,1 - 3,6 (4H, m), 4,95 (1H, t, $J = 8$ Hz), 4,9 - 5,6 (2H, m), 5,18 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,72 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,80 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,59 (2H, d, $J = 8$ Hz).
45	$R^2 = 2\text{-CH}_3$ $R^3 = 3\text{-CH}_3$	NMR (D_2O) δ : 2,1 - 2,8 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,68 (3H, s), 3,0 - 3,6 (4H, m), 4,95 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,15 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 16$ Hz), 5,55 (1H, d, $J = 16$ Hz), 5,75 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,83 (1H, s), 7,58 (1H, br, d, $J = 7$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 7$ Hz).
46	$R^2 = 3\text{-CH}_3$ $R^3 = 4\text{-CH}_3$	NMR (D_2O) δ : 2,0 - 2,7 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,0 - 3,7 (4H, m), 4,97 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,1 - 5,5 (2H, m), 5,19 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,82 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,4 - 8,6 (2H, m).
47	$R^2 = 3\text{-CH}_3$ $R^3 = 5\text{-CH}_3$	NMR (D_2O) δ : 2,1 - 2,6 (2H, m), 2,38 (6H, s), 2,9 - 3,7 (4H, m), 4,89 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,8 - 5,5 (2H, m), 5,11 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,68 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,77 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,33 (2H, s).

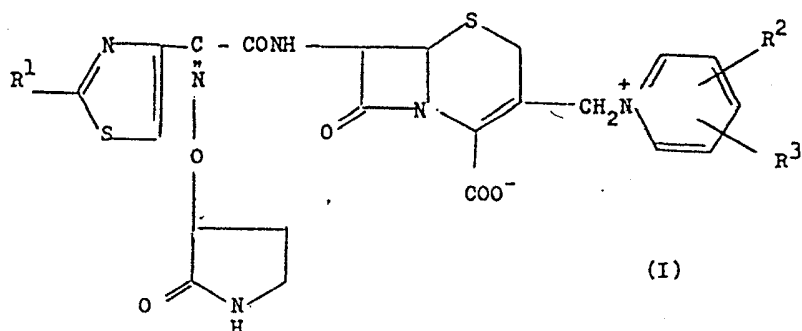
Příklad č.	sloučenina (I-A) R^2 a R^3	vlastnosti
48	$R^2 + R^3 = 2,3\text{-trimethylen}$	NMR (D_2O) δ : 2,0 - 2,7 (4H, m), 2,9 - 3,6 (8H, m), 4,6 - 5,6 (3H, m), 5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,74 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,79 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J = 6,5$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 6$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 5$ Hz).
49	$R^2 = 2\text{-SCH}_2\text{CH}_3$ $R^3 = H$	IČ $\sqrt{\nu_{\text{max}}}$ (cm ⁻¹): 1780, 1690, 1610 NMR (D_2O) δ : 1,40 (3H, t, $J = 3$ Hz), 2,1 - 2,6 (2H, m), 3,0 - 3,5 (6H, m), 4,92 (1H, d, $J = 7$ Hz), 5,08 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,13 (1H, t, $J = 15$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,70 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,80 (1H, s), 7,35 - 7,6 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,95 - 8,2 (1H, m), 8,50 (1H, d, $J = 6$ Hz).
50	$R^2 = 2\text{-SC}_2\text{H}_4\text{NHCHO}$ $R^3 = H$	IČ $\sqrt{\nu_{\text{max}}}$ (cm ⁻¹): 1775, 1690, 1610 NMR (D_2O) δ : 2,05 - 2,65 (2H, m), 3,05 - 3,75 (8H, m), 4,91 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,09 (1H, t, $J = 5$ Hz), 5,13 (1H, t, $J = 15$ Hz), 5,47 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,70 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,80 (1H, s), 7,5 - 8,25 (3H, m), 7,90 (1H, s), 8,55 (1H, d, $J = 6$ Hz).
51	$R^2 = 3\text{-N(CH}_3)_2$ $R^3 = H$	IČ $\sqrt{\nu_{\text{max}}}$ (cm ⁻¹): 1775, 1690, 1610 NMR ($D_2O + CF_3CO_2D$) δ : 2,1 - 2,7 (2H, m), 3,00 (6H, m), 3,1 - 3,8 (4H, m), 5,01 (1H, t, $J = 8$ Hz), 5,15 (1H, t, $J = 18$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,63 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,76 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,03 (1H, s), 7,5 - 7,7 (2H, m), 7,75 - 8,1 (2H, m).
52	$R^2 = \text{CHO-3-N-CH}_3$ $R^3 = H$	IČ $\sqrt{\nu_{\text{max}}}$ (cm ⁻¹): 1770, 1685, 1610 NMR (D_2O) δ : 2,05 - 2,65 (2H, m), 3,05 - 3,75 (8H, m), 3,30 (3H, s), 3,2 - 3,7 (4H, m), 4,95 (1H, t, $J = 8$ Hz), 5,20 (1H, t, $J = 5$ Hz), 5,2 - 5,7 (2H, m), 5,74 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,85 (1H, s), 7,8 - 9,4 (5H, m).

Příklad č.	sloučenina (I-A) R^2 a R^3	vlastnosti
53	$R^2 = 3\text{-NHCH}_3$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\text{nujol}}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1}): 1770, 1685, 1620$ $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}) \delta:$ 2,1 - 2,7 (2H, m), 2,83 (3H, m), 3,26 (1H, t, $J = 18 \text{ Hz}$), 3,3 - 3,6 (2H, m), 3,70 (1H, t, $J = 18 \text{ Hz}$), 5,06 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 5,15 (1H, d, $J = 15 \text{ Hz}$), 5,27 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,63 (1H, d, $J = 15 \text{ Hz}$), 5,81 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 7,08 (1H, s), 7,5 - 7,65 (2H, m), 7,8 - 8,0 (2H, m).
54	$R^2 = 3\text{-NHSO}_2\text{CH}_3$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\text{nujol}}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1}): 1770, 1690, 1610, 1150$ $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}) \delta:$ 2,1 - 2,7 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,2 - 3,75 (4H, m), 5,03 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 5,2 - 5,9 (2H, m), 5,26 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 5,82 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 7,05 (1H, s), 7,8 - 8,85 (4H, m).
55	$R^2 = 4\text{-NH}_2$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\text{nujol}}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1}): 1775, 1690, 1610$ $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}) \delta:$ 2,1 - 2,6 (2H, m), 3,2 - 3,7 (4H, m), 4,95 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 5,0 - 5,6 (2H, m), 5,15 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,70 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,96 (1H, s), 7,7 - 7,9 (2H, m), 8,3 - 8,6 (2H, m).
56	$R^2 = 3\text{-Cl}$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\text{nujol}}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1}): 1775, 1690, 1610$ $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}) \delta:$ 2,0 - 2,6 (2H, m), 3,1 - 3,5 (4H, m), 4,95 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 5,14 (1H, d, $J = 16 \text{ Hz}$), 5,74 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,83 (1H, s), 7,8 - 8,1 (1H, m), 8,3 - 8,6 (1H, m), 8,7 - 8,9 (1H, m), 9,04 (1H, d, $J = 2 \text{ Hz}$).
57	$R^2 = 3\text{-CH}_2\text{NHCHO}$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\text{nujol}}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1}): 1775, 1680$ $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}) \delta:$ 2,1 - 2,6 (2H, m), 3,1 - 3,6 (4H, m), 4,55 (2H, s), 4,90 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 5,0 - 5,6 (2H, m), 5,15 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,70 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,85 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,8 - 8,8 (4H, m).

Příklad č.	sloučenina (I-A) R^2 a R^3	vlastnosti
58	$R^2 = 3\text{-CH}_2\text{NH}_2$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\nu_{\text{max}}}$ (cm ⁻¹): 1770, 1685, 1610 $\text{NMR (D}_2\text{O)} \delta$: 2,1 - 2,7 (2H, m), 3,18 (1H, d, J = 18 Hz), 3,25 - 3,50 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 18 Hz), 4,42 (2H, s), 4,96 (1H, t, J = 8 Hz), 5,20 (1H, d, J = 5 Hz), 5,32 (1H, d, J = 15 Hz), 5,56 (1H, d, J = 15 Hz), 5,75 (1H, d, J = 5 Hz), 6,89 (1H, s), 7,9 - 8,2 (1H, m), 8,4 - 8,6 (1H, m), 8,8 - 8,9 (1H, m), 9,00 (1H, s).
59	$R^2 = 2\text{-CH}_2\text{SCH}_3$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\nu_{\text{max}}}$ (cm ⁻¹): 1775, 1690, 1610 $\text{NMR (D}_2\text{O)} \delta$: 2,20 (3H, s), 2,1 - 2,9 (2H, m), 3,1 - 3,8 (4H, m), 4,26 (2H, s), 5,09 (1H, t, J = 7 Hz), 5,32 (1H, d, J = 5 Hz), 5,4 - 5,85 (2H, m), 5,88 (1H, d, J = 5 Hz), 7,00 (1H, s), 7,8 - 8,1 (2H, m), 8,3 - 8,6 (1H, m), 8,7 - 8,9 (1H, m).
60	$R^2 = 3\text{-OCH}_3$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \sqrt{\nu_{\text{max}}}$ (cm ⁻¹): 1775, 1685, 1605 $\text{NMR (D}_2\text{O)} \delta$: 2,2 - 3,0 (2H, m), 3,1 - 4,1 (4H, m), 4,16 (3H, s), 5,17 (1H, t, J = 7 Hz), 5,40 (1H, t, J = 17 Hz), 5,42 (1H, d, J = 5 Hz), 5,70 (1H, d, J = 17 Hz), 5,95 (1H, d, J = 5 Hz), 7,01 (1H, s), 7,8 - 8,3 (2H, m), 8,5 - 8,7 (1H, m), 8,7 - 8,9 (1H, m).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových cefalosporinových derivátů obecného vzorce I



kde

 R^1 R^2 a R^3

znamená aminoskupinu nebo tritylamínoskupinu, jeden ze substituentů znamená alkylthioskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou, formylaminoskupinou nebo karboxylovou skupinou, dále sulfamoylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, solfoskupinu, aminoskupinu, popřípadě substituovanou formylovou skupinou, alkanoylovou skupinou o 2 až 4 atomech uhlíku, hydroxyalkanoylovou skupinou o 2 až 4 atomech uhlíku, karbamoylovou skupinou, alkylsulfonylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, dále alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný alkylthioskupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupinou nebo formylaminoskupinou, dále atom halogenu, karboxylovou skupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, přičemž druhý ze substituentů

 R^2 a R^3

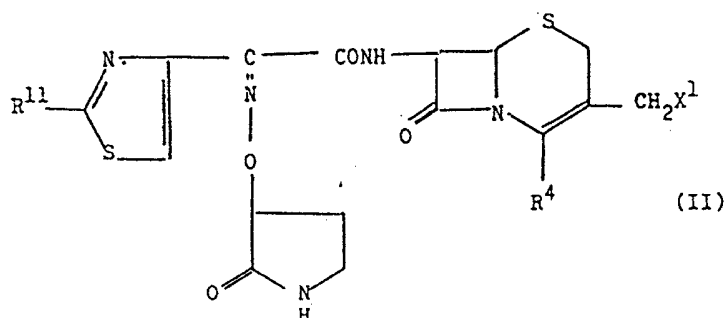
znamená atom vodíku, karbamoylovou skupinu, aminoskupinu, popřípadě substituovanou formylovou skupinou, alkanoylovou skupinou o 2 až 4 atomech uhlíku, hydroxyalkanoylovou skupinou o 2 až 4 atomech uhlíku, karbamoylovou skupinou, alkylsulfonylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, dále alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo

 R^2 a R^3

společně tvoří alkylenový zbytek o 3 až 5 atomech uhlíku,

jakož i soli těchto sloučenin,
vyznačují se tím, že se

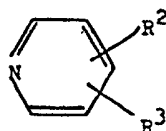
A) kondenzuje cefalosporinová sloučenina obecného vzorce II



kde

R^{11} znamená aminoskupinu, popřípadě chráněnou,
 R^4 znamená karboxylovou skupinu, popřípadě chráněnou a
 X^1 znamená reaktivní zbytek,

nebo sůl této sloučeniny s pyridinovým derivátem obecného vzorce III



(III)

kde R^2 a R^3 mají svrchu uvedený význam,

nebo se solí této sloučeniny a

B) v případě, že R^4 znamená chráněnou karboxylovou skupinu, odstraní se ochranná skupina na karboxylové skupině a/nebo

C) v případě, že R^2 a/nebo R^3 ve výsledné produkci znamenají acylaminoskupinu, odstraní se popřípadě acylová skupina a

D) popřípadě se výsledný produkt převede na svou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se užije výchozí látky obecného vzorce II, v němž R^{11} znamená aminoskupinu a výchozí látky obecného vzorce III, v němž jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená alkylthioskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupinu nebo atom halogenu a druhý z těchto substituentů znamená atom vodíku nebo aminoskupinu.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se užije výchozí látky obecného vzorce II, v němž R^{11} znamená aminoskupinu, a výchozí látky obecného vzorce III, v němž jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená methylthioskupinu, methoxykupinu, methyl nebo aminoskupinu nebo atom bromu a druhý z těchto substituentů znamená aminoskupinu.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se užije výchozí látky obecného vzorce II, v němž R^{11} znamená aminoskupinu a výchozí látky obecného vzorce III, v němž jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená methoxykupinu nebo methyl a druhý aminoskupinu.