

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

268 536

(11)

(13)

B2

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 501/24

(21) PV 4397-87.E

(22) Přihlášeno 15 06 87

(30) Právo přednosti od 16 06 86

(140988)

JP od 03 12 86

(288080)

(40) Zveřejněno 13 06 89

(45) Vydáno 28 11 90

(72) Autor vynálezu

OINE TOYONARI, NARA
WAGATSUMA MITSUYOSHI, URAWA
YAMAGUCHI TOTARO, URAWA
(JP)

(73) Majitel patentu

TANABE SEIYAKU CO., LTD, OSAKA
(JP)

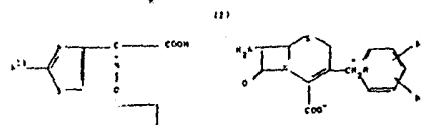
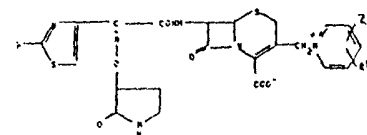
(54)

Způsob výroby nových cefalosporinových
derivátů

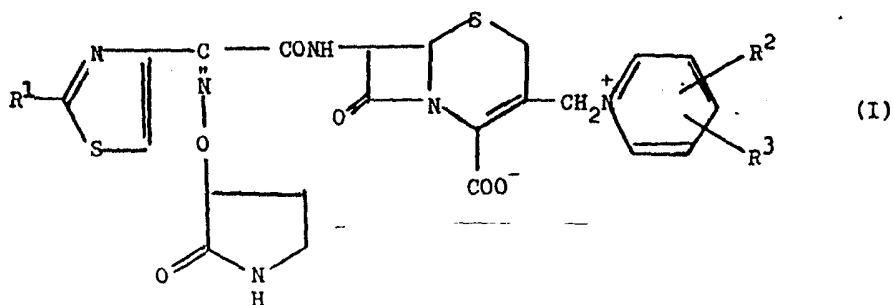
(57)

Řešení se týká způsobu výroby nových cefalosporinových derivátů obecného vzorce I, kde R^1 znamená aminoskupinu, popřípadě chráněnou, jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená alkylthioskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxyskupinu, formylaminoskupinou nebo karboxylovou skupinou, dále sulfamoylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, sulfoskupinu, 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 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, 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, 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 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, tak, že se A) kondenzuje kyselina, oxyiminooctová obecného vzorce II, kde R^1 znamená aminoskupinu, popřípadě chráněnou, nebo sůl nebo reaktivní derivát této sloučeniny se 7-aminocefalovporinovou sloučeninou obecného vzorce II, kde R^2 a R^3 mají svrchu uvedený význam, nebo se soli této sloučeniny, B) v případě, že R^1 znamená chráněnou aminoskupinu, odstraní se popřípadě ochranná skupina na aminoskupině, C) v případě, že R^2 a/nebo R^3 ve výsledné produkci znamenají formylaminoskupinu, odstraní se popřípadě formylová 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 skupinou, alkylsulfonylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, sulfoskupinu, aminoskupinu, popřípadě substituovanou formylovou skupinu, 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.

Rada 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-pyridino)methyl]-3-cefem-4-karboxylát a odpovídající 3-[(3-nebo-4-hydroxymethyl-1-pyridino)methyl]- a 3-[(4-karbamoyl-1-pyridino)methyl]-deriváty.

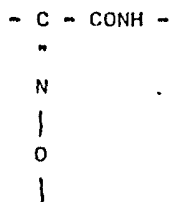
Nyní bylo prokázáno, že ve srovnání s látkami, uvedenými ve svrchu zmíněném evropském patentu mají nové cefalosporinové deriváty, získané způsobem podle vynálezu a jejich soli silnější antimikrobiální účinnost proti široké škále mikroorganismů včetně gram pozitivních a gram-negativních bakterií a je 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 u 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, alkoxyskupina, alkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupina nebo atom halogenu a druhý z těchto substituentů znamená atom vodíku nebo aminoskupinu.

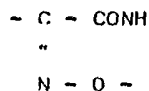
Další výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I jsou ty látky, v nichž R^1 znamená aminoskupinu, jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená methylthioskupinu, methoxyskupinu, methoxyskupinu, methyl nebo aminoskupinu nebo atom bromu a druhý z těchto substituentů znamená aminoskupinu.

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

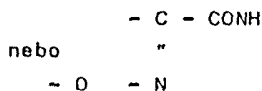
Ve sloučeninách, získaných způsobem podle vynálezu, není-li jinak uvedeno, má parciální struktura vzorce:



buď formu jednoho nebo obou geometrických isomerů vzorců:



(Z) - isomer

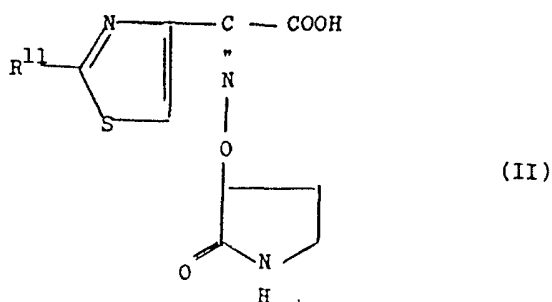


(E) - isomer

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:

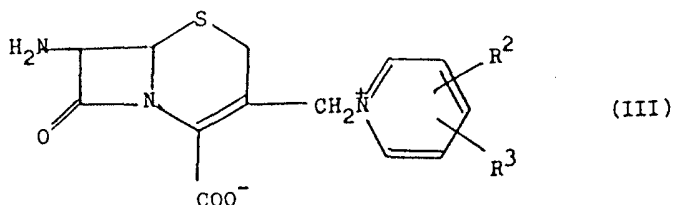
A) kondenzuje kyselina oxyiminooctová obecného vzorce II



kde

R^{11} znamená aminoskupinu, popřípadě chráněnou,

nebo sůl nebo reaktivní derivát této kyseliny, se 7-aminocefalosporinovou sloučeninou obecného vzorce III



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

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 formylaminoskupinu, formylová skupina se popřípadě odstraní a

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

Vhodnými solemi výchozích sloučenin vzorců 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^{II} 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 ocetylovou nebo pivaloylovou skupinu, monohalogenovaný, dihalogenovaný nebo trihalogenovaný 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 terc. butoxykarbonyl, 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.

Kondenzační reakce kyseliny oxyiminooctové vzorce II nebo její soli nebo jejího reaktivního derivátu se 7-aminocefalosporinovou sloučeninou vzorce III nebo její soli je možno snadno provést běžným způsobem. Je například možno provádět kondenzační reakci kyseliny oxyiminooctové vzorce II ve volné formě nebo ve formě její soli se 7-aminocefalosporinovou sloučeninou vzorce III za přítomnosti dehydratačního činidla ve vhodném rozpouštědle. Příklad vhodného dehydratačního činidla může být decyklohexykarbodiimid, N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid, oxychlorid fosforečný, chlorid fosforitý, thionylchlorid, oxalylchlorid, trifenylfosfin a podobně. Je možno užít také Vilsmeierova reakčního činidla, připraveného z dimethylformamidu a oxychloridu fosforečného, oxalylchloridu, fosgenu nebo thionylchloridu. Jako rozpouštědlo je možno užít dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, chloroform, methylenchlorid, dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, ethylacetát, pyridin, ethanol a vodu. Reakce s výhodou probíhá při teplotě $-50 - 50^{\circ}\text{C}$, zejména při teplotě -30 až 20°C .

Kondenzační reakci reaktivního derivátu kyseliny oxyiminooctové vzorce II se 7-aminocefalosporinovou sloučeninou vzorce III nebo s její soli je možno uskutečnit za přítomnosti nebo v nepřítomnosti sloučeniny, která váže kyselinu v rozpouštědle. Vhodným příkladem reaktivního derivátu kyseliny oxyiminooctové vzorce II může být odpovídající halogenid, například chlorid nebo bromid, dále anhydrid, směsný anhydrid, například směsný anhydrid kyseliny oxyiminooctové vzorce II s alkyluhličitanem, aktivní estery, například p-nitrofenylester, 2,4-dinitrofenylester, sukcinimidester, ftalimidester, benzotriazolester, 2-pyrrolidon-1-yl-ester, dále azid kyseliny a amidy, například imidazolamid, 4-substituovaný imidazolamid nebo triazolamid. Z rozpouštědel je možno užít dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, chloroform, methylenchlorid, di-

methyformamid, N,N-dimethylacetamid, ethylacetát, pyridin, aceton, ethanol, isopropanol a vodu. Vhodnými příklady sloučenin, které váží kyselinu, jsou hydroxidy alkalických kovů jako hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovů jako uhličitán sodný nebo draselný, hydrogenuhlíčitany alkalických kovů, jako hydrogenuhlíčitán sodný nebo draselný, trialkylaminy, jako trimethylamin nebo triethylamin, N,N-dialkylaniliny, například N,N-dimethylanilin nebo N,N-diethylanilin, pyridin a N-alkylmorfoliny, například N-methylmorfolin. Reakce probíhá dobře při teplotě -50 až 50 °C, s výhodou při teplotě -30 až 20 °C.

V případě, že R^{11} v takto získaných sloučeninách znamená ochrannou aminoskupinu, je možno tuto skupinu odstranit běžným způsobem, například hydrolyzou, působením rozpouštědla, působením kyseliny nebo redukcí. V případě, že ochrannou skupinou na aminoskupinu je formyl, acetyl, je možno tuto skupinu odstranit tak, že se na sloučeninu působí kyselinou, například kyselinou trifluoroctovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou p-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, je možno uskutečnit odstranění této ochranné skupiny katalytickou redukcí za přítomnosti katalyzátoru, například paladia a uhličitanu 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, je možno tyto skupiny odstranit hydrolyzou 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 chlo-racetylová skupina, je možno tuto skupinu odstranit působením thiomocoviny.

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. Například je možno tuto skupinu 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 $7\beta - [(Z)-2-(2\text{-aminothiazol-4-yl})-2-[(3S)-2\text{-oxopyrrolidin-3-yl})\text{oxymino}] \text{acetamido}]-3-[(3\text{-amino-5-methoxy-1-pyridinio})\text{methyl}]-3\text{-cefem-4-karboxylátu}$, 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 $7\beta - [(Z)-2-(2\text{-aminothiazol-4-yl})-2-[(3S)-2\text{-oxopyrrolidin-3-yl})\text{oxymino}] \text{acetamido}]-3-[(1\text{-pyridino})\text{methyl}]-3\text{-cefem-4-karboxylátu}$, popsaného v evropském patentovém spisu č. 101 265. Antimikrobiální účinnost svrchu uvedené sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu proti *Staphylococcus aureus* Tera-jima, *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 $7\beta - [(Z)-2-(2\text{-aminothiazol-4-yl})-2-[(3S)-2\text{-oxopyrrolidin-3-yl})\text{oxymino}] \text{acetamido}]-3-[(3\text{-amino-5-methoxy-1-pyridinio})\text{methyl}]-3\text{-cefem-4-karboxylátu}$, 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.

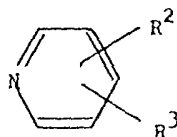
Mimo to mají sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli silný ochranný účinek proti infekcím různými bakteriemi, včetně infekcí, vyvolaných *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*. Sloučenina obecného vzorce I a její soli mají tedy velkou antimikrobiální účinnost in vivo vzhledem ke své snadné vstřebatelnosti a tím i dlouhotrvajícímu léčebnému 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 přežívajících myší. V tomto případě byl ochranný účinek sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu, $7\beta - [(Z)-2-(2\text{-aminothiazol-4-yl})-2-[(3S)-2\text{-oxopyrrolidin-3-yl})\text{oxymino}] \text{acetamido}]-3-[(3\text{-amino-5-methoxy-1-pyridinio})\text{methyl}]-3\text{-cefem-4-karboxylátu}$ 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 RGN-R23 nebo *Proteus vulgaris* GN76/C-1. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají také nízkou toxicitu.

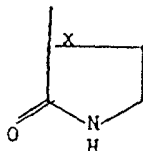
Sloučenina obecného vzorce I může být užita pro farmaceutické účely buď ve volné formě nebo ve formě své soli. Soli sloučeniny obecného vzorce I, přijatelné z farmaceutického hlediska jsou například netoxické anorganické soli jako sodná sůl, draselná sůl, vápenatá sůl nebo hlinitá sůl, dále soli s netoxickými organickými aminy, například trialkylaminem jako triethylaminem, pyridinem, ethanolaminem, triethynolaminem 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 glycínem, lysínem, arginínem, kyselinou asparagovou, kyselinou glutamovou a podobně. Soli sloučenin obecného vzorce I rovněž zahrnují soli s pryskyřicemi, například polystyrenovou pryskyřici s obsahem amino skupin, 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 zemin, jako jsou chlorid sodný, chlorid draselný, síran sodný, 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 soli se může měnit v širokém rozmezí v závislosti na věku, hmotnosti a stavu nemocných a na závažnosti léčeného onemocnění. Obvykle je možno uvést jako výhodnou denní dávku sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli 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, granule nebo kapsle nebo kapalnou formu, jako jsou roztoky, suspenze nebo emulze. Mohou být sterilizovány a/nebo mohou dále obsahovat různé přísady, jako stabilizační činidla, smáčedla nebo emulgační činidla.

Výchozí látku vzorce II je možno získat například způsobem, popsaným v evropském patentovém spisu č. 147 181. Výchozí látky vzorce III. je možno získat například tak, že se uvede do reakce kyselina 7-aminocefalosporanová nebo její sůl s pyridinovým derivátem obecného vzorce



kde
 R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu a výchozí látky obecných vzorců II mohou existovat ve formě optických isomerů vzhledem k asymetrickému atomu uhlíku ve skupině vzorce a)



(a)

kde x označuje polohu asymetrického uhlíkového atomu, způsob podle vynálezu se týká obou optických isomerů i jejich racemické modifikace.

V průběhu přihlášky a definice předmětu vynálezu se pod pojmem "nižší alkyl", "nižší alkoxy skupina", "nižší alkanoyl", a "nižší alkylenová skupina" rozumí alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxy skupina o 1 až 4 atomech uhlíku, alkanoylová skupina o 2 až 5 atomech uhlíku a alkylenový zbytek o 3 až 5 atomech uhlíku.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

1) 2,2 g dihydrátu kyseliny (Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]octové se rozpustí ve směsi 9,5 ml dimethylacetamidu a 14,5 ml methylenchloridu. Směs se zchladí na teplotu -20°C . Pak se přidá ke směsi po kapkách za stálého míchání 2,45 g oxychloridu fosforečného při teplotě -15 až -20°C . Pak se směs míchá při teplotě -5°C ještě 10 minut, načež se zchladí na teplotu -35°C . Výsledný roztok bude dále uváděn jako roztok A.

1,92 kg dihydrátu hydrojodidu 7 β -amino-3 [(3-amino-5-methoxy-1-pyridinio) methyl]-3-cefem-karboxylátu se uvede do suspenze v 19 ml ethanolu a pak se za stálého míchání přidá ještě 12 ml vody. Směs se zchladí na teplotu -20°C a pak se k ní po kapkách přidá 8,8 ml triethylaminu. Směs se míchá při teplotě -20°C až do vzniku čirého roztoku a pak se zchladí na teplotu -35°C . Pak se k ní přidá svrchu připravený roztok A a směs se energicky míchá. Pak se směs míchá ještě 10 minut při teplotě -15 až -20°C , načež se přidá 20 ml 6N-kyseliny sírové po kapkách. Vzniklá krystalická sraženina se oddělí, promyje se vodou a usuší, čímž se získá 2,7 g 7 β -(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-

-oxopyrrolidin-3-yl)oxyimino]acetamido/-3-[(3-amino-5-methoxy-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu.

2) Produkt, získaný v předchozím stupni se rozpustí ve 20 ml 88% kyseliny mravenčí a směs se míchá 20 minut při teplotě místnosti. Nerozpustný podíl se odfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku. K odparu se přidá ether. Výsledný prášek se oddělí filtrací, rozpustí se v 50 ml vody a nechá se projít sloupcem s obsahem neiontové adsorpční pryskyřice Dia-ion CHP-20P (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.). Frakce s obsahem požadovaného produktu se odpaří do sucha za sníženého tlaku, čímž se získá 1,5 g 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.

Výsledný produkt má teplotu tání 180 až 195 °C za rozkladu.

MMR ($D_2O + CF_3COOD$) δ :

2,0 - 2,7 (2H, m), 3,20 (1H, d, J = 18 Hz), 3,2 - 3,6 (2H, m), 3,63 (1H, d, J = 18 Hz), 3,88 (3H, s), 5,03 (1H, t, J = 7 Hz), 5,07 (1H, d, J = 14 Hz), 5,22 (1H, d, J = 5 Hz), 5,37 (1H, d, J = 14 Hz), 5,77 (1H, d, J = 5 Hz), 7,00 (1H, s), 7,10 (1H, br, s), 7,80 (2H, br, s).

P ř í k l a d y 2 a 3

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

7) 7β-(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(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} .

MMR ($DMSO-d_6$) δ :

2,1 - 2,5 (2H, m), 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 (15H), 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) 7β-(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)oxyimino]acetamido/-[(3-amino-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylát.

Teplota tání výsledného produktu je 180 až 195 °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, $J = 5 \text{ Hz}$), 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).

Příklady 4 a 5

Odpovídající výchozí látky byly zpracovávány stejným způsobem jako v příkladu 1-(2), čímž byly získány následující výsledné produkty.

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 1770, 1690 a 1660 cm^{-1} .

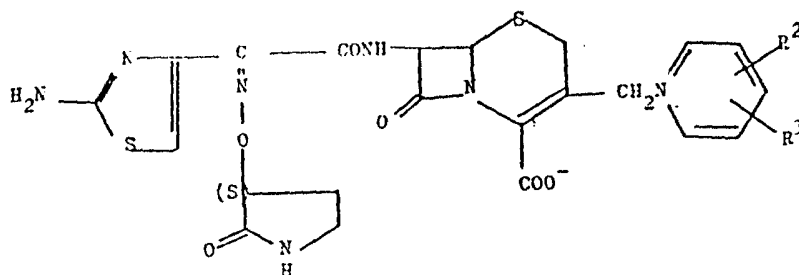
NMR ($\text{D}_2\text{O}-\text{CD}_3\text{OD}+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ :

2,2 - 2,7 (2H, m), 3,2 - 3,5 (2H, m), 3,21 (1H, d, $J = 18 \text{ Hz}$), 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).

Příklady 6 až 21

Odpovídající výchozí látky se zpracovávají obdobným způsobem 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
6	$R^2 =$ 3 - NHCHO	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
	$R^3 = 4-CH_3$	(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)
7	$R^2 = 3-NH_2$	teplota tání 178 - 185 °C za rozkladu NMR (D_2O) 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)
	$R^3 = 2-CH_3$	
8	$R^2 = 3-SCH_3$	NMR (D_2O) : 2,1 - 2,9 (2H, m), 2,64 (3H, s), 3,0 - 3,9 (4H, m), 5,03
	$R^3 = H$	

Příklad č.	Sloučenina (I-A) R^2 a R^3	V l a s t n o s t i
8	$R^3 = H$	(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)
9	$R^2 = 3-NHCHO$ $R^3 = 5-OCH_3$	teplota tání 164 - 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 = 5 Hz), 6,74 (1H, s), 7,87 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,41 (1H, br, s), 8,90 (1H, br, s)
10	$R^2 = 3-NH_2$ $R^3 = 4-CH_3$	teplota tání 180 - 190 °C za rozkladu NMR (D_2O) δ : 2,0 - 2,7 (2H, m), 2,29 (3H, 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)
11	$R^2 = 3-NHCHI$ $R^3 = 5-SCH_3$	teplota tání 168 - 175 °C za rozkladu NMR (D_2O) δ : 2,1 - 2,7 (2H, m), 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

Příklad č.	Sloučenina (I-A) R^2 a R^3	Vlastnosti
		(1H, d, $J = 5$ Hz), 7,10 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,72 (1H, br, s), 9,05 - 9,25 (2H, m).
	$R^2 = 3-NH_2$	teplota tání 180 - 190 °C za rozkladu NMR ($D_2O-CD_3CO_2D$) δ :
12	$R^3 = 5-SCH_3$	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).
	$R^2 = 3-NHCHO$	teplota tání 160 - 170 °C za rozkladu NMR (D_2O-CD_3CN) δ :
13	$R^3 = 5-Br$	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).
14	$R^2 = 3-NH_2$	teplota tání 177 - 185 °C za rozkladu NMR ($D_2O-CD_3CO_2D$) δ :
	$R^3 = 5-Br$	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

Příklad δ,	Sloučenina (I-A) R^2 a R^3	Vlastnosti
	$R^3=5-Br$	(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).
	$R^2=3-NHCHO$	teplota tání 170 - 190 °C za rozkladu NMR (D_2O+CD_3CN) δ:
15	$R^3=4-SCH_3$	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), 5,48 (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).
	$R^2=3-NH_2$	teplota tání 185 - 200 °C za rozkladu NMR (D_2O+CD_3CN) δ:
16	$R^3=4-SCH_3$	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
17	$R^2=3\text{-NHCHO}$	$\text{IC } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}): 1770, 1690, 1610$ $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}) \delta:$
	$R^3 = \text{H}$	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, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,86 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 6,93 (1H, s), 7,9 - 8,1 (1H, m), 8,3 - 8,5 (1H, m), 8,40 (1H, m), 8,65 - 8,75 (1H, m), 9,4 - 9,5 (1H, br, s)
18	$R^2=3\text{-NH}_2$	$\text{IC } \nu_{\text{max}}^{\text{nujol}} (\text{cm}^{-1}): 1770, 1690, 1660$ $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}-\text{CD}_3\text{OD}+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}) \delta:$
	$R^3 = \text{H}$	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).
19	$R^2=2\text{-CH}_3$	teplota tání $170 - 178^\circ \text{C}$ za rozkladu $\text{NMR } (\text{D}_2\text{O}) \delta:$
	$R^3=5\text{-NH}_2$	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 Hz), 6,93 (1H, s), 7,4 - 7,7 (2H, m), 8,08 (1H, m)

Příklad č.	Sloučenina (I-A) R^2 a R^3	Vlastnosti
20	$R^2=3-NH_2$	produkt se počiná postupně rozkládat při 175 °C
	$R^3=5-NH_2$	NMR (D_2O+CD_3CN) δ : 2,1 - 2,6 (2H, m), 3,02 (1H, d, J = 18 Hz), 3,47 (1H, d, J = 18 Hz), 3,1 - 3,5 (2H, m), 4,81 (1H, d, J = 14 Hz), 4,88 (1H, t, J = 7 Hz), 5,09 (1H, d, J = 5 Hz), 5,12 (1H, d, J = 14 Hz), 5,67 (1H, d, J = 5 Hz), 6,81 (1H, s), 6,67 (1H, t, J = 2 Hz), 7,40 (2H, d, J = 2 Hz).
21	$R^2=3-NH_2$	teplota tání 160 - 165 °C za rozkladu
	$R^3=5-COOH$	$IC \bigg _{max}^{KBr}$ (cm^{-1}): 1760, 1690, 1580-1640 NMR ($D_2O+CD_3CN+CF_3CO_2D$) δ : 2,20 - 2,80 (2H, m), 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, s), 8,18 (br, s, 1H), 8,37 (br, s, 1H), 8,61 (br, s, 1H)
22	$R^2=3-NH_2$	teplota tání 170 - 175 °C za rozkladu
	$R^3=5-CH_2OH$	$IC \bigg _{max}^{KBr}$ (cm^{-1}): 1770, 1690 NMR ($D_2O+CF_3CO_2D$) 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)

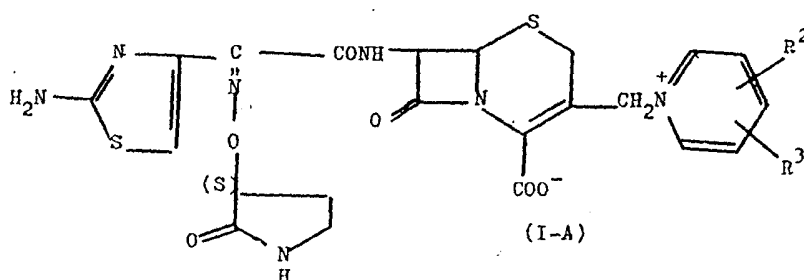
Příklad č.	Sloučenina (I-A) R^2 a R^3	V l a s t n o s t i
23	$R^2=3-NH_2$	teplota tání 176 - 181 °C za rozkladu
	$R^3=5-CONH_2$	ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 1775, 1690, 1595-1640 NMR ($D_2O+CF_3CO_2D$) δ : 2,10 - 2,75 (2H, m), 3,35 - 3,60 (2H, m), 3,20 - 3,39 (2H, m), 5,16 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5,25 - 5,81 (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)
24	$R^2=3-NH_2$	teplota tání 160 - 170 °C za rozkladu
	$R^3=5-Cl$	ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 1770, 1690, 1610 NMR (D_2O+CD_3CN) 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, s), 7,52 - 7,61 (1H, m), 8,18 - 8,25 (2H, m)
25	$R^2=3-CH_2OH$	teplota tání 180 - 190 °C za rozkladu
	$R^3=5-OCH_3$	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).

Příklad č.	Sloučenina (I-A) R^2 a R^3	Vlastnosti
26	$R^2=3\text{-CONH}_2$ $R^3=5\text{-OCH}_3$	teplota tání 165 - 180 °C za rozkladu NMR ($\text{D}_2\text{O}+\text{CF}_3\text{COOD}$) 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)
27	$R^2=3\text{-F}$ $R^3=\text{H}$	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)
28	$R^2 =$ $3\text{-NHCOCH}_2\text{OH}$ $R^3 = \text{H}$	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 y 29 až 58

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) $R^2 - R^3$	V l a s t n o s t i
29	$R^2 = 4\text{-SCH}_3$	$\text{IC } \nu_{\text{max}}^{\text{nujol}} \text{ (cm}^{-1}\text{)} : 1780$
	$R^3 = \text{H}$	NMR (D_2O) δ : 2,0 - 2,7 (2H, m), 2,49 (3H, s), 3,0 - 3,8 (4H, 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)

Příklad č.	Sloučenina (I-Λ) R ² a R ³	Vlastnosti
30	R ² = 4- -SCH ₂ CH ₂ OH	IČ ν_{max} ^{nujol} (cm ⁻¹)/ 1780, 1690, 1610 NMR (D ₂ O+CF ₃ CO ₂ D): δ :
	R ³ = H	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)
31	R ² = 4- -SCH ₂ COOH	IČ ν_{max} ^{nujol} (cm ⁻¹): 1770, 1690, 1610 NMR (D ₂ O) δ :
	R ³ = H	2,0 - 2,6 (2H, m), 3,10 (1H, d, J = 18, Hz), 3,15 - 3,55 (2H, m), 3,56 (1H, d, J = 18 Hz), 3,80 (2H, s), 4,8 - 5,4 (3H, m), 5,15 (1H, d, J = 5 Hz), 5,72 (1H, d, J = 5 Hz), 6,80 (1H, s), 7,53 (2H, d, J = 5 Hz), 8,36 (2H, d, J = 5 Hz).
32	R ² = 3- -SO ₂ NH ₂	IČ ν_{max} ^{nujol} (cm ⁻¹): 1775, 1690, 1610 NMR (D ₂ O+CD ₃ OD+CF ₃ CO ₂ D) δ :
	R ³ = H	2,1 - 2,6 (2H, m), 3,0 - 3,4 (2H, m), 3,10 (1H, d, J = 17 Hz), 3,58 (1H, d, J = 17 Hz), 4,81 (1H, t, J = 8 Hz), 5,02 (1H, d, J = 5 Hz), 5,16 (1H, d, J = 14 Hz), 5,60 (1H, d, J = 14 Hz), 5,61 (1H, d, J = 5 Hz), 6,84 (1H, s), 8,01 (1H, d, d, J = 8,6 Hz), 8,70 (1H, d, J = 8 Hz), 8,93 (1H, d, J = 6 Hz), 9,25 (1H, s)

Príklad č.	Gloučonnina (I-A) R^2 a R^3	Vlastnosti
33	$R^2=3-$ $-SO_3Na$	$IC \int_{max}^{nujol} (cm^{-1}): 1785, 1690, 1620$ $NMR (D_2O) \delta$:
	$R^3=H$	2,1 - 2,6 (2H, m), 3,07 - 3,75 (4H, m), 4,95 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,19 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,30 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,65 (1H, t, $J = 18$ Hz), 5,77 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,90 (1H, s), 8,09 (1H, d, d,
34	$R^2=$ $4-SO_2CH_3$	$IC \int_{max}^{nujol} (cm^{-1}): 1775, 1690, 1610$ $NMR (D_2O+CD_3OD+CF_3CO_2D) \delta$:
	$R^3=H$	2,1 - 2,8 (2H, m), 3,1 - 3,8 (4H, m), 3,42 (3H, s), 4,98 (1H, t, $J = 8$ Hz), 5,2 - 5,8 (2H, m), 5,22 (1H, d, $J =$ 5 Hz), 5,80 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,96 (1H, s), 8,49 (2H, d, $J = 6$ Hz), 9,31 (2H, d, $J = 6$ Hz)
35	$R^2=3-$ $-NHCOCH_3$	$IC \int_{max}^{nujol} (cm^{-1}): 1775, 1690, 1610$ $NMR (D_2O) \delta$:
	$R^3=H$	2,16 (3H, s), 2,1 - 2,8 (2H, m), 2,9 - 3,8 (4H, m), 4,92 (1H, t, $J =$ 7 Hz), 5,17 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,2 - - 5,8 (2H, m), 5,73 (1H, d, $J = 5$ 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
36	$R^2=3-NH_2$ $R^3=H$	$IC \int_{max}^{nujol} (cm^{-1}): 1770, 1690, 1660$ $NMR (D_2O+CD_3OD+CF_3CO_2D) \delta:$ 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, $J = 15$ 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)
37	$R^2=3-$ $-NHCONH_2$ $R^3=H$	teplota tání 167 - 200 °C za rozkl. $IC \int_{max}^{nujol} (cm^{-1}): 1770, 1690, 1605$ $NMR (D_2O+CF_3CO_2D) \delta:$ 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)
38	$R^2=4-CH_3$ $R^3=H$	$NMR (D_2O) \delta:$ 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 (12H, d, $J = 6$ Hz)

Příklad č.	Sloučenina (I-A) R^2 a R^3	v l a s t n o s t i
	$R^2=2-CH_3$	NMR (D_2O) δ :
39	$R^3=H$	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)
	$R^2=3-CH_3$	NMR (D_2O) δ :
40	$R^3=H$	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)
	$R^2=3-CH_2CH_3$	NMR (D_2O) δ :
41	$R^3=H$	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, t, J = 7 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)

Příklad	Sloučenina	
č.	(I-A)	
	R^2 a R^3	Vlastnosti

	$R^2=4-$ $-CH_2CH_3$	NMR (D_2O) δ :
42	$R^3=H$	1,28 (3H, t, $J = 8$ Hz), 2,1 - 2,6 (2H, m), 2,88 (2H, q, $J = 8$ Hz), 3,1 - 3,5 (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)
	$R^2=2-CH_3$	NMR (D_2O) δ :
43	$R^3=3-CH_3$	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)
	$R^2=3-CH_3$	NMR (D_2O) δ :
44	$R^3=4-CH_3$	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)

Příklad č.	Sloučenina (I-A) R^2 a R^3	Vlastnosti
45	$R^2=3-CH_3$ $R^3=5-CH_3$	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), 6,72 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,33 (2H, s)
46	$R^2+R^3=$ 2,3-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)
47	$R^2=$ 2-SCH ₂ CH ₃ $R^3=H$	IC _{max} ν_{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)

Příklad č.	Složení (I-A) R^2 a R^3	Vlastnosti
48	$R^2 =$ 2-SC ₂ H ₄ NHCHO $R^3 = H$	$\text{ICV} \begin{matrix} \text{nujol} \\ \text{max} \end{matrix} (\text{cm}^{-1}): 1775, 1690, 1610$ NMR (D ₂ O) $\int$: 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)
49	$R^2 =$ 3-N(CH ₃) ₂ $R^3 = H$	$\text{ICV} \begin{matrix} \text{nujol} \\ \text{max} \end{matrix} (\text{cm}^{-1}): 1775, 1690, 1610$ NMR (D ₂ O+CF ₃ CO ₂ D) $\int$: 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)
50	$R^2 = \text{CHO}$ 3-N-CH ₃ $R^3 = H$	$\text{ICV} \begin{matrix} \text{nujol} \\ \text{max} \end{matrix} (\text{cm}^{-1}): 1770, 1685, 1610$ NMR (D ₂ O): $\int$: 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
51	$R^2 =$ 3-NHCH_3 $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \nu_{\text{max}}^{\text{nujol}} \text{ (cm}^{-1}\text{): 1770, 1685, 1620}$ $\text{NMR (D}_2\text{O+CF}_3\text{CO}_2\text{D) } \delta$: 2,1 - 2,7 (2H, m), 2,83 (3H, m), 3,26 (1H, t, J = 18 Hz), 3,3 - 3,6 (2H, m), 3,70 (1H, t, J = 18 Hz), 5,06 (1H, d, J = 8 Hz), 5,15 (1H, d, J = 15 Hz), 5,27 (1H, d, J = 5 Hz), 5,63 (1H, d, J = 15 Hz), 5,81 (1H, d, J = 5 Hz), 7,08 (1H, s), 7,5 - 7,65 (2H, m), 7,8 - 8,0 (2H, m)
52	$R^2 =$ $3\text{-NHSO}_2\text{CH}_3$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \nu_{\text{max}}^{\text{nujol}} \text{ (cm}^{-1}\text{): 1770, 1690, 1610}$ 1150 $\text{NMR (D}_2\text{O+CF}_3\text{CO}_2\text{D) } \delta$: 2,1 - 2,7 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,2 - 3,75 (4H, m), 5,03 (1H, d, J = 8 Hz), 5,2 - 5,9 (2H, m), 5,26 (1H, d, J = 5 Hz), 5,82 (1H, d, J = 5 Hz), 7,05 (1H, s), 7,8 - 8,85 (4H, m),
53	$R^2 = 4\text{-NH}_2$ $R^3 = \text{H}$	$\text{IČ } \nu_{\text{max}}^{\text{nujol}} \text{ (cm}^{-1}\text{): 1775, 1690, 1610,}$ $\text{NMR (D}_2\text{O+CF}_3\text{CO}_2\text{D) } \delta$: 2,1 - 2,6 (2H, m), 3,2 - 3,7 (4H, m), 4,95 (1H, t, J = 8 Hz), 5,0 - 5,6 (2H, m), 5,15 (1H, d, J = 5 Hz), 5,70 (1H, d, J = 5 Hz), 6,96 (1H, s), 7,7 - 7,9 (2H, m), 8,3 - 8,6 (2H, m)

Příklad č.	Sloučenina (I-A) R^2 a R^3	Vlastnosti
54	$R^2=3\text{-Cl}$	$\text{IČ } \nu_{\text{max}}^{\text{nujol}} \text{ (cm}^{-1}\text{): 1775, 1690, 1610}$
	$R^3=\text{H}$	$\text{NMR (D}_2\text{O) } \delta$: 2,0 - 2,6 (2H, m), 3,1 - 3,5 (4H, m), 4,95 (1H, t, J = 8 Hz), 5,14 (1H, d, J = 16 Hz), 5,74 (1H, d, J = 5 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 Hz)
55	$R^2=$ $3\text{-CH}_2\text{NHCHO}$	$\text{IČ } \nu_{\text{max}}^{\text{nujol}} \text{ (cm}^{-1}\text{): 1775, 1680}$
	$R^3=\text{H}$	$\text{NMR (D}_2\text{O) } \delta$: 2,1 - 2,6 (2H, m), 3,1 - 3,6 (4H, m), 4,55 (2H, s), 4,90 (1H, t, J = 8 Hz), 5,0 - 5,6 (2H, m), 5,15 (1H, d, J = 5 Hz), 5,70 (1H, d, J = 5 Hz), 6,85 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,8 - 8,8 (4H, m)
56	$R^2=$ $3\text{-CH}_2\text{NH}_2$	$\text{IČ } \nu_{\text{max}}^{\text{nujol}} \text{ (cm}^{-1}\text{): 1770, 1685, 1610}$
	$R^3=\text{H}$	$\text{NMR (D}_2\text{O) } \delta$: 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),

Příklad č.	Sloučenina R^2 a R^3 (I-Λ)	v l a s t n o s t i
57	$R^2 =$	IČ $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ (cm^{-1}): 1775, 1690, 1610
	2-CH ₂ SCH ₃	NMR (D ₂ O) δ :
	$R^3 = \text{H}$	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)
58	$R^2 =$	IČ $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ (cm^{-1}): 1775, 1685, 1605
	3-OCH ₃	NMR (D ₂ O) δ :
	$R^3 = \text{H}$	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)

P ř í k l a d 59

Směs 260 mg 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 a 6 ml 5% kyseliny chlorovodíkové se míchá 45 minut při teplotě 40 °C. Pak se směs zahradí a upraví na pH 4,8 ionto-měničovou pryskyřicí Amberlit IRA-93 (Rohm & Hass Co., USA). Pryskyřice se odfiltruje a filtrát se nechá projít sloupcem materiálu CHP-20P. Sloupec se promyje vodou a pak se vymývá 30% vodným methanolem. Frakce, které obsahují požadovaný produkt se spojí a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá aceton. Výsledný práškovitý produkt se oddělí filtrací, čímž se získá 102 mg 7 β -(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[[[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl]oxyimino]-acetamido]-3-[(3-amino-5-methoxypyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu s teplotou tání 180 až 195 °C za rozkladu.

NMR (D₂O+CF₃COOD) δ : 2,0 - 2,7 (2H, m), 3,20 (1H, d, J = 18 Hz), 3,2 - 3,6 (2H, m), 3,63 (1H, d, J = 18 Hz), 3,88 (3H, s), 5,03 (1H, t, J = 7 Hz), 5,07 (1H, d, J = 14 Hz), 5,22 (1H, d, J = 5 Hz), 5,37 (1H, d, J = 14 Hz), 5,77 (1H, d, J = 5 Hz), 7,00 (1H, s), 7,10 (1H, br.s), 7,80 (2H, br.s).

Způsob výroby výchozích látek

P ř í p r a v a 1

9,5 g jodidu sodného se rozpustí ve 3,7 ml vody při teplotě 75 až 80 °C a pak se přidá 4,8 g 3-formylamino-5-methoxypyridinu a 3,8 g kyseliny 7-formylaminocefalosporanové. Směs se míchá ještě 30 minut při teplotě 80 °C. Pak se směs odpaří do sucha za sníženého tlaku a k odparku se přidá aceton. Výsledný prášek se oddělí filtrací a pak se rozpustí v 15 ml methanolu. Pak se k roztoku přidá ještě 10 ml 20% roztoku chlorovodíku v methanolu. Směs se míchá ještě 30 minut při teplotě místnosti a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Získaný odparek se rozpustí v 10 ml vody. Pak se pH roztoku upraví na 3,0 přidáním 10% vodného roztoku hydroxidu sodného za chlazení. Pak se ke směsi přidá ještě 4,0 g jodidu sodného a směs se promíchá. Vy-srážené krystalky se oddělí filtrací, promyjí se vodou a usuší, čímž se získá 2,8 kg dihydrátu hydrojodidu 7 β -amino-3-[(3-amino-5-methoxy-1-py-

ridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu. Teplota tání tohoto produktu je 174 - 179 °C za rozkladu.

V případě, že se odpovídající výchozí látka zpracovává stejným způsobem jako svrchu, získá se hydrojodid 7/β-amino-3-[(2-methylthio-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu.

Spektrum v infračerveném světle v nujolu má maxima při 3400, 3300, 1780, 1620 cm⁻¹.

NMR (D₂O+CF₃CO₂D) δ : 2,80 (3H, s),
3,48 (2H, s), 5,16 (1H, d, J = 5 Hz), 5,29 (1H, d,
J = 5 Hz), 5,45 (1H, d, J = 16 Hz), 5,63 (1H, d, J =
16 Hz), 7,57 (1H, d,d,d, J = 7,6, 1 Hz), 7,78 (1H, d,
J = 8 Hz), 8,19 (1H, d, d, d, J = 8,7, 1 Hz), 8,54
(1H, d, d, J = 6, 1 Hz).

P ř í p r a v a 2

20 g jodidu sodného se rozpustí v 8 ml horké vody. Pak se k roztoku přidá 8,13 g 3-foramidopyridinu a 8 g kyseliny 7-formylaminocefalosporanové a roztok se míchá ještě 30 minut při teplotě 80 °C. Po zchlazení se k roztoku přidá 50 ml methanolu a pak se přidá při teplotě 15 °C ještě 22,2 g koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Pak se směs míchá ještě 30 minut při teplotě 35 °C. Po zchlazení se nerozpustný podíl oddělí filtrací a filtrát se upraví na pH 4 přidáním pyridinu. Sraženina se oddělí filtrací a usuší, čímž se získá 6,14 g hydrojodidu 7/β-amino-3-[(3-amino-1-pyridinio)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu.

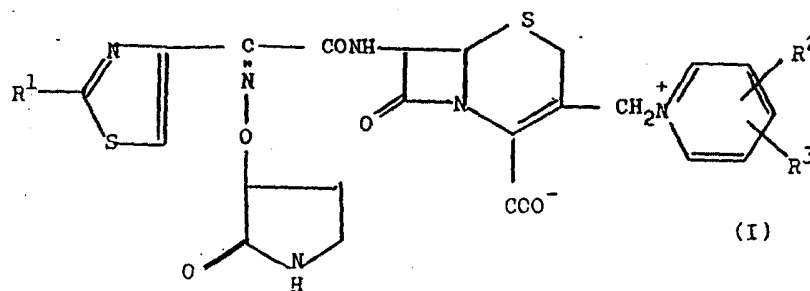
Teplota tání výsledného produktu je 160 - 180 °C za rozkladu.

Spektrum v infračerveném světle v nujolu má maxima při 3400, 3300, 3200, 1790, 1630 cm⁻¹.

NMR (D₂O-CF₃CO₂D) δ : 3,40 (1H, d, J = 15 Hz), 3,73 (1H, d, J = 15 Hz),
5,20 (1H, d, J = 15 Hz), 5,68 (1H, d, J = 15 Hz), 5,2 - 5,4 (2H, m),
7,5 - 7,7 (2H, m), 7,9 - 8,2 (2H, m).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob 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 hydroxyskupinu, formylaminoskupinu nebo karboxylovou skupinu, dále sulfamoylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, sulfoskupinu, 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 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, hydro-

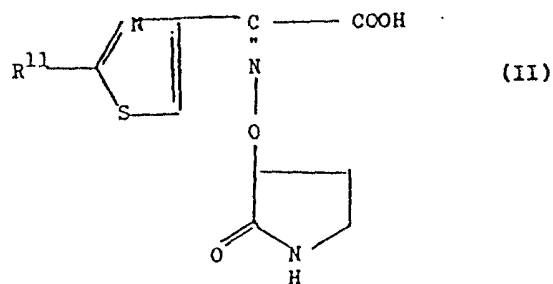
xyalkanoylovou skupinou o 2 až 4 atomech uhlíku, karbamoylovou skupinou, alkylsulfonylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, dále alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo

R^2 a R^3 společně tvoří alkylenový zbytek o 3 až 5 atomech uhlíku,

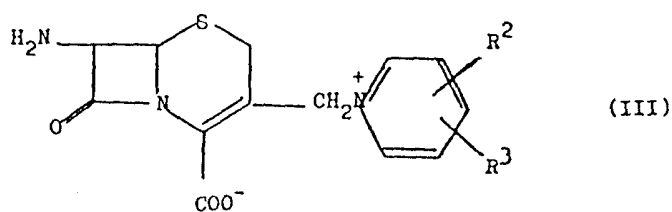
jakož i soli těchto sloučenin,

vyznačující se tím, že se

A) kondenzuje kyselina oxyiminooctová obecného vzorce II



kde R^{11} znamená aminoskupinu, popřípadě chráněnou, nebo sůl nebo reaktivní derivát této sloučeniny se 7-aminocefalosporinovou sloučeninou obecného vzorce III



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

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 výsledné produkci znamenají formylaminoskupinu, odstraní se popřípadě formyllová 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.