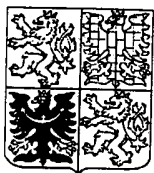


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 05.04.1985

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 09.04.1984

(31) Číslo prioritní přihlášky: 84 /597941

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 12.01.2000
(Věstník č. 1/2000)

(21) Číslo dokumentu:

1985 - 2566

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 501/16

C 07 D 285/08

C 07 D 417/12

A 61 K 31/545

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, New York,
NY, US;

(72) Původce:

Yamashita Haruhiro, Ichikawa, JP;
Oka Masahisa, Yokohama, JP;
Okumura Jun, Yokohama, JP;
Naito Takayuki, Kawasaki, JP;

(74) Zástupce:

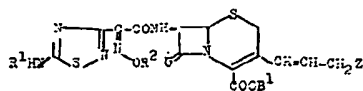
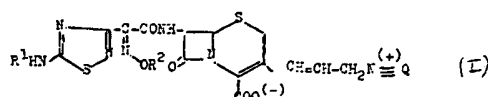
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**3-Cefem-4-karboxylátové deriváty, způsob
jejich přípravy, a farmaceutický prostředek,
který je obsahuje**

(57) Anotace:

3-Cefem-4-karboxylátové deriváty obecného vzorce I, kde obecné symboly R^1 a R^2 mají specifické významy, dále odpovídající soli, solváty, hydráty a estery, mající vysokou antibakteriální účinnost s použitelností při léčbě bakteriálních onemocnění živočichů včetně lidí, jakož i způsob jejich výroby, vycházející z derivátu uvedeného obecného vzorce.



Oblast techniky

$$\text{R}^1\text{HN}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{S}-\text{C}(=\text{NOR}^2)-\text{CONH}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{S}-\text{COO}^- - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{N}^+\equiv\text{Q} \quad (\text{I})$$

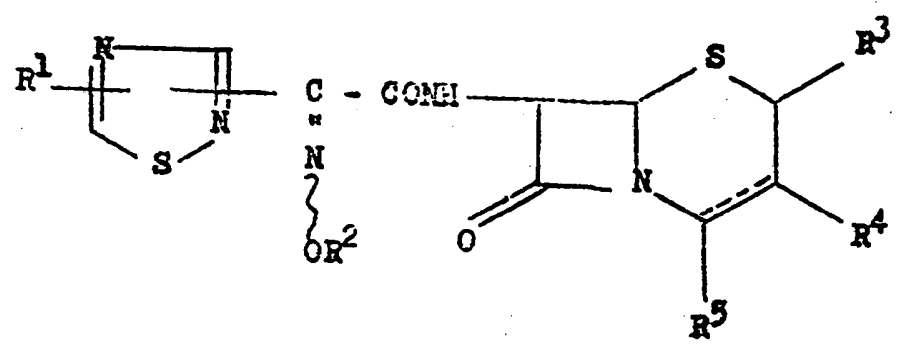
Přesněji lze tyto sloačneniny označit jako 7-[2-(5-amino-
-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(subst.)-iminoacetamido]-3-[3-(kvart.-
amonio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxyláty.

Dosevadní stav techniky

A) V americkém patentovém spise ř. 4 390 534 (20.06.83
(Tsutomu Teraji a spol) jsou popsány cefemové a cefamové slouče-
niny obecného vzorce

5.4.85

- 3 -



ve kterém

R^1

znamená aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu,

R^2

představuje atom vodíku, acylovou skupinu, popřípadě substituovanou aryllovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu nebo pětičlenný heterocyklický kruh obsahující kyslík nebo síru a substituovaný oxoskupinou nebo oxoskupinami,

R^3

znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R^4

představuje atom vodíku, acyloxyalkylovou skupinu, acylthioalkylovou skupinu, popřípadě substituovanou pyridinioalkylovou sku-

pinu, popřípadě substituovanou heterocyklylthioalkylovou skupinu, alkylovou skupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou thiazolioalkylovou skupinu a

R^5

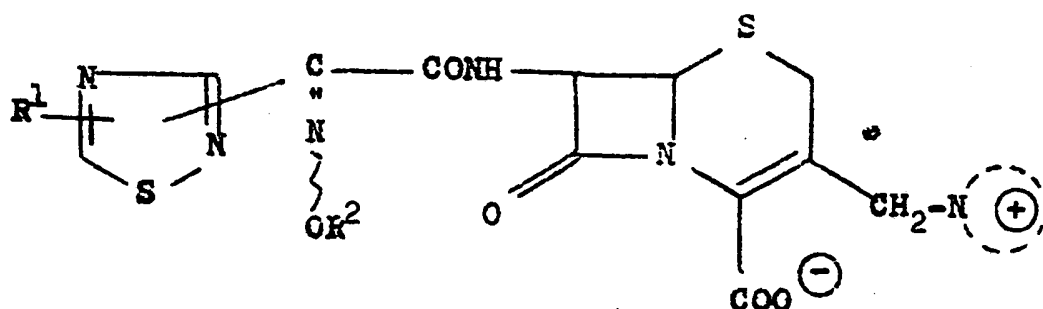
znamená karboxylovou skupinu nebo chráněnou karboxylovou skupinu s tím, že představuje-li R^4 popřípadě substituovanou pyridinioalkylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou thiazolioalkylovou skupinu, pak R^5 znamená skupinu COO^- ,

a kde přerušovaná čára naznačuje přítomnost buď jednoduché nebo dvojné vazby.

Evropská přihláška vynálezu č. 13 762, zveřejněná 06. 03. 80, je analogická tomuto patentovému spisu a má i obdobný obsah.

Americké patentové spisy č. 4 381 299 (udělen 26. 04. 83), 4 331 665 (udělen 25. 05. 82) a 4 332 798 (udělen 01. 06. 82), byly uděleny v souvislosti se základní přihláškou vynálezu vedoucí k americkému patentovému spisu č. 4 350 534 a mají obdobný obsah.

B) B, Evropská přihláška vynálezu č. 62 321,
zveřejněná 13. 10. 82, popisuje cefenderiváty obecného vzorce



ve kterém

R^1 znamená aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu,

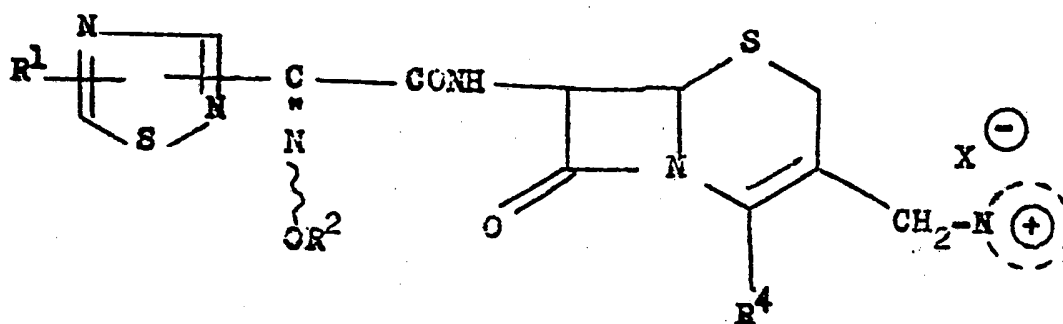
R^2 představuje popřípadě substituovanou nižší alifatickou uhlovodíkovou skupinu nebo cykloalkenylovou skupinu a

seskupení $-N^+$

znamená popřípadě substituovanou heterocyklickou kationickou skupinu obsahující více než jeden atom dusíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

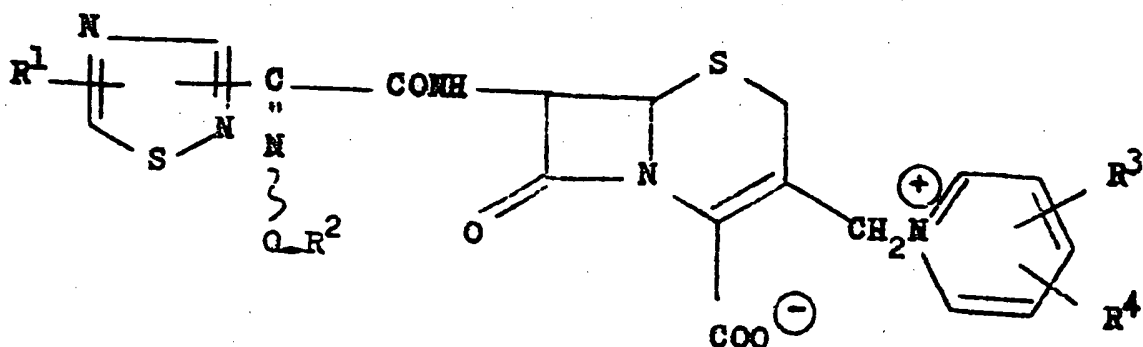
Popisovány jsou rovněž meziprodukty
obecného vzorce



ve kterém

R¹ a R² mají shora uvedený význam,
R⁴ představuje chráněnou karboxylovou
skupinu a
X⁻ znamená zbytek kyseliny.

C) V evropské přihlášce vynálezu č.
74 653, zveřejněné 23. 03. 83, jsou popsány cepem-
deriváty obecného vzorce



ve kterém

R^1

znamená aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu,

R^2

představuje popřípadě substituovanou nižší alifatickou uhlovodíkovou skupinu, cyklo(nižší)alkylovou skupinu nebo cyklo-~~xxxxxxxx~~ (nižší)alkenylovou skupinu,

R^3

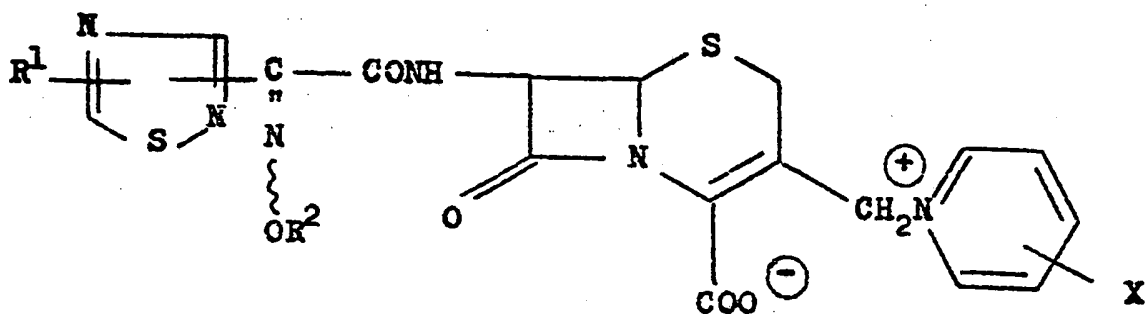
znamená nižší alkylaminoskupinu, na dusíku chráněnou nižší alkylaminoskupinu, di(nižší)alkylaminoskupinu, sulfo(nižší)alkylaminoskupinu, hydroxy(nižší)alkylaminoskupinu, na dusíku chráněnou hydroxy(nižší)alkylaminoskupinu, acyloxy(nižší)alkylovou skupinu, (nižší)alkoxy(nižší)alkoxy(nižší)alkylovou skupinu, di(nižší)alkylamino(nižší)alkylovou skupinu, (nižší)-

alkylthio(nižší)alkylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkoxy skupinu, (nižší)alkoxy(nižší)alkoxy skupinu, hydroxy-(nižší)alkoxy skupinu, acyl(nižší)alkylovou skupinu, hydroxy(nižší)alkylthioskupinu, di(nižší)alkylamino(nižší)alkylthioskupinu, nenasycenou pětičlennou heterocyklickou skupinu obsahující dusík, nenasycenou pětičlennou heterocyklylthioskupinu s dusíkem v kruhu nebo dusík obsahující nenasycenou pěti- nebo šestičlennou heterocyklylthio-(nižší)alkylovou skupinu, která může být substituována vhodným substituentem nebo substituenty a

R^4 představuje atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

a jejich soli.

D) Americký patentový spis č. 4 332 800, udělený 01. 06. 82 (Tsutomu Teraji a spol.), popisuje mimo jiné sloučeniny obecného vzorce



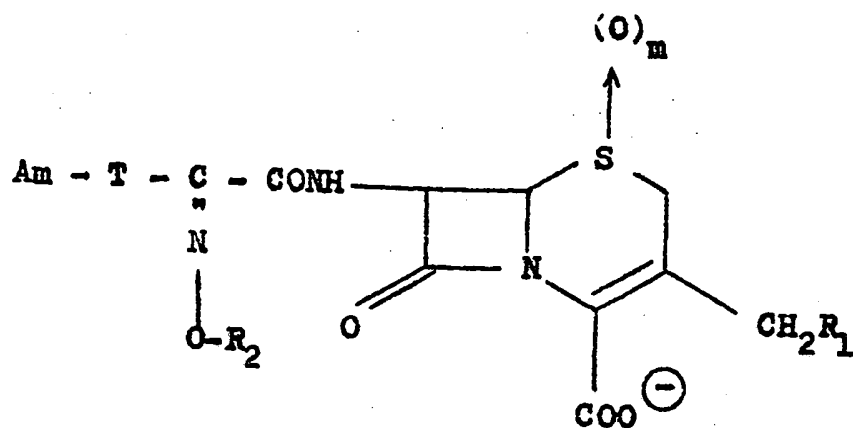
ve kterém

R^1 znamená aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu,

R^2 představuje nižší alkylovou skupinu a

X znamená atom vodíku nebo karbamoylovou skupinu.

E) V evropské přihlášce vynálezu č. 47 977, zveřejněné 24. 03. 83, jsou popsány cefemderiváty obecného vzorce



ve kterém

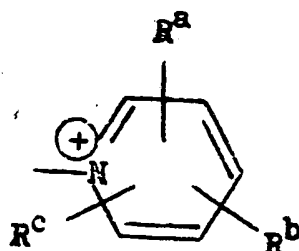
m má hodnotu 0 nebo 1,

Am představuje popřípadě substituovanou aminoskupinu,

T znamená thiadiazolylový zbytek (navázaný na další skupinu prostřednictvím dvou svých uhlíkových atomů),

R_2 znamená atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou karbamoylovou skupinu a

R_1 představuje popřípadě substituovanou thiazoliovou skupinu, popřípadě substituovanou pyrazoliovou skupinu, tri(nižší)alkylamiovou skupinu nebo pyridiniovou skupinu obecného vzorce



kde

R^a

znamená substituovanou nižší alkylovou skupinu [kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxy-skupiny, atomy halogenů, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, karboxylovou skupinu a sulfoskupinu], nižší alkenylovou nebo karboxysubstituovanou nižší alkenylovou skupinu, nižší alkylthio- nebo karboxysubstituovanou nižší alkylthioskupinu, aminoskupinu nebo monosubstituovanou aminoskupinu [kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující nižší alkylové skupiny, nižší alkanoylové skupiny a aminobenzen-sulfonylovou skupinu], di(nižší)alkylamino-skupinu, substituovanou karbamoylovou skupinu [kde substituent je vybrán ze skupiny

zahrnující nižší alkylové skupiny, hydroxy-(nižší)alkylové skupiny, nižší alkoxy skupiny, hydroxyskupinu a kyanoskupinu], di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu, thio-karbamoylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu, hydroxyskupinu, nižší alkoxy skupinu, atom halogenu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, nižší alkanoyloxy skupinu, nižší alkanoylovou skupinu, karboxylovou skupinu, sulfoskupinu, kyano skupinu, nitroskupinu nebo hydroxysulfo-(nižší)alkylovou skupinu,

R^b

představuje atom vodíku nebo karbamoylovou skupinu, nebo má stejný význam jako R^a a

R^c

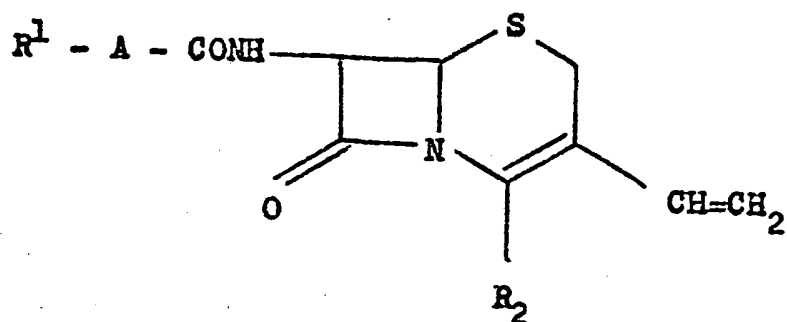
znamená atom vodíku nebo má stejný význam jako R^a ,

a jejich solí.

I když to není formálně ~~sk~~ zdůrazněno, má evropská přihláška vynálezu č. 25 017, zveřejněná 11. 03. 81, obdobný obsah.

F) V evropské přihlášce vynálezu č. 30 630, zveřejněné 24. 06, 81, jsou popsány 3-vinylcefem-

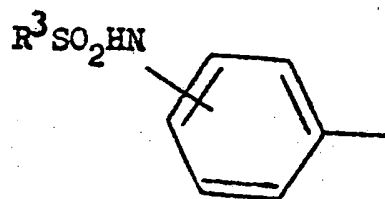
deriváty obecného vzorce



ve kterém

R^1

znamená popřípadě chráněnou aminosubstituovanou heterocyklickou skupinu, která může rovněž obsahovat halogen, nebo zbytek vzorce



kde

R^3

představuje nižší alkylovou skupinu,

R^2

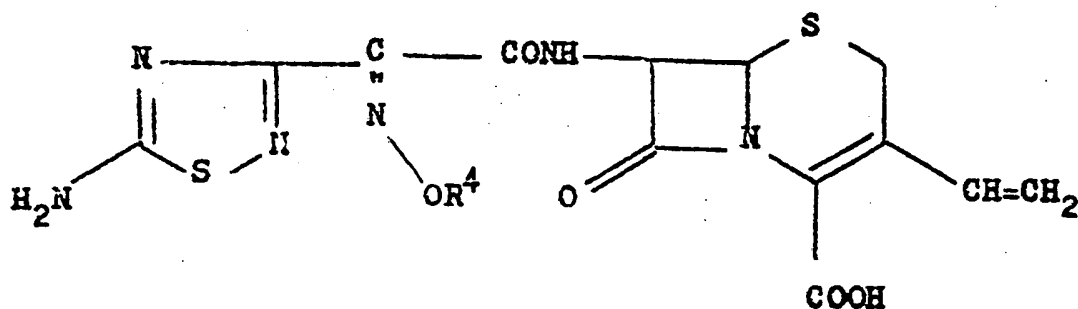
znamená karboxylovou nebo chráněnou karboxylovou skupinu a

A

značená nižší alkýlenovou skupinu, která může nést substituent vybraný ze skupiny zahrnující aminoskupinu, chráněné aminoskupiny, hydroxyskupinu, oxoskupinu a zbytky vzorce $=N \sim OR^4$, kde R^4 představuje atom vodíku, cyklo(nižší)alkenylovou skupinu, nižší alkinylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu [popřípadě substituovanou karboxylovou nebo chráněnou karboxylovou skupinou], nižší alkylovou skupinu [popřípadě substituovanou jednou nebo několika karboxyskupinami, chráněnými karboxyskupinami, aminoskupinami, chráněnými aminoskupinami, kyanoskupinami, fosfonoskupinami, chráněnými fosfonoskupinami a heterocyklickými skupinami, které samy mohou být substituovány],

a jejich soli.

Citovaná přihláška konkrétně popisuje sloučeniny obecného vzorce

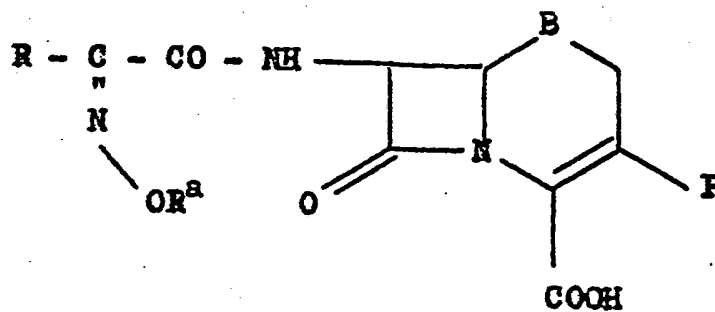


ve kterém

OR^4

znamená methoxyskupinu, karboxymethoxy-
skupinu, terc.butoxykarbonylmethoxyskupi-
nu nebo 1-terc.butoxykarbonylethoxyskupinu.

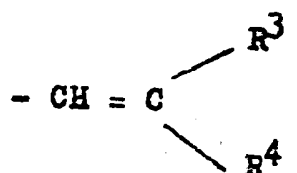
G) V britském patentovém spisu č. 1 399 086,
publikovaném 25. 06. 75, je uveden obecný popis zahr-
nující veliký počet cefalosporinů odpovídajících obec-
nému vzorci



ve kterém

- R znamená atom vodíku nebo organický zbytek,
- R^a představuje etherifikující jednovaznou organickou skupinu navázanou na atom kyslíku přes atom uhlíku,
- B znamená skupinu >S nebo $\text{>S} \rightarrow \text{O}$ a
- P představuje organickou skupinu.

Podle jednoho provedení může symbol P znamenat mimo jiné vinylovou skupinu obecného vzorce

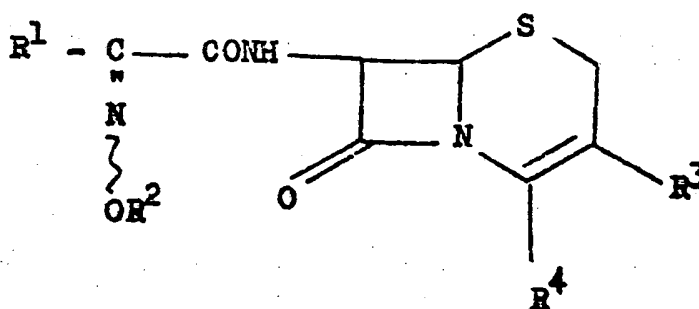


ve kterém

R³ a R⁴ nezávisle na sobě mohou znamenat atom vodíku, nitrilovou skupinu, nižší alkoxy-karbonylovou skupinu nebo substituovanou či nesubstituovanou alifatickou, cyklo-alifatickou, aralifatickou nebo aromatickou skupinu.

Nicméně však 5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yllová skupina není uváděna jako možný substituent R a není zde uvedeno ani naznačeno, že by symbol P mohl znamenat propenylovou skupinu substituovanou kvartérním amoniovým zbytkem. Obdobný obsah má i americký patentový spis č. 3 971 778 a s ním související spisy č. 4 024 133, 4 024 137, 4 064 346, 4 033 950, 4 079 178, 4 091 202, 4 092 477 a 4 093 803.

H) Evropská přihláška vynálezu č. 88 385, zveřejněná 14. 09. 83, popisuje sloučeniny obecného vzorce



ve kterém

- R^1 znamená nesubstituovanou thiadiazolylovou skupinu,
- R^2 představuje karboxy(nížší)alkylovou skupinu nebo chráněnou karboxy(nížší)alkylovou skupinu,

R^3

značená atom vodíku, atom halogenu
nebo nižší alkenylovou skupinu a

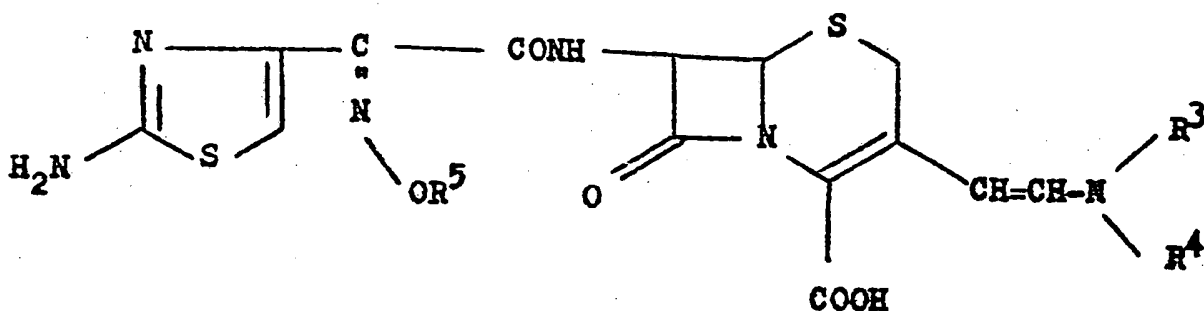
R^4

představuje karboxylovou nebo chráněnou
karboxylovou skupinu.

I když jako jeden z možných významů
symbolu R^3 je uvedena 1-propenylová skupina, jsou
v této přihlášce jako příklady uvedeny pouze ty
sloučeniny, v nichž R^3 znamená atom vodíku, atom
chloru nebo vinylovou skupinu.

I)

V americkém patentovém spisu č. 4 307 233,
uděleném 22. 12. 81 (Daniel Farge a spol.) jsou mimo
jiné popsány 3-vinylcefalosporinové deriváty obecného
vzorce



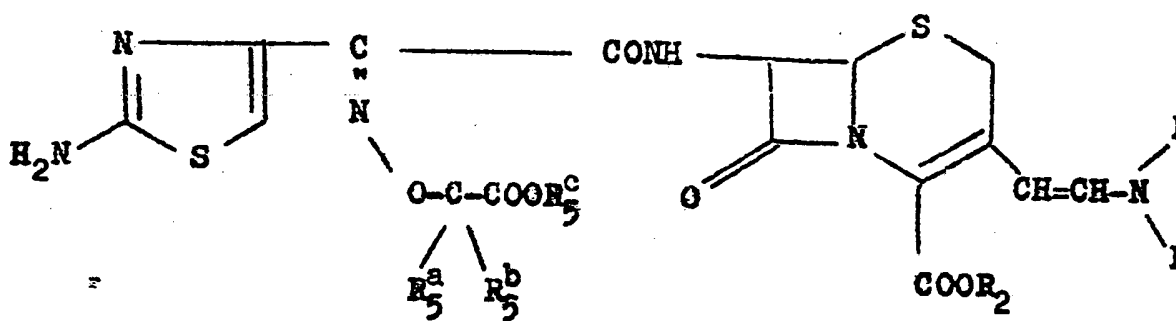
ve kterém

- R^5 znamená mimo jiné alkylovou skupinu, vinylovou skupinu, kyanmethylovou skupinu nebo chránicí skupinu, jako 2-methoxyprop-2-ylovou skupinu a
- R^3 a R^4 představují alkylové skupiny (popřípadě substituované hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou) nebo fenylové skupiny, nebo R^3 a R^4 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pěti- nebo šestičlenný nasycený heterocyklický kruh obsahující popřípadě další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, a popřípadě substituovaný alkylovou skupinou.

Tyto sloučeniny jsou užitečné jako meziprodukty pro přípravu 3-thiovinylcefalosporinových derivátů. V citovaném spisu není žádný popis ani zmínka o sloučeninách obsahujících místo 2-aminothiazol-4-ylového substituentu 5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-ylový zbytek nebo propenylový zbytek substituovaný kvarterní amoniou jako substituent v poloze 3. Zveřejněná britská přihláška vynálezu

č. 2 051 062 je analogický shora uvedenému patentovému spisu a má obdobný obsah.

J) V evropské přihlášce vynálezu č. 53 537, zveřejněné 09. 06. 82, jsou mimo jiné popsány 3-vinyl-cefalosporinové deriváty obecného vzorce



ve kterém

R_5^a a R_5^b

jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu, nebo společně tvoří alkylenovou skupinu se 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R_5^c

představuje chránicí skupinu kyseliny,

R_2

znamená chránicí skupinu kyseliny, jako esterovou skupinu a

R_3 a R_4

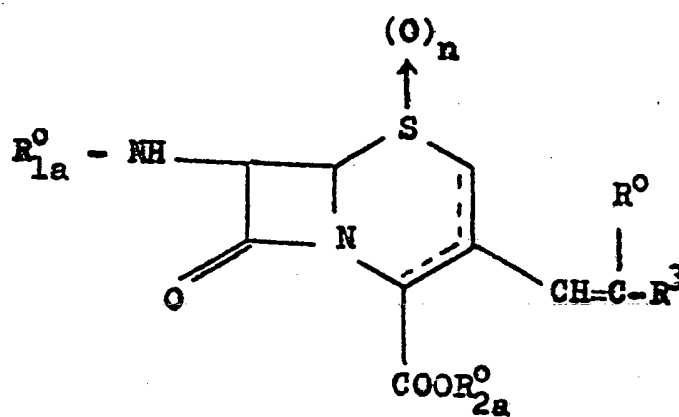
jsou buď stejné nebo rozdílné a znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu

(popřípadě substituovanou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, aminoskupinou, alkylamino- skupinou nebo dialkylaminoskupinou) nebo fenylovou skupinu, nebo R_3 a R_4 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány mohou tvořit nasycený pěti- nebo šesti- členný heterocyklický kruh obsahující popřípadě další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, a popřípadě substituovaný alkylovou skupinou.

Tyto sloučeniny jsou užitečné jako mezi- produkty pro přípravu 3-thiovinylcefalosporinových derivátů. V citované přihlášce není žádný popis ani zmínky o přítomnosti 5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl-ového zbytku namísto 2-aminothiazol-4-yl-ového substituentu, nebo o přítomnosti propenylové skupiny substituované kvarterním amoniovým zbytkem jako substituentu v poloze 3.

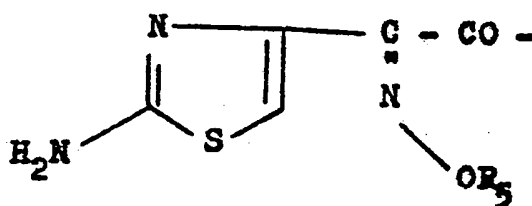
Americký patentový spis č. 4 423 214 je shora citované přihlášce vynálezu analogický a má obdobný obsah.

K) Evropská přihláška vynálezu č. 53 074, zveřejněná 02. 06. 82, obecně popisuje velký počet 3-vinylcefalosporinových derivátů obecného vzorce



ve kterém

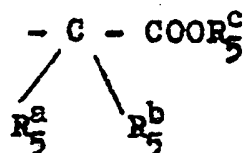
R_{1a}^0 (v jednom z několika provedení) může znamenat zbytek obecného vzorce



ve kterém

R_5 mimo jiné znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, vinylovou skupinu, kyanmethylovou skupinu, chránicí skupinu oximu, jako

skupinu tritylovou apod. nebo skupinu
vzorce



kde

R_5^a a R_5^b jsou buď stejné nebo rozdílné
a znamenají vždy atom vodíku nebo
alkylovou skupinu, nebo společně
tvoří alkylenovou skupinu se 2 či
3 atomy uhlíku a

R_5^c znamená atom vodíku nebo chránicí
skupinu kyseliny,

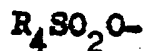
R_{2a}^o

představuje atom vodíku nebo chránicí
skupinu kyseliny, jako skupinu methoxy-
methylovou,

R^o (podle jednoho z několika provedení) znamená
methylovou skupinu substituovanou pěti-
nebo šestičlenným aromatickým heterocyk-
lickým kruhem obsahujícím jediný hetero-
atom, jako je kruh 2- nebo 3-pyridylový,
2- nebo 3-thienylový nebo 2- či 3-furylový
a

R^3

znamená zbytek vzorce

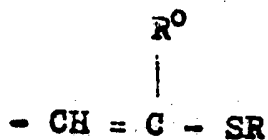


kde

R_4

znamená alkylovou, trihalogen-
methylovou nebo popřípadě sub-
stituovanou fenylovou skupinu.

O těchto sloučeninách je uváděno, že jsou
meziprodukty pro přípravu sloučenin, v nichž substi-
tuentem v poloze 3 je seskupení obecného vzorce

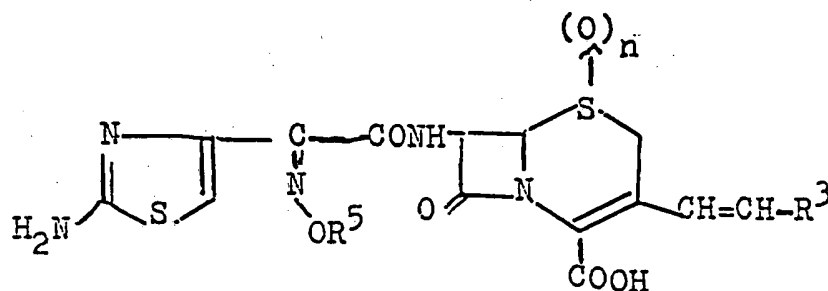


pro které je konstatována antibakteriální účinnost.

I když shora citovaná práce obsahuje
možnost, že R^O znamená methylovou skupinu substi-
tuovanou dusíkatým heterocyklickým kráhem, je jak
pro meziprodukty, tak pro finální produkty (obsahu-
jící tedy propenylevou skupinu substituovanou hete-
rocyklickým zbytkem) uváděna pouze možnost napojení

heterocyklického kruhu přes některý z uhlíkových atomů tohoto kruhu. Není zde tedy žádné zmínky o propenylové skupině substituované kvarterním aminovým zbytkem. Jako příklady pro symbol R^0 v meziproduktech i finálních produktech jsou uváděny pouze methylové skupiny. Dále pak, jak v meziproduktech tak ve finálních produktech, musí propenylová skupina obsahovat ještě druhý substituent ($-O_3SR^4$ nebo $-SR$). Není zde tedy žádný popis ani zmínka o přítomnosti 5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-ylového zbytku namísto 2-amino-thiazol-4-ylového substituentu.

L) Evropská přihláška vynálezu č. 53 538, zveřejněná 09. 06. 82, popisuje mimo jiné intermedičární 3-vinylcefalosporiny obecného vzorce



kde

n znamená 0 nebo 1

R⁵ znamená vodík, skupinu alkylovou, vinylovou, kyanmethylovou nebo chránicí oximovou, a

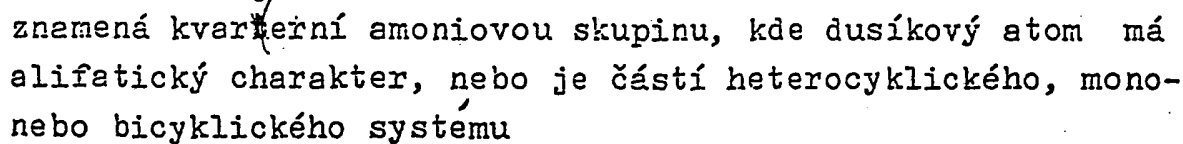
R³ znamená halogen.

V citované práci není obsažen žádný popis aniž zmínka o přítomnosti 5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-ylového zbytku místo 2-aminothiazol-4-ylového substituentu^u a o přítomnosti 3-halogen-1-propen-1-ylového substituentu^u v poloze -3-.

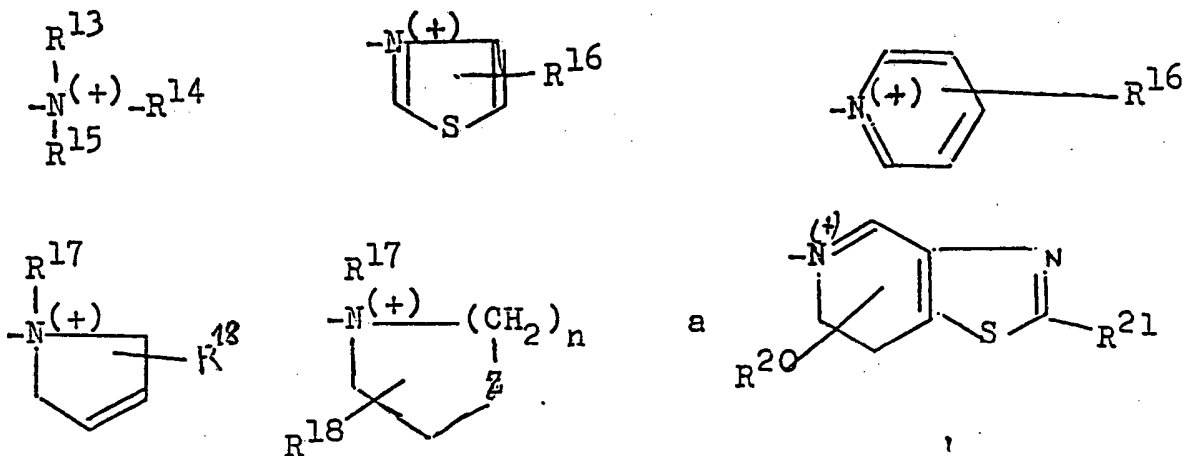
Podstata vynálezu

Vynález ^{se} týká nových cefalosporinových derivátů, které jsou účinnými antibakteriálními činidly, konkrétně pak sloučenin obecného vzorce I

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNERI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika



a v tom případě znamená skupinu



kde R¹³, R¹⁴ a R¹⁵ ve významech shodných či různých znamenají nižší alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, nižší alkenylovou či nižší aminoalkylovou skupinu vždy s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, to za omezení, že aminoskupinu nemůže být na α-uhlíkovém atomu, nebo nižší hydroxyalkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, to za omezení, že hydroxylová skupina nemůže být na α-uhlíkovém atomu, nižší R¹⁶ znamená vodík, nižší alkylovou či alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu ve všech případech s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu či nižší dialkylaminoskupinu vždy s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, formylaminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupinu karboxylovou, hydroxylovou, nižší alkoxyalkylovou či nižší karboxyalkylthioskupinu, nižší hydroxyalkylovou skupinu, nižší halogenovanou alkylovou skupinu, nižší aminoalkylovou skupinu, nižší alkoxy-nižší alkylovou skupinu vždy s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupinu karbamoylovou nebo nižší N-alkylkarbamoylovou s jedním až čtyřmi atomy uhlíku nebo znamená R¹⁶ dvojvaznou alkylenovou skupinu se třemi až pěti atomy uhlíku, R¹⁷ znamená nižší alkylovou či nižší alkoxyalkylovou skupinu vždy s alkylovými zbytky nižšími, nižší halogenalkylovou skupinu ve všech případech s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

dále skupinu allylovou, nižší hydroxyalkylovou s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, v tom případě za omezení, že hydroxylová skupina není na α -uhlíkovém atomu, nižší aminoalkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, to za omezení, že aminoskupina není na α -uhlíkovém atomu nebo nižší fenylalkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku v alkylovém zbytku,

R^{18} znamená vodík, nižší alkylovou či nižší alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu s oběma alkylovými zbytky nižšími, nižší alkylthioskupinu, kde všechny nižší alkylové skupiny obsahují jeden až čtyři atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu nebo nižší dialkylaminoskupinu vždy s alkylovými zbytky s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupinu karboxylovou nebo hydroxylovou, dále nižší karboxyalkylovou, nižší hydroxyalkylovou, nižší aminoalkylovou vždy s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, formylaminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, karbamoylovou či nižší alkylkarbamoylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

n znamená 1 až 3

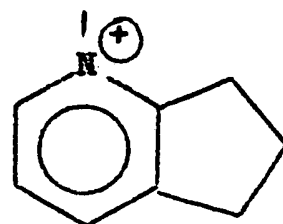
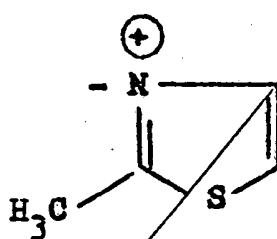
Z znamená methylenovou skupinu nebo - pokud n znamená 2 - znamená Z také síru, kyslík nebo skupinu $-N-R^{19}$, kde R^{19} znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, a

R^{20} i R^{21} s významy totožnými či různými znamenají vodík, nižší alkylovou, nižší alkoxylovou, nižší alkylthioskupinu vždy s alkylovým zbytkem s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu či nižší dialkylaminoskupinu vždy s alkylovými zbytky s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupinu karboxylovou, hydroxylovou, nižší hydroxyalkylovou, nižší aminoalkylovou, nižší alkoxyalkylovou, nižší karboxyalkylovou, nižší karboxyalkylaminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu, nižší karboxyalkylaminoskupinu, skupinu karbamoylovou nebo nižší N-alkylkarbamoylovou, kde ve vše případech zmíněný alkylový zbytek obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku, jakož i jejich nejedovaté, farmaceuticky přijatelné adiční soli, solváty, hydráty, nebo odpovídající fyziologicky hydrolyzovatelné estery typu substituovaných 2, karboxyprop-2-ylesterů.

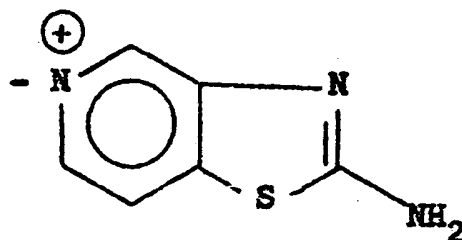
kde

alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

zbytek vzorce



nebo



a jejich netoxických, farmaceuticky upotřebitelných solí a fyziologicky hydrolyzovatelných esterů.

Do rozsahu vynálezu rovněž spadají solváty (včetně hydrátů) sloučenin obecného vzorce I, jakož i tautomerní formy sloučenin obecného vzorce I, například 2-iminothiazolin-4-yllová forma nebo 2-aminothiazol-4-yllová forma.

Předmětem vynálezu je níže popsany způsob výroby těchto látek.

Jak vyplývá ze strukturního vzorce, mají sloučeniny obecného vzorce I pokud jde o alkoxyimino-skupinu konfiguraci "syn" nebo "Z". Protože tyto sloučeniny vykazují geometrickou isomerii, může být přítomno i určité množství "anti" isomeru. Vynález zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I obsahující alespoň 90 % "syn" isomeru. S výhodou jsou sloučeninami obecného vzorce I "syn" isomery prakticky prosté odpovídajících "anti" isomerů.

Kromě geometrických isomerů, které mohou existovat na alkoxyiminoskupině, mohou sloučeniny obecného vzorce I (a meziprodukty níže uvedených obecných vzorců VIII a IX) rovněž tvořit geometrické isomery (cis a trans) na dvojné vazbě propenylové skupiny. Do rozsahu vynálezu spadají jak cis ("Z") tak trans ("E") isomery výše zmíněných sloučenin.

Netoxické farmaceuticky up^cřebitelné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují soli s minerálními kyselinami, jako s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou a sírovou, nebo s organickými karboxylovými kyselinami či sulfonový-

mi kyselinami, jako s kyselinou octovou, trifluor-
octovou, citronovou, mravenčí, maleinovou, šťavelovou,
jantarovou, benzoovou, vinnou, fumarovou, mandlovou,
askorbovou, jablečnou, methansulfonovou, benzensul-
fonovou, p-toluensulfonovou a s jinými kyselinami,
jejichž používání v oblasti chemie penicilinů a ce-
falosporinů je známé. Tyto adiční soli s kyselinami
se připravují obvyklými technikami.

Fyziologicky hydrolyzovatelné estery
sloučenin obecného vzorce I jsou vybrány ze skupiny
zahrnující indanyl-, ftalidyl-, methoxymethyl-, ace-
toxymethyl-, pivaloyloxymethyl-, glycyloxymethyl-,
fenylglycyloxymethyl- a 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol n-
-4-ylmethylestery, a popřípadě i jiné fyziologicky
hydrolyzovatelné estery, které jsou v oblasti chemie
penicilinů a cefalosporinů známé a používané. Tyto
estery se připravují obvyklými technikami známými v
daném oboru.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém
 R^1 znamená atom vodíku, vykazují vysokou antibakte-
riální účinnost proti různým gram pozitivním a gram-
negativním bakteriím a jsou použitelné k léčbě bak-
teriálních infekcí živočichů, včetně člověka.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno upravovat pro parenterální podání obvyklým způsobem za použití známých farmaceutických nosných a pomocných látek, a mohou být ve formě jednotkových dávek nebo v zásobnicích obsahujících několikanásobnou dávku. Farmaceutické prostředky mohou mít formu roztoků, suspenzí či emulzí v olejových nebo vodných nosných prostředích a mohou obsahovat běžné dispergátory, suspenzační činidla nebo stabilizátory. Popisované prostředky mohou být rovněž ve formě suchého prášku určeného předpoužitím k rekonstituci, například za pomoci sterilní apyrogenní vody. Sloučeniny obecného vzorce I lze rovněž upravovat na čípky za použití běžných čípkových základů, jako je kakaové máslo nebo jiné glyceridy. Je-li to žádoucí, lze sloučeniny podle vynálezu aplikovat v kombinaci s jinými antibiotiky, jako s jinými peniciliny nebo cefalosporiny.

Prostředky ve formě jednotkových dávek s výhodou obsahují zhruba 50 až 1500 mg účinné látky obecného vzorce I. Dávkování sloučenin obecného vzorce I závisí na takových faktorech, jako jsou hmotnost a věk pacienta, jakož i charakter a závažnost onemocnění, a stanoví jej ošetřující lékař.

Dávkování při léčbě dospělých pacientů v humánní medicíně se obvykle pohybuje v rozmezí zhruba od 500 do 5000 mg/den, a to v závislosti na četnosti aplikace a na způsobu podávání. Při intramuskulární nebo intravenosní aplikaci dospělým pacientům v humánní medicíně normálně postačuje aplikace celkové denní dávky v rozmezí zhruba od 750 do 3000 mg, kterážto celková dávka se podává v několika dílčích dávkách. V případě infekcí způsobovaných organismy rodu *Pseudomonas* může být zapotřebí aplikovat vyšší dávky některých sloučenin.

Nejvýhodnějšími sloučeninami podle vynálezu jsou:

- 1) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(trimethylamonio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 2 a) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 3) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-pyridinio-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,

- 4) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-aminopyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 5) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-formylaminopyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 6) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-aminomethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 7) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 8) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 9) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2-methylthiazolio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 10) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2-amino-5-thiazolo[4,5-c]-pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,

- 11) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxy-iminoacetamido]-3-[3-(4-hydroxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 12) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxy-iminoacetamido]-3-[3-(3-hydroxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 13) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxy-iminoacetamido]-3-[3-(4-/N-methylkarbamoyl/pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 14) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxy-iminoacetamido]-3-[3-(2,3-própylenpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 15) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 16) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyklopropyloxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 17) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,

- 18) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 19) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karboxypyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 20) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karboxypyridinio)-2-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát,
- 21) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-karboxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát a
- 22) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karboxymethylthiopyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát.

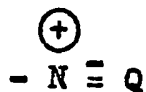
K označování různých reakčních složek, mezi-
produktů a finálních produktů se užívá následující
cí číslovací systém:

(Římské číslo) - (arabské číslo) (velké písmeno)
(je-li vhodné) (je-li vhodné)

Římské číslo označuje, zda sloučeninou je finální produkt (I) nebo meziproduct či jiná reakční složka (ostatní římská čísla). Arabská čísla a velká písmena se nepoužívají v těch případech, kdy se míní celá skupina sloučenin spadajících do rozsahu příslušného obecného vzorce.

Arabskými čísly se označují konkrétní významy substituentu R^2 . Pokud určitý zbytek ve významu symbolu R^2 obsahuje karboxylovou skupinu chráněnou běžnou chránicí skupinou karboxylové funkce, označuje tuto skutečnost apostrof (') za příslušným arabským číslem. Pokud karboxylová skupina chráněna není, apostrof se nepoužije. Apostrof se rovněž používá v případě generického symbolu R^2 (tj. $R^{2'}$) v případě, že se genericky jedná o zbytek R^2 obsahující chráněnou karboxylovou skupinu.

Velké písmeno na konci čísla sloučeniny označuje konkrétní význam kvarterní amoniové skupiny



V následujících přehledech jsou uvedeny arabská čísla a velká písmena označující některé výhodné skupiny ve významu symbolu R^2 a kvarterní amoniové skupiny.

<u>arabské číslo</u>		<u>R^2</u>
1	=	methyl
2	=	ethyl
3	=	allyl
4	=	propargyl
5	=	cyklopentyl

<u>písmeno</u>		<u>$\oplus$ -N = Q</u>
A	=	1-methylpyrrolidinio
B	=	pyridinio
C	=	2-amino-5-thiazolo[4,5- pyridinio
D	=	trimethylamonio
E	=	3-aminopyridinio
F	=	3-formylaminopyridinio
G	=	3-karbamoylpyridinio
H	=	4-karbamoylpyridinio

písmeno	$\oplus$ $-N \equiv Q$	
I	=	3-aminomethylpyridinio
J	=	2-methylthiazolio
K	=	3-hydroxymethylpyridinio
L	=	4-hydroxymethylpyridinio
M	=	4-(N-methylkarbamoyl)pyridinio
N	=	4-karboxypyridinio
O	=	2,3-propylenpyridinio
P	=	3-karboxymethylpyridinio
Q	=	4-karboxymethylthiopyridinio

Při prvním hodnocení sloučenin podle vynálezu se stanovují hodnoty minimálních inhibičních koncentrací (MIC) zjišťované pro testované sloučeniny za použití zřetěvací řady (dvojnásobné ředění) na Mueller-Hintonově agaru proti 32 kmenům mikroorganismů rozdělených do 6 skupin. Geometrické průměry hodnot MIC zjištěných při těchto testech jsou uvedeny v následující tabulce 1.

T a b u l k a 1

slouče- nina číslo	konfigurace na dvojné vazbě	geometrický průměr hodnot MIG (ug/ml)					
		(G+)-Ia (5)	(G+)-Ib (5)	(G-)-Ia (5)	(G-)-Ib (5)	(G-)-II (5)	(G-)-III (7)
I-1A	E/Z=1/1	0,26	0,70	0,05	0,15	0,23	2,4
I-1A	E/Z=7/1	0,13	0,35	0,029	0,05	0,17	1,4
I-1B	E	0,20	0,40	0,016	0,044	0,11	1,6
I-1B	E/Z=1/4	0,35	0,80	0,05	0,11	0,35	3,5
I-1C	E	0,10	0,20	0,0071	0,033	0,087	3,8
I-1D	E/Z=1/1	0,61	1,4	0,10	0,26	0,46	2,4
I-1D	E/Z=10/1	0,30	0,53	0,05	0,076	0,26	1,3
I-1E	E	0,20	0,40	0,0094	0,029	0,10	1,4
I-1F	E	0,15	0,40	0,0094	0,033	0,099	1,2
I-1G	E	0,20	0,35	0,0094	0,033	0,10	1,4
I-1H	E	0,20	0,40	0,013	0,043	0,10	0,97
I-1I	E	0,80	1,6	0,10	0,20	0,69	3,1
I-1J	E	0,17	0,35	0,025	0,076	0,15	1,6

slouč- nina číslo	konfigurace na dvojné vasbě	geometrický průměr hodnot MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
		(G+)-Ia (5)	(G+)-Ib (5)	(G-)-Ia (5)	(G-)-Ib (5)	(G-)-II (5)	(G-)-III (7)
I-1K	E	0,35	0,80	0,029	0,044	0,20	3,5
I-1L	E	0,26	0,61	0,029	0,088	0,15	2,6
I-1M	E	0,35	0,70	0,029	0,10	0,17	2,3
I-1N	E/Z=7/1	1,2	1,6	0,013	0,066	0,30	5,7
I-1O	E	0,17	0,35	0,029	0,033	0,11	14
I-2H	E	0,20	0,40	0,014	0,057	0,15	1,4
I-2N	E	1,2	2,1	0,016	0,11	0,35	4,7
I-2N	Z	1,4	3,1	0,044	0,15	0,69	10
I-3H	E	0,23	0,40	0,057	0,10	0,52	1,9
I-4H	E	0,26	0,46	0,066	0,11	0,60	2,6
I-5H	E	0,13	0,40	0,20	0,46	2,1	4,2
I-1P	E	0,8	1,6	0,013	0,087	0,34	14
I-1Q	E	0,7	0,92	0,0095	0,044	0,23	14

Legenda:

označení pokusných organismů:

- (G+)-Ia : na penicilin citlivý *S. aureus* (5 kmenů)
(G+)-Ib : na penicilin resistantní *S. aureus* (5 kmen)
(G-)-Ia : na cefalothin citlivý *E. coli* (2 kmeny)
 Kl. pneumoniae (1 kmen) a
 Pr. mirabilis (2 kmeny)
(G-)-Ib : na cefalothin resistantní *E. coli* (3 kmeny)
 a *Kl. pneumoniae* (2 kmeny)
(G-)-II : *M. morganii* (1 kmen),
 Ent. Gloacae (2 kmeny)
 a *Ser. marcescens* (2 kmeny)
(G-)-III : *Ps. aeruginosa* (7 kmenů)

V následující tabulce 2 jsou uvedeny
protektivní dávky PD_{50} (myš) pro řadu sloučenin
obecného vzorce I testovaných proti vybraným mikro-
organismům. V tabulce 3 pak jsou uvedeny Hladiny
různých sloučenin obecného vzorce I v krvi myši,
jímž byly testované látky intramuskulárně apliko-
vány v dávkách 20 mg/kg.

T a b u l k a 2

slouče- nina č.	PD ₅₀ (mg/kg)		
	S. aureus Smith	E. coli Juhl	P. aeruginosa A9843A
I-1B	0,44	0,028	7,7
I-1B	0,65	0,072	NT
I-1C	0,22	0,013	NT
I-1G	0,96	0,021	5,92
I-1H	0,39	0,015	3,9
I-1J	0,35	0,029	NT
I-1K	0,53	NT	NT
I-1M	0,96	NT	NT
I-1N	2,0	NT	NT
I-1O	0,26	0,17	NT
I-2N	5,0	NT	NT

Legenda:

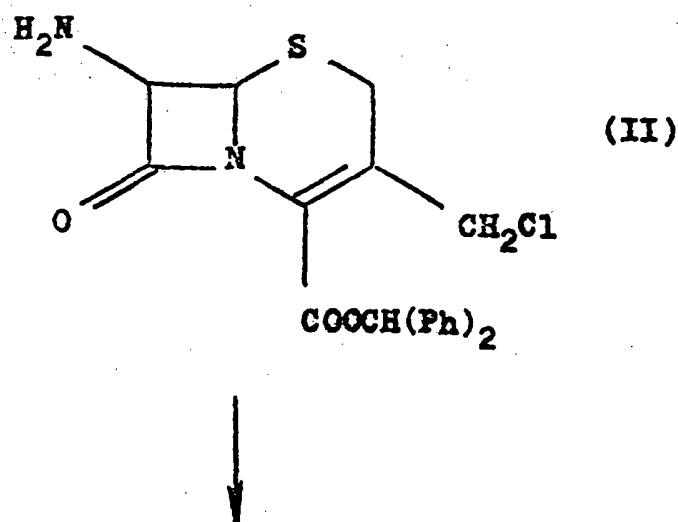
NT = netestováno

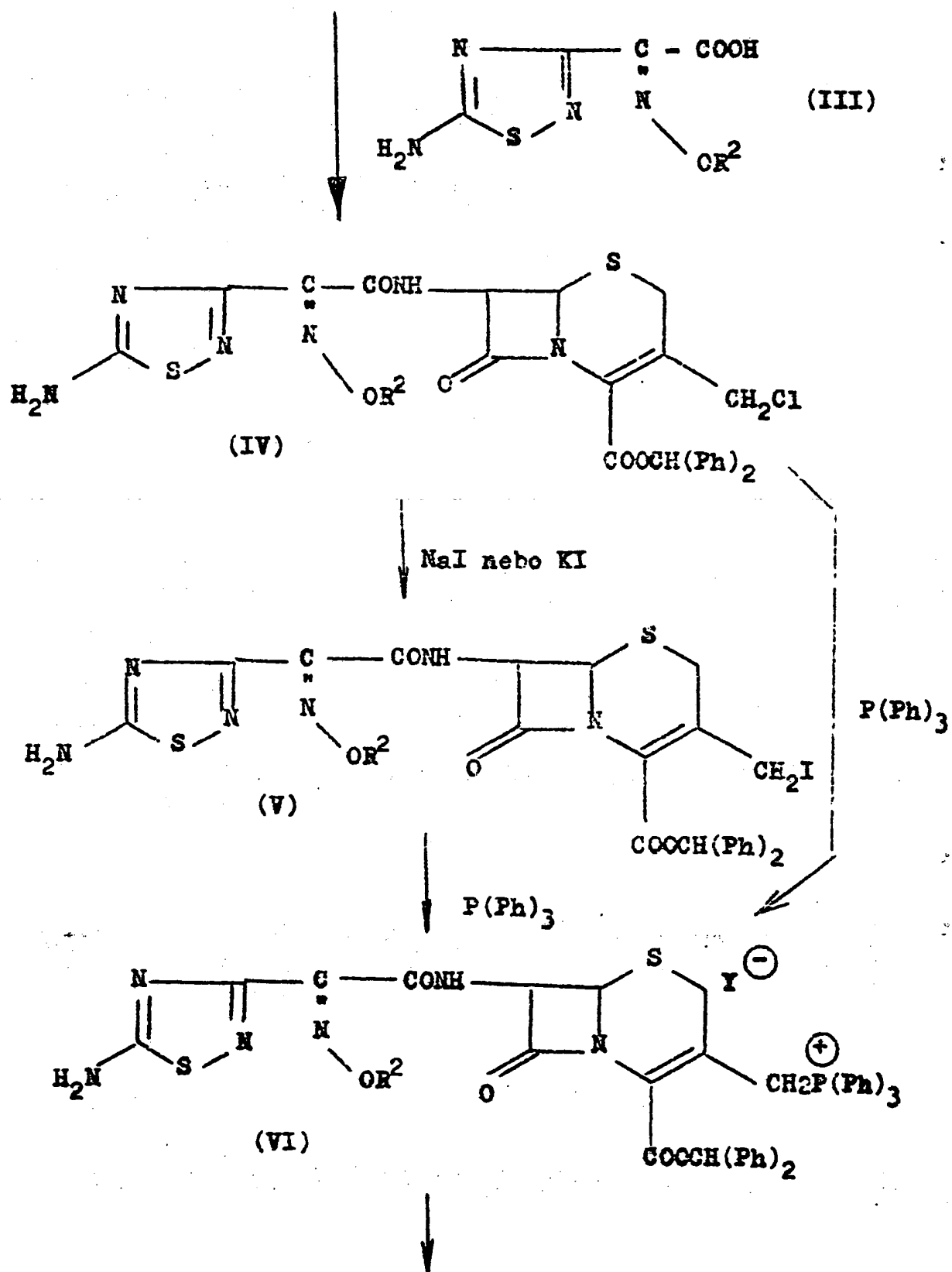
T a b u l k a 3

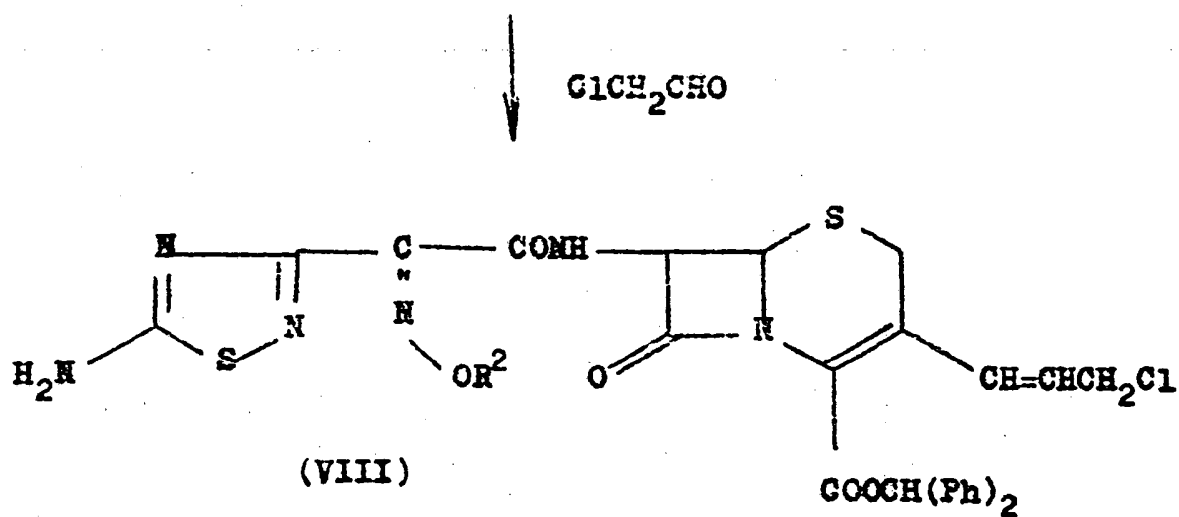
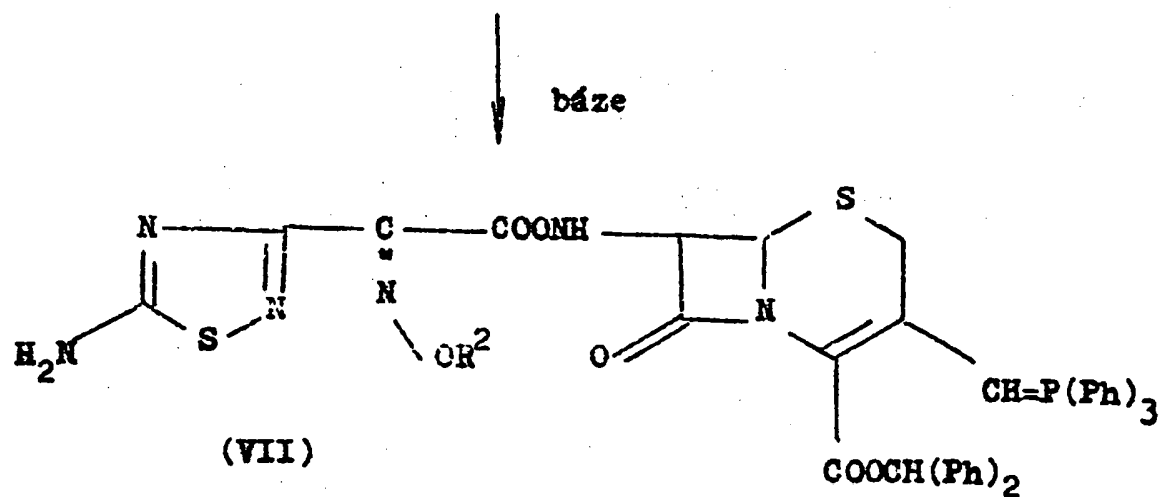
slouče- nina č.	C _{max} (,ug/ml)	T _{1/2} (min)	AUC (,ug h/ml)
I-1B	17	21	11
I-1C	21	32	18
I-1D	20	19	11
I-1H	23	16	14
I-1J	19	16	9,7
I-1K	24	14	14
I-1M	20	23	14
I-1N	24	19	18
I-1O	28	32	17
I-2N	22	20	12
I-3H	19	47	25
I-4H	27	22	16
I-5H	22	32	18

Celkový přehled postupů vedoucích k výrobě sloučenin obecného vzorce I je uveden v následujících reakčních schématech 1a a 1b. Další celkový postup sloužící k výrobě sloučenin obecného vzorce I je popsán v našem souvisejícím československém patentovém spisu č. (55 670/Nn). V následujících schématech se symbolem Ph označuje fenyllová skupina^a. Seskupení $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ tedy představuje benzhydrylovou skupinu, která je výhodnou chránicí skupinou karboxylové funkce. Pokud zbytek ve významu symbolu R^2 obsahuje karboxylovou skupinu, je žádoucí chránit tuto karboxylovou skupinu běžnou chránicí skupinou karboxylové funkce, jako terc.butylovou skupinou. Symbol Y představuje chlor, brom nebo jod.

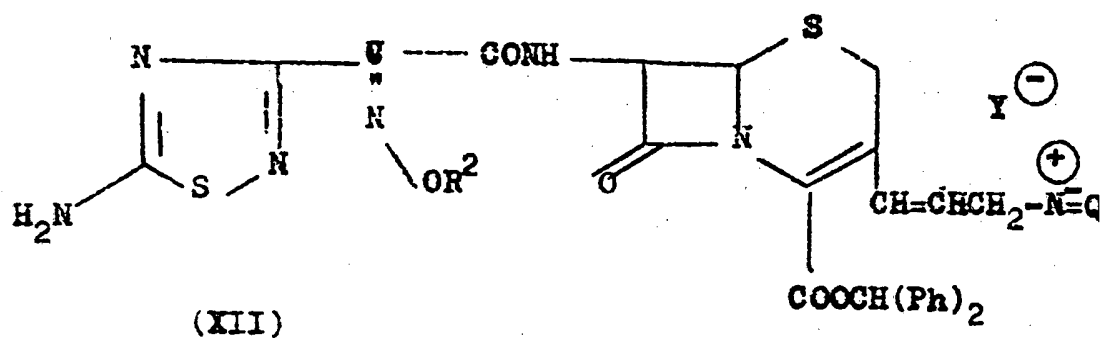
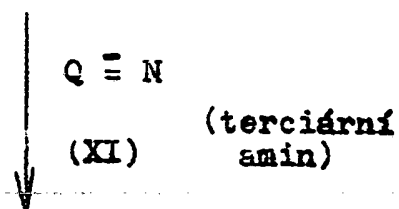
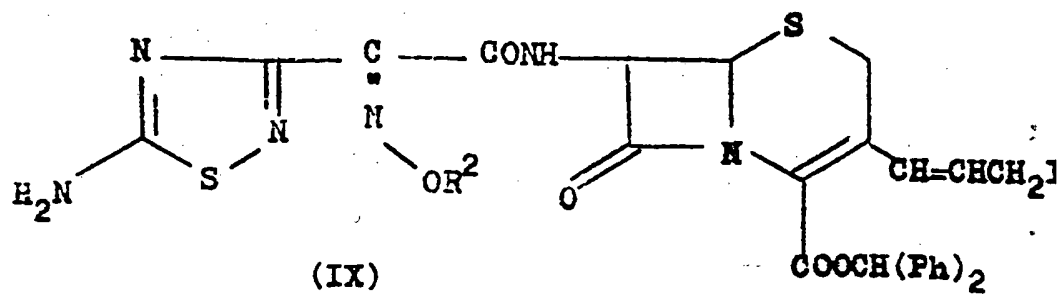
S c h é m a 1a



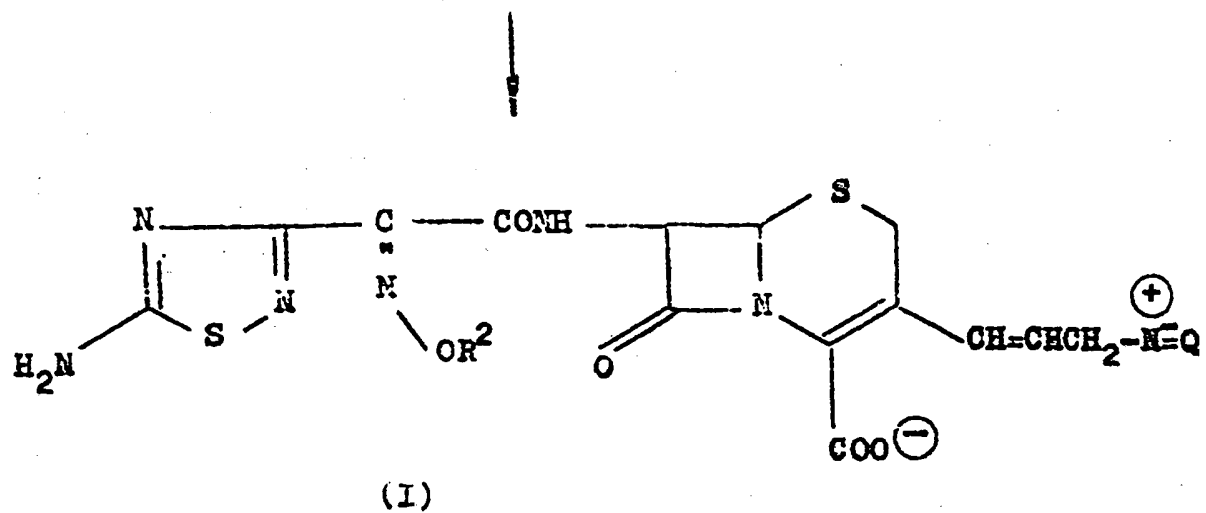




↓ NaI nebo KI

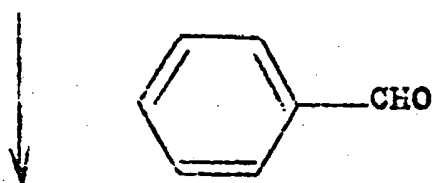


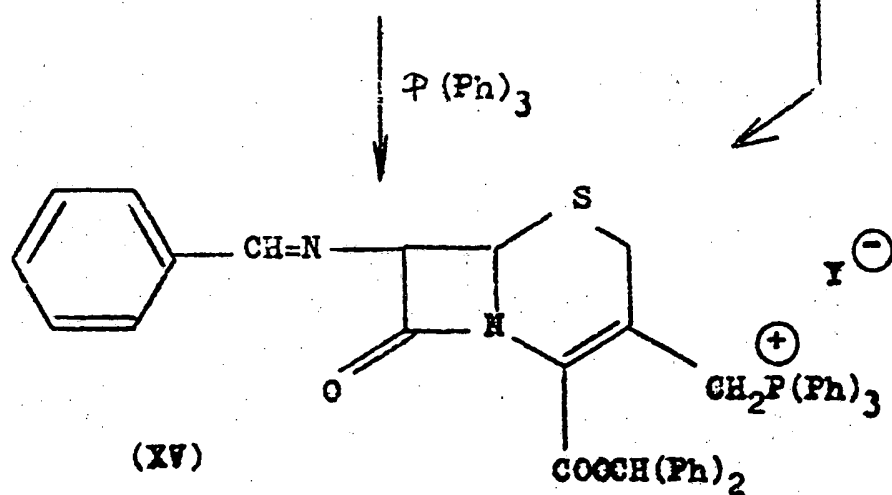
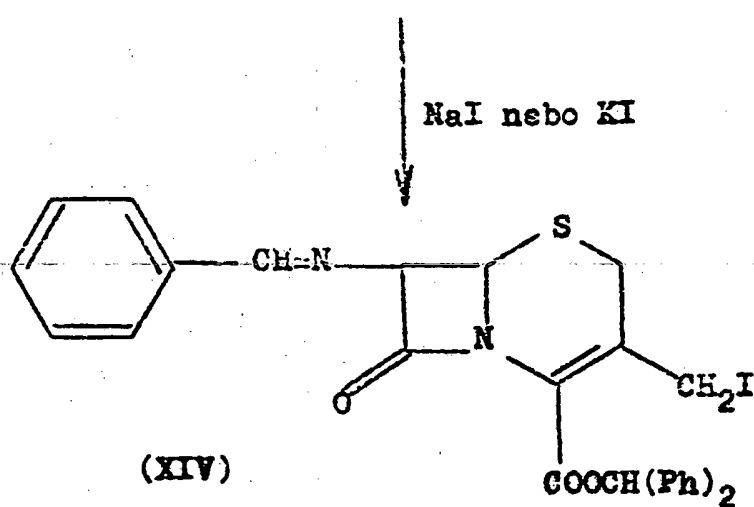
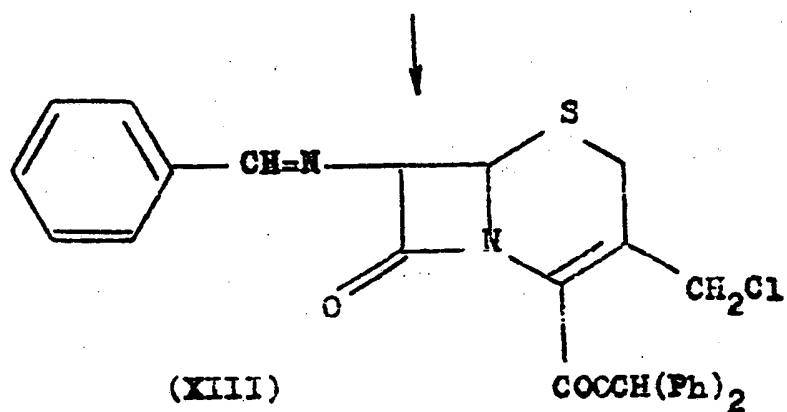
odstranění
 chránicí
 skupiny



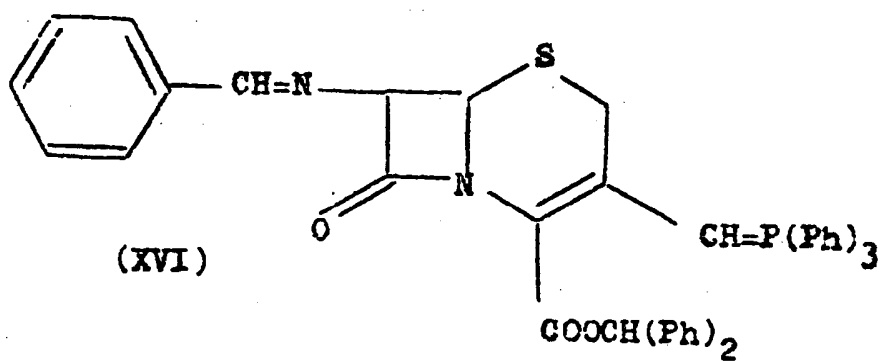
S c h é m a 1b

(II)

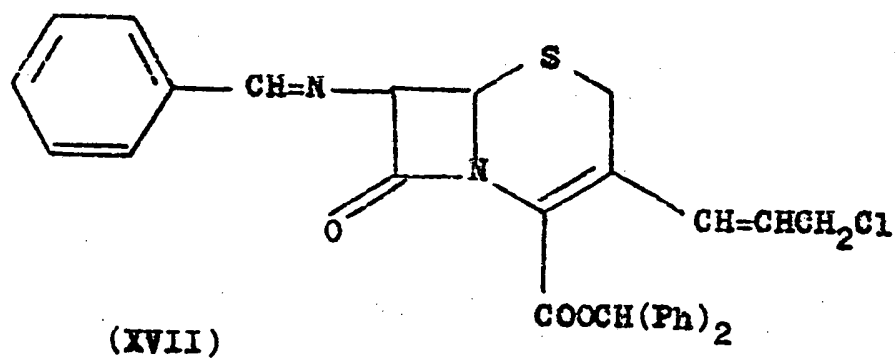




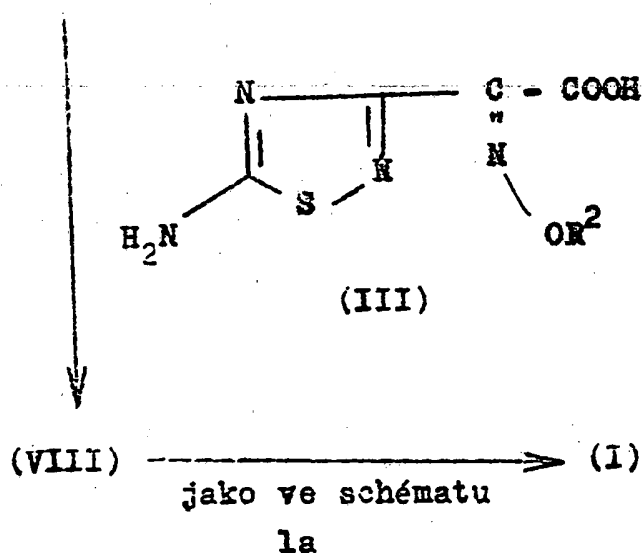
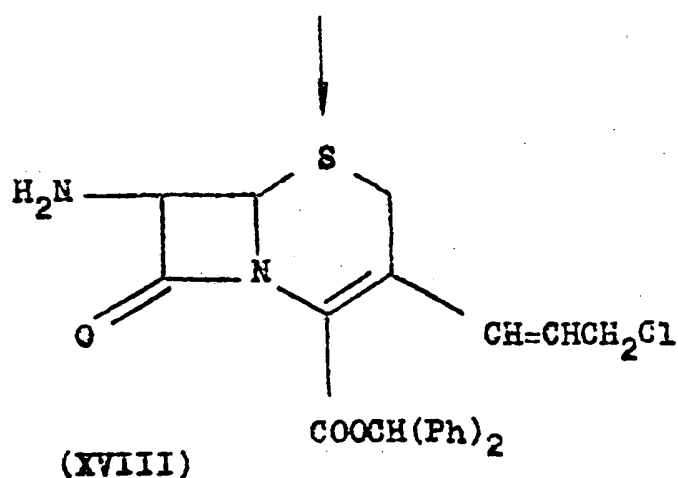
↓ báze



ClCH_2CHO



Girardovo činidlo T
nebo HCl



Reakční schéma 1b je obměnou reakčního schématu 1a v tom smyslu, že 7-aminoskupina ve výchozím materiálu obecného vzorce II je chráněna jako Schiffova báze v průběhu většiny reakčních stupňů a žádaný zbytek kyseliny do postranního řetězce v poloze 7 se zavádí až v podřejším reakčním stupni. Jinak je obecný postup analogický.

V reakčních schématech Ia a Ib je jako výhodná chránicí skupina karboxylové funkce uvedena benzhydrylová skupina, je však pochopitelné, že je možno používat i jiné chránicí skupiny karboxylové funkce, jak jsou v daném oboru známy. Acylující kyselinu obecného vzorce III je možno použít ve formě derivátu, jako halogenidu kyseliny, aktivovaného esteru, smíšeného anhydridu apod. Všechny tyto deriváty jsou v daném oboru známy. Přednost se dává použití této kyseliny ve formě chloridu kyseliny. Aminoskupina v acylující kyselině obecného vzorce III může být rovněž chráněna pomocí libovolné běžné chránicí skupiny aminové funkce, například N-tritylové skupiny, N-formylové skupiny apod.

Bází používanou k přeměně fosfoniumjodidu obecného vzorce VI nebo XV na fosforylid obecného vzorce VII nebo XVI může být hydroxid sodný, uhličitán sodný, iontoměníč IRA-410 (OH^-), iontoměníč IRA ($\text{CO}_3^{=}$) apod., nebo jejich směs. Jako chloracetaldehyd užívaný k přeměně fosforylidu obecného vzorce VII na 3-chlorpropenyl-3-cefenderivát obecného vzorce VIII (nebo sloučeniny obecného vzorce XVI na sloučeninu obecného vzorce XVII) je možno použít komerční 40 až 50% vodný roztok, destilovaný roztok (například 70%) nebo bezvodý aldehyd.

Bylo zjištěno, že ve sloučenině obecného vzorce VIII, připravené ze sloučeniny obecného vzorce VII (schéma 1a) je obvykle poměr isomerů Z : E na propenylové dvojně vazbě cca 2 : 1. Sloučeninou obecného vzorce VIII, připravenou ze sloučeniny obecného vzorce XVIII (schéma 1b) je naproti tomu obvykle téměř výlučně Z-isomer. Tento rozdíl nemusí spočívat v použití téhož postupu, ale v podmínkách užívaných při Wittigově reakci (VII $\rightarrow$ VIII nebo XVI $\rightarrow$ XVII). Bylo rovněž zjištěno, že použití příslušného silylového reakčního činidla, jako N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu při Wittigově reakci (VII $\rightarrow$ VIII ve schématu 1a a XVI $\rightarrow$ XVII ve schématu 1b) vede k zlepšení výtěžků a čistoty sloučenin obecného vzorce VIII a XVII. Tato reakce se s výhodou provádí za použití dvou až pěti ekvivalentů silylového reakčního činidla. Nechá-li se chlorpropenyl-cefemderivát obecného vzorce VIII reagovat s jodidem sodným v acetonu za vzniku jodpropenyl-cefemderivátu obecného vzorce IX, dochází během této jodace k isomerizaci na dvojně vazbě propenylové skupiny ^Z uspořádání Z na uspořádání E. Při krátké reakční době se ve značné míře uchová konfigurace základní sloučeniny obecného vzorce VIII, zatímco při dlouhé reakční době se získává převážně E-isomer.

sloučeniny obecného vzorce IX. Prováděním reakce zbytečně dlouhou dobu při vysoké teplotě se však snižuje čistota sloučeniny obecného vzorce IX. Bylo zjištěno, že sloučenina obecného vzorce IX se získá v dobrém výtěžku a čistém stavu pracuje-li se při teplotě 25 °C zhruba 10 minut a při teplotě 5 °C 2 hodiny.

Ze sloučeniny obecného vzorce XII se normálně odstraňuje chránicí skupina bez čištění. Finální produkt obecného vzorce I se čistí sloupčovou chromatografií na reversní fázi za použití skleněné kolony s náplní PrepPAK-500(C₁₈) (Waters' Associates)

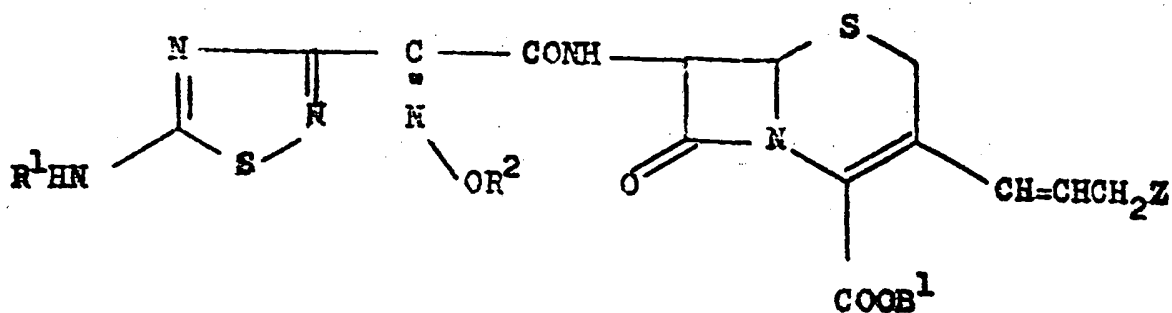
Acylující kyseliny obecného vzorce III jsou buď známe nebo je lze snadno připravit již publikovanými postupy. Evropský patentový spis č. 7 470, publikovaný 12. 10. 83 (příhláška zveřejněna 06 02 80) popisuje příklady přípravy sloučenin odpovídajících obecnému vzorci III, v němž R² znamená methylovou, ethylovou, propylovou nebo isopropylovou skupinu. Americký patentový spis č. 4 390 534, citovaný výše v popisu docavadního stavu techniky, uvádí příklady přípravy široké palety sloučenin obecného vzorce III, v němž R² znamená například cyklopentylovou skupinu,

2-cyklopenten-1-ylovou skupinu, allylovou skupinu, 2-propinylovou skupinu, 1-terc.butyloxykarbonyl-1-methylethylovou skupinu, 1-terc.butyloxykarbonyl-1-cyklopentylovou skupinu, 1-ethoxykarbonyl-1-methylethylovou skupinu, terc.butyloxykarbonyl-methylovou skupinu, 1-terc.butyloxykarbonyl-2-methylpropylovou skupinu, tritylovou skupinu apod.

Sloučenina shora uvedeného vzorce II (7-amino-3-chlormethyl-3-cefem-4-karboxylát), používaná jako výchozí materiál, je známá.

Terciární aminy obecného vzorce XI, používané při přípravě kvarterních amoniových sloučenin podle vynálezu, jsou buď známé nebo jejich příprava nebude odborníkům činit potíží. Četné z těchto aminů jsou komerčně dostupné.

Vlastním předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby shora definovaných sloučenin obecného vzorce I a jejich toxických, farmaceuticky upotřebitelných solí a fyziologicky hydrolyzovatelných esterů, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce

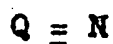


ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

B^1 představuje běžnou chránicí skupinu karboxylové funkce a

Z představuje atom chloru, bromu nebo jodu, nechá reagovat s terciárním aminem obecného vzorce



odpovídajícím shora definovanému kationtu $Q \equiv N^+$, z produktu se popřípadě odstraní přítomné chránicí skupiny a výsledná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na svoji netoxickou, farmaceuticky upotřebitelnou sůl nebo shora definovaný fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

Shora zmíněná reakce se provádí v nevodném organickém rozpouštědle, jako v dimethylsulfoxidu, hexamethylfosforamidu, methylenchloridu, chloroformu, ethyletheru, hexanu, ethylacetátu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu apod., nebo ve směsích těchto rozpouštědel. Reakce se obvykle provádí při teplotě pohybující se zhruba od -10°C do $+50^{\circ}\text{C}$, přičemž normálně se dává přednost práci při teplotě místnosti.

Při kvarternizační reakci je třeba na každý mol výchozí sloučeniny použít alespoň 1 mol terciárního aminu obecného vzorce $\text{Q}=\text{N}$, přičemž normálně se s výhodou používá zhruba 25% až 100% nadbytek tohoto terciárního aminu.

Chránicími skupinami karboxylové funkce, vhodnými pro použití jako zbytky B^1 ve shora uvedených reakcích, jsou skupiny známe v daném oboru a náležejí k nim aralkylové skupiny, jako skupina benzylová, p-methoxybenzylová, p-nitrobenzylová a difenylmethylová (benzhydrylová), alkylové skupiny, jako skupina terc.butylová, halogenalkylové skupiny, jako skupina 2,2,2-trichlorethylová, a další chránicí skupiny karboxylové funkce popsané v

literatuře, například v americkém patentovém spisu
č. 1 399 086. S výhodou se používají chránicí skupi-
ny karboxylové funkce snadno odštěpitelné působením
kyseliny. Zvláště výhodnými chránicími skupinami kar-
boxylové funkce jsou benzhydrylová a terc.butylová
skupina.

Chránicí skupiny aminové funkce, vhodné
pro použití jako zbytky R^1 , jsou rovněž v oboru zná-
mé a náležejí k nim tritylová skupina a acylové sku-
piny, jako skupina chloracetylová, formylová a tri-
chlorethoxykarbonylová. Výhodné jsou chránicí skupi-
ny aminové funkce, které se snadno odstraní působe-
ním kyseliny, například tritylová skupina.

Příklady provedení

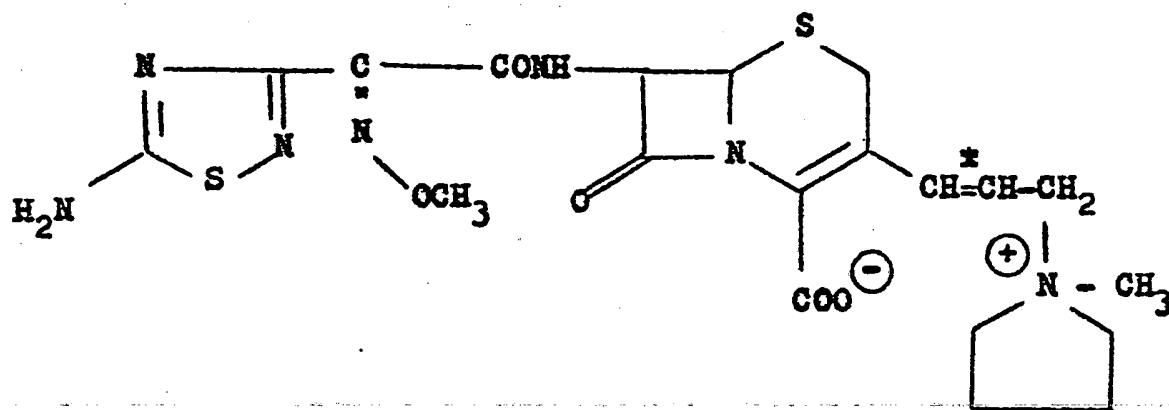
Vynález ilustrují následující příklady
provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném
směru neomezuje.

Tvary signálů v NMR spektr^ech se označují
obvyklými zkratkami, tj.:

- s = singlet
- d = dublet
- t = triplet
- q = kvartet
- m = multiplet
- š = široký signál

Zkratkou Py se označuje pyridinové jádro.

Příklad 1



(I-1A) ^{*}Z/E=1/1

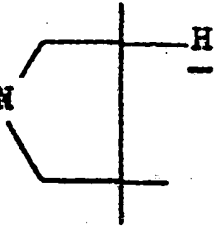
7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-karboxylát (I-1A)

K roztoku 150 mg (0,21 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-karboxylátu (IX-1; Z/E = 2/1) ve 2 ml ethylacetátu se za míchání v jediné dávce přidá roztok 36 mg (0,42 mmol) 1-methylpyrrolidinu v 1 ml ethylacetátu, Směs se 15 minut míchá, načež se zředí 10 ml isopropyl-etheru. Vyloučená sraženina se odfiltruje. Směs IX 130 mg této pevné látky, 1 ml kyseliny mravenčí a

0,1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se reakční směs zahustí za sníženého tlaku, odparek se zředí 20 ml vody a směs se zfiltruje. Vodný roztok se chromatografuje na sloupci s reversní fází (náplň PrepPAK-500/C₁₈; 100 ml), který se vymývá vodou a 10% methanolem. Žádané frakce se shromáždí, ve vakuu se zahustí na malý objem a zbytek se lyofilizuje. Získá se 13 mg (12 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-1A; Z/E = 1/1) tající za rozkladu nad 280 °C.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3400, 1760, 1660, 1610.

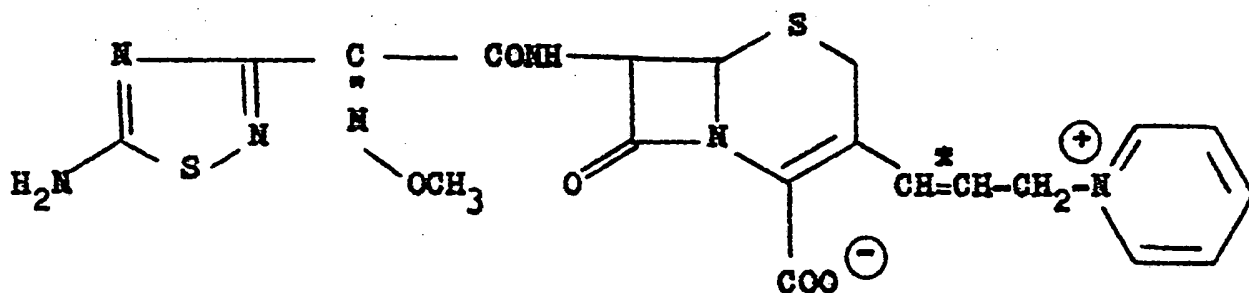
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$) 236 (372), 288 (322).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 2,31 (4H, m, N , 3,12 (3H, s,

N-CH₃), 3,6 (5H, m, 2-H a N ,

3,79 (1H, s, 2-H), 4,1 (2H, d, J=8, CH₂N), 4,2 (3H, s, OCH₃), 5,36 (1H, d, J=4,5, 6-H) 5,95 (3H, m, 7-H a 3-CH=CH), 6,66 (1/2H, d, J=10, 3-CH cis), 7,0 (1/2H, d, J=16, 3-CH trans).

P ř í k l a d 2



(I-1B) * E

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-pyridinio-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1B)

Směs 7,16 mg (1 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylátu (IX-1; E), 158 mg (2 mmol) pyridinu a 1 ml dimethylsulfoxidu se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá 20 ml ethylacetátu, čímž se vyaráží 620 mg pevného produktu, který se vnese do 6 ml kyseliny mravenčí obsahující 60 mg hydrogen-siřičitanu sodného. Směs se 30 minut míchá při teplotě 40 °C a pak se zahustí k suchu. Zbytek se rozpustí ve 40 ml vody a nerozpustné podíly se odfiltrují. Vod-

ný roztok se chromatografuje na sloupci s reverzní fází (PrepPAK-500/C₁₈; 100 ml), který se vymývá 300 ml vody a 800 ml 5% vodného methanolu, přičemž eluáty se sledují UV spektroskopií (254 nm) a vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Frakce ^{průmytá} ~~vymývá~~ 5% vodným methanolem, které obsahují žádaný produkt, se spojí, zahustí se na malý objem a odparek se lyofilizuje. Získá se 40 mg (8 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-1B) tající za rozkladu nad 200 °C.

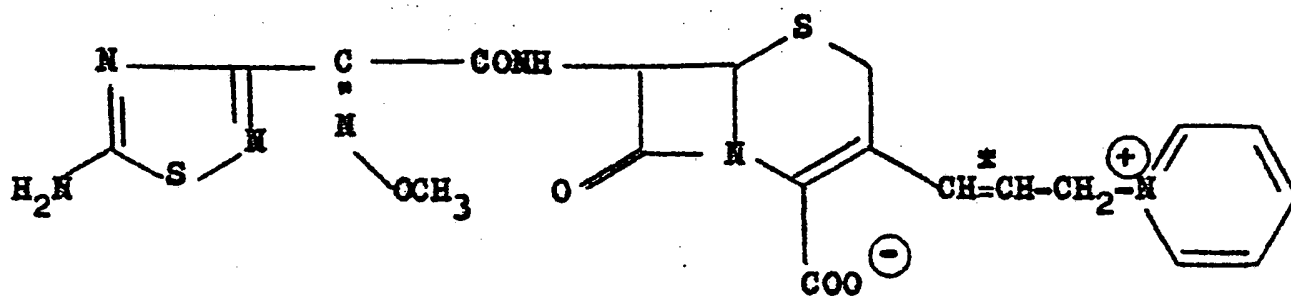
IC: $\downarrow \text{KBr}_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ 3350, 1760, 1660, 1600.

UV: λ_{max} fosfátový pufr (pH 7) nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$) 240 (352),
258 (366),
267 (279),
290 (469).

NMR: $\int \text{D}_2\text{O} + \text{DMSO-d}_6$ ppm 3,74 (2H, šs, 2-H), 4,20 (3H, s, OCH₃), 5,92 (1H, d, J=4,5, 7-H), 6,15 (1H, m, 3-CH=CH), 7,04 (1H, d, J=16, 3-CH trans), 8,2 (2H, m, Py-H_{3,5}), 8,62 (1H, m, Py-H₄), 8,97 (2H, m, Py-H_{2,6}).

(DMSO-d₆ = perdeuterodimethylsulfoxid).

Příklad 3



(I-1B) $^*Z/E = 4/1$

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido)-3-(3-pyridinio-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-karboxylát (I-1B)

937 mg (1,5 mmol) příslušného chlorpropenylderivátu, tj. difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-chlor-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-karboxylátu (VIII-1; Z) se vnese do míchaného roztoku 237 mg (3 mmol) pyridinu ve 3 ml dimethylsulfoxidu obsahujícího 11 mg (0,075 mmol) jodidu sodného. Směs se nechá v teple stát přes noc při teplotě místnosti a pak se zředí 30 ml ethylacetátu, přičemž se vyloučí sraženina, která se odfiltruje a po promytí 10 ml ethylacetátu se vysuší.

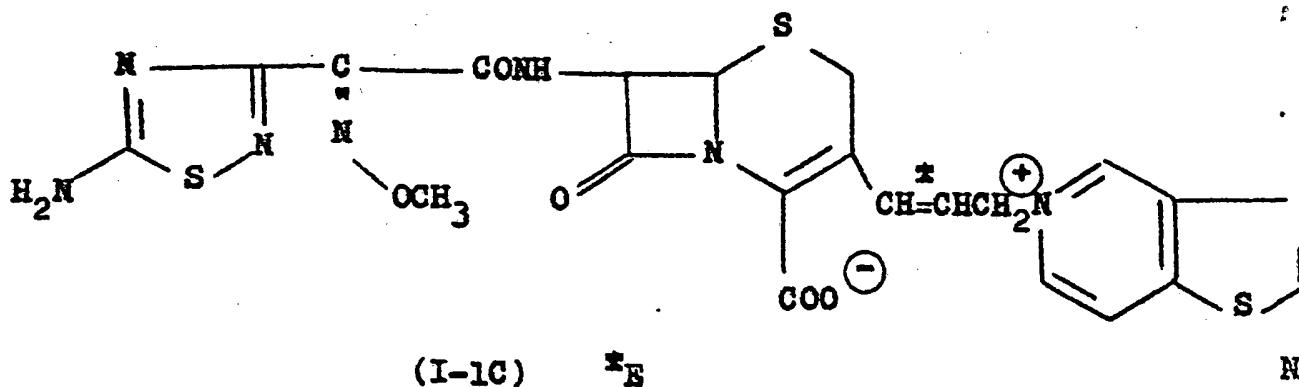
Získá se 350 mg chráněného produktu. Na shora získanou sraženinu se 30 minut působí při teplotě 40 °C 3,4 ml kyseliny mravenčí obsahující 34 mg hydrogensířičitanu sodného. Po odstranění kyseliny mravenčí se zbytek vyčistí chromatografií na sloppci s reverzní fází (PrepPAK-500/C₁₈, 100 ml), který se vymývá 5% vodným methanolem. Frakce, které podle vysokotlaké kapalinové chromatografie obsahují žádaný produkt, se spojí, odpaří se za sníženého tlaku a zbytek se lyofilizuje. Získá se 41 mg (5,5 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-1B; Z/E = 4/1), tající za rozkladu nad 200 °C.

IC: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1760, 1660, 1600.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm ($\epsilon_{1\%}^{1\text{cm}}$) 237 (386), 250 (377), 258 (369), 265 (347), 280 (311).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 3,45 a 3,76 (vždy 1H, d, J=16, 2-H), 4,18 (3H, s, OCH₃), 5,34 (3H, m, CH=CH-CH₂ a 6-H), 5,92 (1H, d, J=4,5, 7-H), 6,58 (4/5H, d, J=11, 3-CH cis), 7,03 (1/5H, d, J=16, 3-CH trans), 8,12 (2H, m, Py-H_{3,5}), 8,56 (1H, m, Py-H₄), 8,82 (2H, m, Py-H_{2,6})

P ř í k l a d 4



7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2-amino-5-thiazolo[4,5-c]pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-karboxylát (I-1C)

Roztok 714 mg (1 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-karboxylátu (IX-1; E-isomer) a 2-aminothiazolo[4,5-c]pyridinu [připraven postupem, který popsali T. Takahashi a spol. Pharm. Bull. (Japan), 2, 34 (1954)] v 1 ml suchého dimethylsulfoxidu se nechá 1 hodinu reagovat při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá 20 ml ethylacetátu, čímž se vysráží 710 mg žlutého práškového produktu. K 700 mg tohoto práškového produktu se přidá 7 ml kyseliny mravenčí a 70 mg hydrogensířčitanu sodného, směs se 30 minut míchá při teplotě 40 až 45 °C,

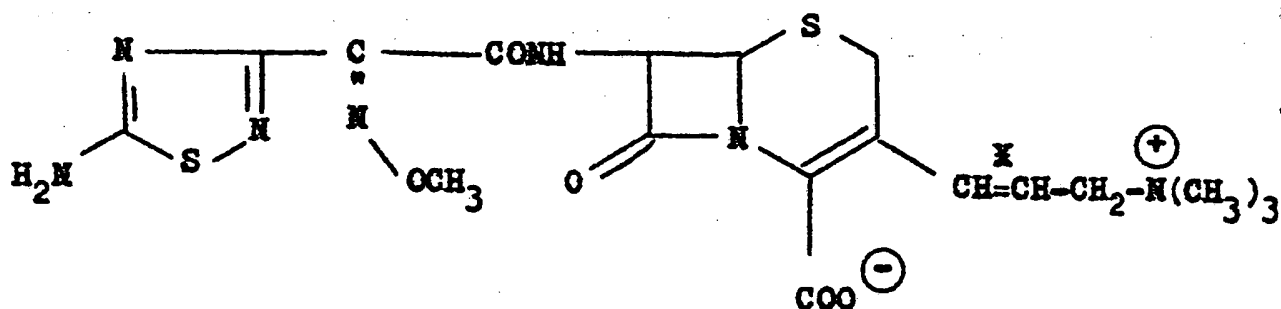
pak se odpaří a zbytek se trituruje se 40 ml vody. Nerozpustné podíly se odfiltrují a filtrát se chromatografuje na sloupci s reverzní fází (PrepPAK-500/ C_{18} ; 100 ml), za použití vody a 10% methanolu jako elučních činidel. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek poskytne lyofilizací žádaný produkt (I-1C) ve formě bezbarvého amorfního prášku. Jedná se o E-isomer. Výtěžek produktu tajícího za rozkladu nad 200°C činí 110 mg (19 %).

IR: $\checkmark_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1760, 1660, 1630, 1600.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 245 (499),
285 (286).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}}$ 3,86 (3H, s, OCH_3), 4,98 (1H, d, $J=4,5$, 6-H), 5,2 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5,57 (1H, m, 3-CH=CH), 5,96 (1H, m, 7-H), 7,16 (1H, d, $J=16$, 3-CH trans), 8,36 a 8,45 (vždy 1H, d, $J=7$, Py-H), 8,92 (1H, s, Py-H).

Příklad 5



(I-1D) $^*Z/E = 1/1$

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-(3-trimethylammonio-1-propen-1-yl)-3-ce-
fem-4-karboxylát (I-1D)

K roztoku 490 mg (0,68 mmol) difenylmethyl-
-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxy-
látu (IX-1; $Z/E = 2/1$) ve 14 ml ethylacetátu se v je-
diné dávce přidá 13,6 ml 0,1M roztoku trimethylaminu
v etheru. Směs se 10 minut míchá, pak se odpaří k su-
chu a zbytek se trituruje s 20 ml etheru. Vzniklý pev-
ný materiál o hmotnosti 490 mg se vnese do 0,2 ml tri-
fluoroctové kyseliny obsahující 1 kapku anisolu. Vý-
sledná směs se 1,5 hodiny míchá, pak se odpaří se
sníženého tlaku k suchu a olejovitý zbytek se tritu-

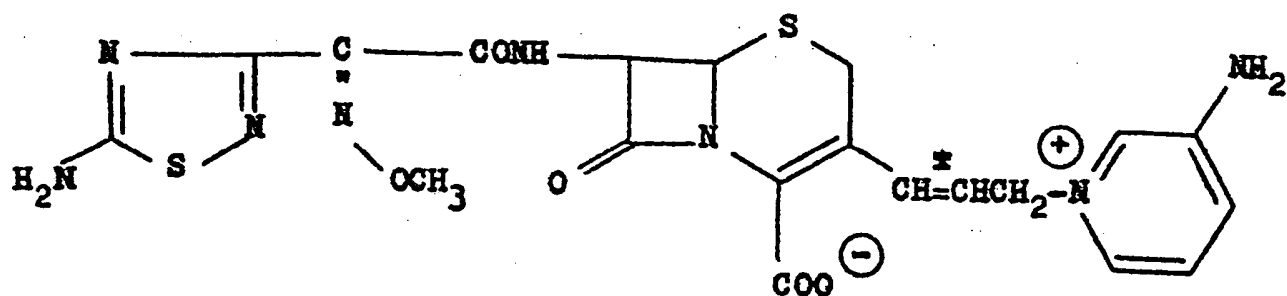
ruje s 20 ml etheru. Vyloučená sraženina se odfiltruje a rozpustí se ve 20 ml vody. Nerozpustné podíly se odstraní a vodný roztok se chromatografuje na sloupci s reverzní fází C_{18} (PrepPAK-500/ C_{18} ; 30 ml) za použití vody jako elučního činidla. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí a zahustí se na malý objem. Lyofilizací odparku se získá 30 mg (9,2 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-1D; Z/E = 1/1) ve formě bezbarvého amorfního prášku tajícího za rozkladu nad 150 °C.

IC: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1770, 1670, 1605.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm ($E_1^{1\% \text{ cm}}$) 236 (389),
287 (343).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 3,45 a 3,7 XH (1H, d, J=16, 2-H), 3,81 (1H, s, 2-H), 4,1 (2H, d, J=8, $-\text{CH}_2\text{N}^+$), 4,21 (3H, s, OCH_3), 5,39 (1H, d, J=4,5, 6-H), 5,95 (2H, m, 3-CH=CH a 7-H), 6,61 (1/2H, d, J=11, 3-CH cis), 7,05 (1/2H, d, J=16, 3-CH trans).

P ř í k l a d 6



(I-1E) E

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-aminopyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1E)

716 mg (1 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jođ-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylátu (IX-1; E) se vnese do míchaného roztoku 188 mg (2 mmol) 3-aminopyridinu v 1 ml dimethylsulfoxidu. Výsledná směs se 1 hodinu míchá a pak se zředí 20 ml ethylacetátu. Vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí ethylacetátem se vysuší, čímž se získá 520 mg žlutého práškovitého materiálu. Směs 500 mg tohoto práškovitého materiálu, 5 ml kyseliny mravenčí a 50 mg hydrogensířičitanu sodného se 30 minut míchá při teplotě 40 °C.

Reakční směs se zahustí ve vakuu, odparek se rozpustí ve 40 ml vody a roztok se filtrací zbaví nerszpustných podílů. Vodný roztok se pak chromatografuje na sloupci s reverzní fází (PrepPAK-500/C₁₈; 100 ml) za použití 7,5% vodného roztoku methanolu jako elučního činidla. Frakce obsahující žádanou sloučeninu se odpaří a odparek se lyofilizuje. Získá se 7 mg (1,4 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-1E), tající za rozkladu nad 185 °C.

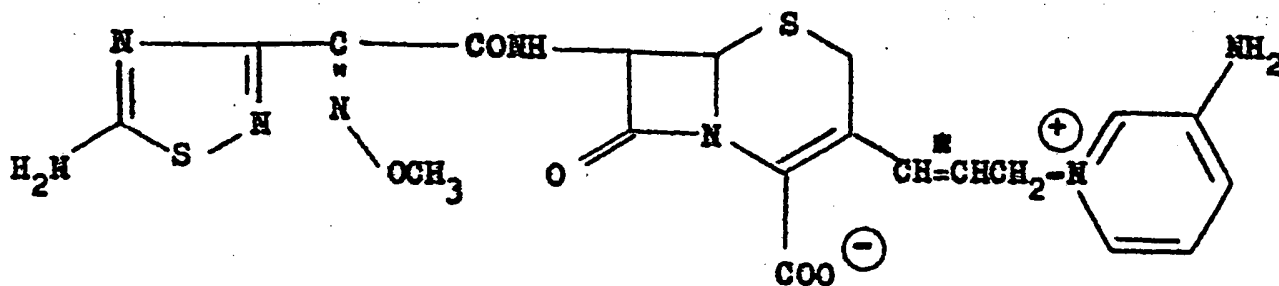
IC: $\sqrt{\frac{\text{KBr}}{\lambda_{\text{max}}}} \text{ cm}^{-1}$ 3400, 1765, 1675, 1620, 1600.

UV: λ_{max} fosfátový pufr (pH 7) nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$) 246 (403),
290 (468).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 3,72 (2H, m, 2-H), 4,14 (3H, s, OCH₃),
5,35 (3H, m, 6-H a CH=CH-CH₂), 5,9 (1H, d, J=4,5, 7-H), 6,1 (1H, m, 3-CH=CH), 7,05 (1H, d, J=16, 3-CH, trans), 8,1 (1H, m, Py-H₅), 8,54 (1H, šs, Py-H₆), 8,68 (1H, m, Py-H₄), 9,4 (1H, m, Py-H₂).

Analogickým postupem jako výše se reakcí 716 mg (1 mmol) sloučeniny vzorce IX-1 s 324 mg (2 mmol) 3-terc.butoxykarbonylaminopyridinu získá 12 mg (2,3 %) sloučeniny vzorce I-1E.

Příklad 7



I-1E $^*Z/E = 1/1$

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(3-amino-1-pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-karboxylátu (I-1E)

Směs 500 mg (0,7 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-karboxylátu (IX-1; Z/E = 2/1) a 66 mg (0,7 mmol) 3-aminopyridinu v 1 ml dimethylsulfoxidu se 20 minut míchá při teplotě místnosti. Výsledná směs se zředí 10 ml ethylacetátu a 10 ml etheru, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí 10 ml etheru se vysuší. Tato kvarternisovaná sůl se rozpustí ve 3 ml kyseliny mravenčí obsahující 0,3 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové

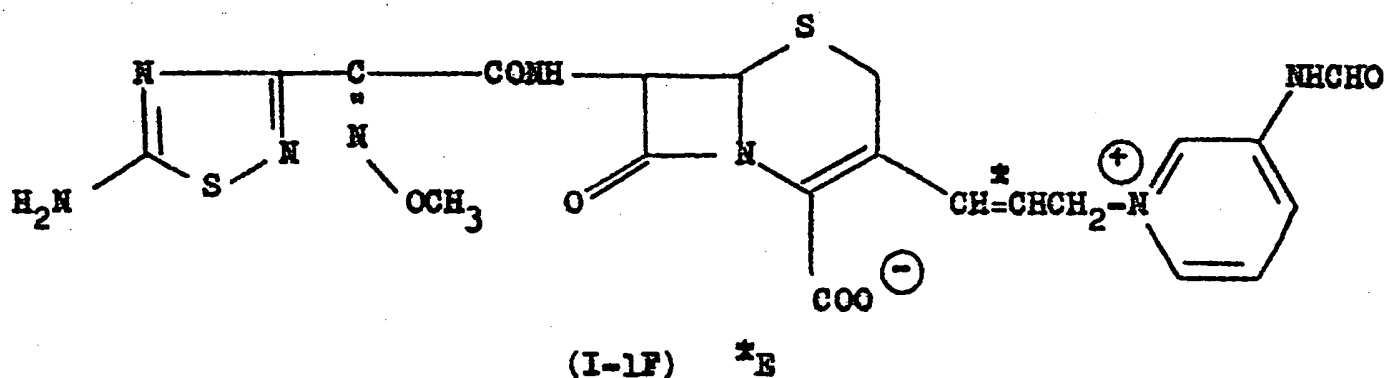
a roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku k suchu, zbytek se rozpustí v 10 ml 2% kyseliny chlorovodíkové a roztok se zfiltruje. Vodná vrstva se chromatografuje na sloupci s reversní fází (prepPAK-500/C₁₈; 100 ml). Po promytí 500 ml vody se sloupec vymývá 5% vodným methanolem. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, zahustí se ve vakuu a odparek se lyofilizuje. Získá se 15 mg (4,2 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-1E; Z/E = 1/1) ve formě bezbarvého amorfního prášku tajícího za rozkladu nad 160 °C.

IČ: $\checkmark_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3400, 1765, 1675, 1620, 1600.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 244 (434),
287 (333).

NMR: $\int_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}}$ 3,73 (2H, m), 4,14 (3H, s, OCH₃),
5,35 (3H, m, 6-H a CH=CH-CH₂), 6,0 (2H, m,
7-H a 3-CH=CH), 6,6 (1/2H, d, J=11, 3-CH
cis), 7,05 (1/2H, d, J=16, 3-CH trans),
8,08 (1H, m, Py-H₅), 8,6 (2H, m, P_x-H_{4,6}),
9,4 (1H, m, P_x-H₂).

P ř í k l a d 8



7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-formylaminopyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1F)

Směs 716 mg (1 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-formylaminopyridinu [připraven podle postupu, který popsali N. Enomoto a spol., Bull. Chem. Soc. Japan, 45, 2665 (1972)] ve 2 ml dimethylsulfoxidu se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se vylíje do 200 ml ethylacetátu. Vyloučená sraženina se odfiltruje, důkladně se promyje ethylacetátem a vysuší se. Směs 500 mg této kvarternisované soli a 50 mg hydrogensířčitanu sodného se v 5 ml kyseliny mravenčí 80 minut míchá při teplotě 40

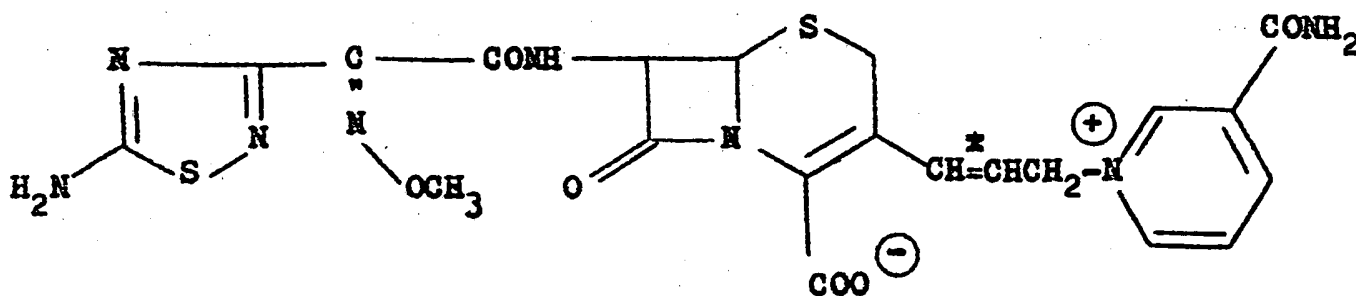
až 50 °C a pak se odpaří ve vakuu k suchu. Zbytek se rozpustí ve 40 ml vody, roztok se neutralizuje hydrogenuhličitánem sodným a filtrací se zbaví nerozpustný podílů. Čirý filtrát se chromatografuje na sloupci s reverzní fází (PrepPAX-500/C₁₈; 100 ml) za použití vody, 5% roztoku methanolu, 10% roztoku methanolu, 20% roztoku methanolu a 30% roztoku methanolu jako elučnicí činidel. Frakce obsahující žádanou sloučeninu se spojí, zahustí se ve vakuu a odparek se lyofilizuje. Získá se 16 mg (2,9 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-1F; E) ve formě červenohnědého prášku tajícího za rozkladu nad 170 °C.

IC: $\checkmark$ KBr cm^{-1} 3340 (š), 4760, 1670, 1620 (š), 1590.

UV: λ_{max} fosfátový pufr (pH 7) nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$) 218 (428),
248 (362),
290 (474).

NMR: $\int$ $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ ppm 3,68 (2H, š, 2-H), 4,15 (3H, s, OCH₃), 5,91 (1H, d, J=4,5, 7-H), 6,25 (1H, m, CH=CH-CH₂), 6,98 (1H, d, J=16, 3-CH trans), 8,8-7,9 (4H, m, Py-H), 9,38 (1H, š, NHCH₃).

P ř í k l a d 9



(I-1G) ⁺E

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(3-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1G)

K roztoku 716 mg (1 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylátu (IX-1; E) ve 2 ml dimethylsulfoxidu se přidá 244 mg (2 mmol) nikotinamidu, směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se za míchání vylíje do 200 ml ethylacetátu. Vyloučená sraženina se odfiltruje. 500 mg takto získané kvarternisované soli se v přítomnosti 50 mg hydrogensířičitanu sodného rozpustí v 5 ml kyseliny mravenčí, směs se 40 minut zahřívá za míchání na 40 až 50 °C a pak se odpaří k su-

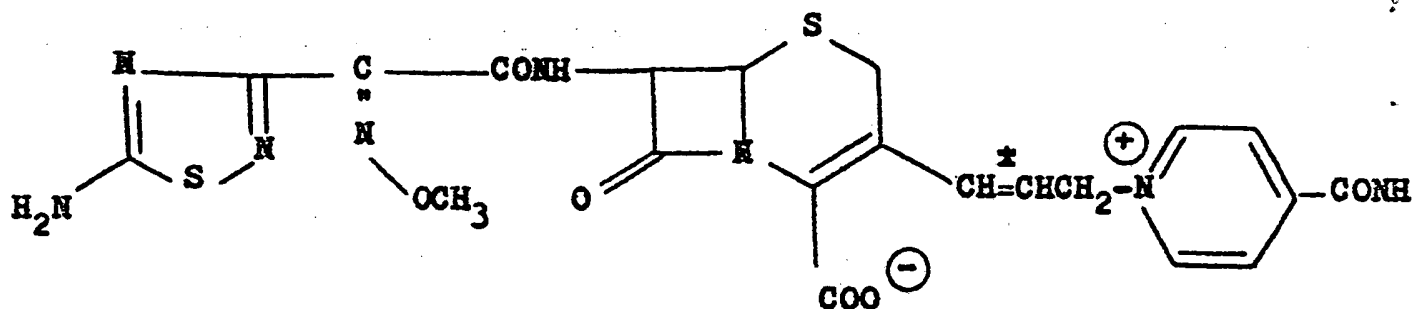
chu. Zbytek se rozpustí ve 40 ml vody, nerozpustný pevný materiál se odfiltruje a promyje se malým množstvím vody. Filtrát se spojí s promývacími kapalinami a chromatografuje se na sloupci s reverzní fází (PrepPAK-500/C₁₈; 100 ml), který se postupně vymývá vodou, 5%, 10% a 20% vodným methanolem. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, zahustí se ve vakuu a odparek se lyofilizuje. Získá se 21 mg (3,8 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-16; E) ve formě žlutého prášku tajícího za rozkladu nad 175 °C.

IC: $\int_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ 3340 (š), 1760, 1670, 1600.

UV: λ_{max} fosfátový pufr (pH 7) nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$) 235 (326),
274 (rameno, 40
290 (446).

NMR: $\int_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}$ 3,68 (2H, š, 2-H), 4,15 (3H, s, OCH₃), 5,32 (1H, d, J=4,5, 6-H), 5,45 (1H, d, J=7, CH=CH-CH₂), 5,88 (1H, d, J=4,5, 7-H), 6,15 (1H, d-t, J=16 a 7, 3-CH=CH), 7,00 (1H, d, J=16, 3-CH trans), 8,23 (1H, m, Py-H₅), 9,03 (2H, m, Py-H₄ a 6), 9,34 (1H, s, Py-H₂).

Příklad 10



(I-1H) $\frac{+}{E}$

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1H)

K roztoku 716 mg (1 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-iod-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylátu (IX-1; E) ve 2 ml suchého dimethylsulfoxidu se za míchání přidá 244 mg (2 mmol) isonikotinamidu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se vylíje do 200 ml ethylacetátu. Vyloučená arazenina se odfiltruje a po důkladném promytí ethylacetátem se vysuší. Směs 400 mg tohoto kvarternisovaného materiálu a 40 mg hydrogensířčitanu sodného ve 4 ml

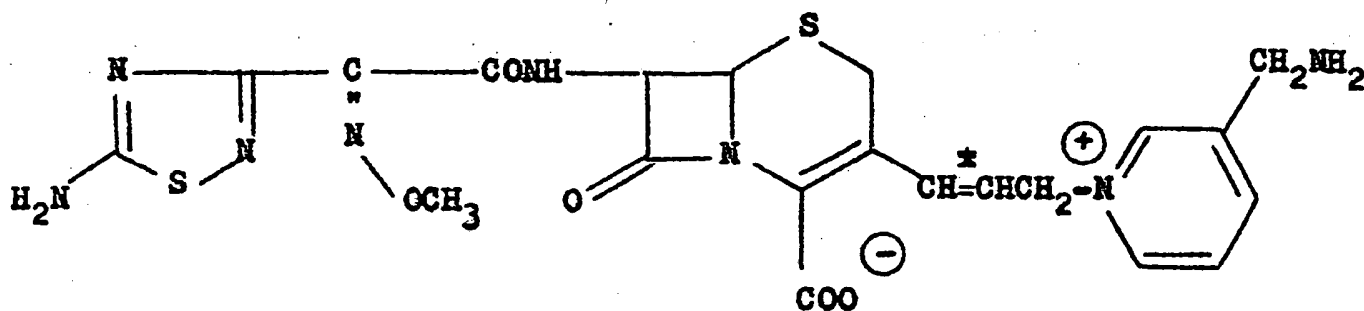
kyseliny mravenčí se 1 hodinu zahřívá za míchání na 40 až 50 °C, načež se za sníženého tlaku odpaří k suchu. Surový pevný zbytek se rozpustí ve 40 ml vody, nerozpustné podíly se odstraní filtrací a filtrát se chromatografuje na sloupci s reversní fází (PrepPAK/C₁₈; 100 ml) za použití vody a 5%, 10%, 20% a 30% vodného methanolu jako elučních činidel. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, odpaří se a odparek se podrobí lyofilizaci. Získá se 21 mg (3,8 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-1H; E) ve formě světle žlutého prášku tajícího za rozkladu nad 180 °C.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3340 (š), 1760, 1670, 1600.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7) nm (E}_{1\%}^{1\text{cm}}}$ 222 (362), 285 (452).

NMR: $\int_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}$ 3,68 (2H, s, 2-H), 4,15 (3H, s, OCH₃), 5,33 (1H, d, J=4,5, 6-H), 5,46 (2H, d, J=7, CH=CH-CH₂), 5,90 (1H, d, J=4,5, 7-H), 6,17 (1H, d-t, J=16 a 7, 3-CH=CH), 7,02 (1H, d, J=16, 3-CH trans), 8,43 a 9,09 (každý 2H, d, J=7, Py-H).

P ř í k l a d 11



(I-II) *_E

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-aminomethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát (I-II)

Směs 716 mg (1 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylátu (IX-1; E) a 516 mg (2 mmol) 3-(terc.butyloxykarbonylaminomethyl)pyridinu ve 2 ml dimethylsulfoxidu se 30 minut míchá při teplotě místnosti, načež se vylíje do 200 ml ethylacetátu. Vyloučená sraženina se odfiltruje a po důkladném promytí ethylacetátem se vysuší. Směs 500 mg této kvarternisované soli a 50 mg hydrogensířičitanu sodného v 5 ml kyseliny mravenčí se 80 minut míchá při teplotě 40 až 50 °C ~~apak~~ se odpaří za sní-

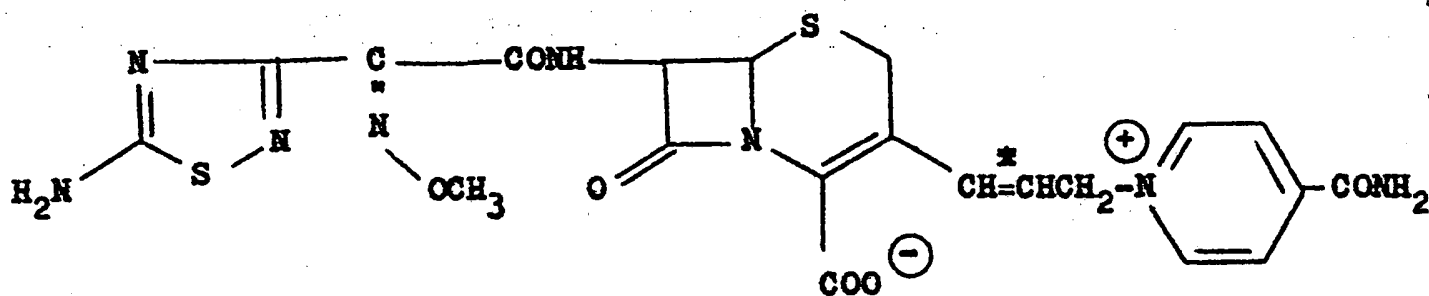
ženého tlaku k suchu. Pevný zbytek se rozpustí ve 40 ml vody a směs se neutralizuje hydrogenuhlíkatem sodným. Nerozpustné podíly se odfiltrují a filtrát se podrobí chromatografii na sloupci s ~~KK~~ reverzní fází (PrepPAK-500/C₁₈; 100 ml), který se postupně vymývá vodou, 5%, 10%, 20% a 30% vodným methanolem. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, odpaří se a zbytek se lyofilizuje. Získá se 10 mg (1,8 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-II; E) ve formě červenohnědého prášku.

IC: $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3380 (š), 1760, 1650 (rameno), 1620 (rameno).

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 235 (rameno, 26 286 (370)).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}$ 3,68 (2H, š, 2-H), 4,16 (3H, s, OCH₃), 6,98 (1H, d, J=16, 3-CH trans), 8,05 (1H, m, Py-H₅), 8,50 (1H, m, Py-H₄), 8,80 (2H, m, Py-H_{2,6}).

P ř í k l a d 12



(I-1H) ⁺E

7-[2-(5- amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-
-3-cefem-4-karboxylát (I-1H)

Směs 4,1 g (5,7 mmol) difenylmethyl-7-[2-
-(5-aminů-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-
amido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylátu
(IX-1; E-isomer) a 1,4 g (11 mmol) isonikotinamidu v
6 ml suchého dimethylsulfoxidu se 2 hodiny míchá při
teplota místnosti, přičemž průběh reakce se sleduje
chromatografií na tenké vrstvě silikagelu v rozpouš-
tředlovém systému chloroform-methanol (3:1). Reakční
směs se zředí 100 ml ethylacetátu, čímž se vysráží žlu-
tý pryskyřičnatý materiál, který se nechá 30 minut
reagovat při teplotě 45 °C se 40 ml kyseliny mravenčí

a 390 mg hydrogensířičitanu sodného. Reakční roztok se zahustí k suchu, zbytek se rozpustí ve 100 ml vody a nerozpustné podíly se odfiltrují. Filtrát se spojí s promývací vodou a nanese se na sloupec s reversní fází (PrepPAK-500/C₁₈; 120 ml). Sloupec se vymývá vodou, eluát se odebírá ve frakcích o objemu 300 ml a průběh chromatografie se sleduje UV spektroskopií (254 nm) a vysokotlakou kapalinovou chromatografií (Lichrosorb RP-18, 4 x 300 mm, pufr o pH 7,2 (0,01M fosforečnan amonný] obsahující 20 % methanolu). Frakce č. 4 a 5 se spojí a zahustí se na malý objem. Lyofilizací odparku se získá 250 mg (8,1 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-1H) tající za rozkladu nad 180 °C.

Podle spektroskopických metod je tento produkt identický s produktem získaným v příkladu 10.

Příprava hydrochloridu

K suspenzi 98 mg (0,18 mmol) sloučeniny vzorce I-1H v 1 ml methanolu se přidá 0,1 ml 10% kyseliny chlorovodíkové a směs se 5 minut míchá. K vzniklému žlutému roztoku se přidá 100 ml acetonu, čímž se vyloučí sraženina, která se odfiltruje,

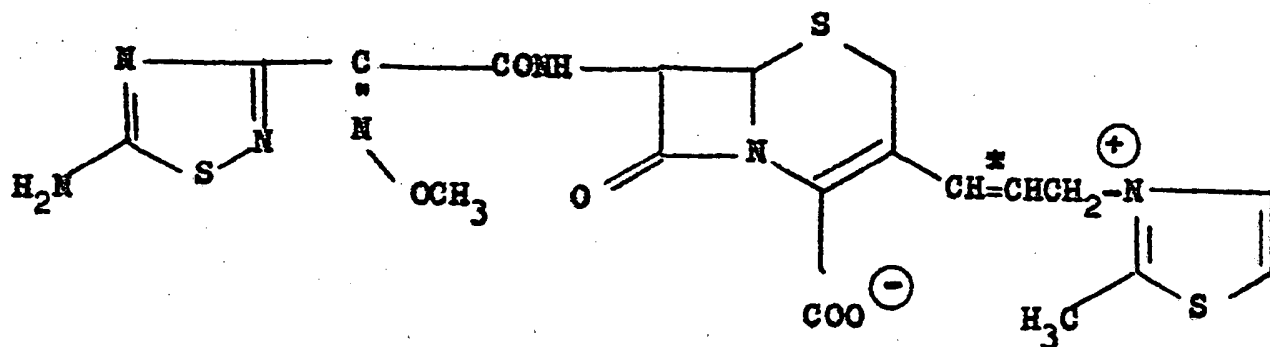
promyje se dvakrát vždy 10 ml acetonu a vysuší se ve vakuu. Ve výtěžku 88 mg (79 %) se získá hydrochlorid sloučeniny vzorce I-1H ve formě bezbarvého prášku tajícího za rozkladu nad 190 °C.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1770, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 227 (385),
286 (374).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 2,32 (1H, s, aceton-H), 3,79 (2H, šs, 2-H),
4,17 (3H, s, OCH₃), 5,34 (1H, d, J=4,5, 6-H), 5,49 (2H, d, J=7, CH=CH-CH₂), 5,93 (1H, d, J=4,5, 7-H), 6,28 (1H, d-t, J=16 a 7, 3-CH=CH), 7,15 (1H, d, J=16, 3-CH), 8,43 a 9,1 (vždy 2H, d, J=7, Py-H).

P ř í k l a d 13



(I-1J) ^{zE}

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2-methylthiazolio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-karboxylát (I-1J)

K směsi 714 mg (1 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-karboxylátu (IX-1; E) a 198 mg (2 mmol) 2-methylthiazolu [připraven postupem, který popsali R. P. Kurkij a E. V. Brown, J. Am. Chem. Soc., 74, 5778 (1952)] v 10 ml suchého dichlormethanu se při teplotě -20 °C přidá 217 mg (1 mmol) fluoroberitanu stříbrného o čistotě 90 %. Směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, načež se zfiltruje. Sraženina se extrahuje třikrát vždy 20 ml 10% methanolického chloroformu. Spojené extrakty

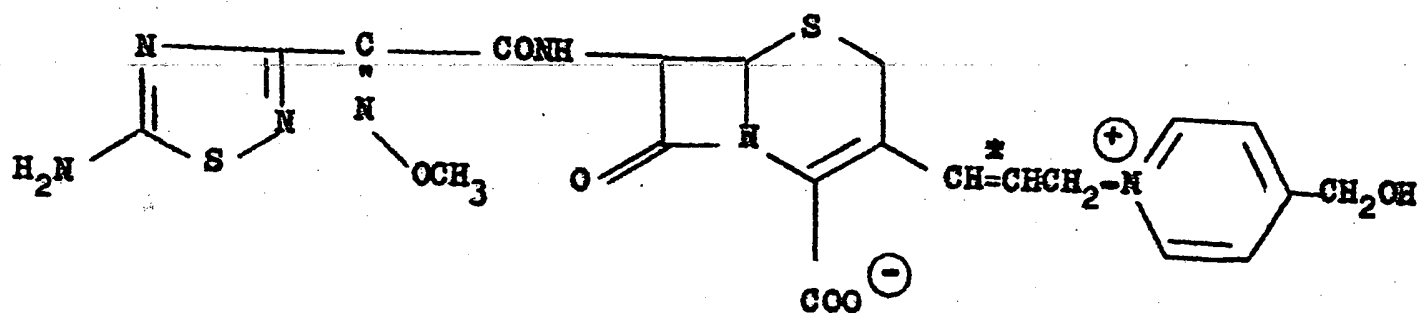
se promyje dvakrát vždy 5 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Žlutý zbytek po trituraci s isopropyletherem a filtrací poskytne 350 mg kvarternisovaného produktu. Směs tohoto pevného produktu, 35 mg hydrogensířičitanu sodného a 3,5 ml kyseliny mravenčí se 30 minut míchá při teplotě 40 °C, pak se kyselina mravenčí odpaří a zbytek se zředí 40 ml vody. Nerozpustné podíly se odfiltrují a filtrát se nanese na sloupec s reversní fází (PrepPAK-500/C₁₈; 100 mol), který se pak postupně vymývá 200 ml vody, 400 ml 5% vodného methanolu a 300 ml 10% vodného methanolu. Frakce, které podle vysokotlaké kapalinové chromatografie (Lichrosorb RP-18, 4 x 300 mm pufr o pH 7,2 [0,01M fosforečnan amonný] obsahující 20 % methanolu) obsahují žádaný produkt, se spojí, zahustí se na malý objem a odparek se lyofilizuje. ~~XXXXX~~ Získá se 40 mg (7,7 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-IJ; E) tající za rozkladu nad 195 °C.

IC: $\sqrt{\frac{KBr}{\max}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1760, 1660, 1600.

UV: $\lambda_{\max}$ fosfátový pufr (pH 7) nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$) 238 (442),
292 (421).

NMR: δ $D_2O+DMSO-d_6$ ppm 3,06 (3H, s, thiazol- $\underline{CH}_3$), 3,74 (2H, s, 2-H), 4,19 (3H, s, OCH_3), 5,92 (1H, d, $J=4,5$, 7-H), 6,1 (1H, m, 3- $\underline{CH=CH}$), 6,8 (1H, d, $J=-16$, 3-CH trans), 8,04 a 8,23 (vždy 1H, d, $J=4$, thiazol- $\underline{H}$).

P ř í k l a d 14



(I-1L) E

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-hydroxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-karboxylát (I-1L)

Směs 1,07 g (1,5 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cephem-4-karboxylátu (IX-1; E-isomer) a 818 mg (7,5 mmol) 4-hydroxy-

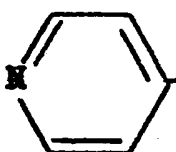
methylypyridinu v 4,5 ml acetonitrilu a 3 ml methanolu se 1 hodinu míchá v dusíkové atmosféře při teplotě místnosti. Po odpaření rozpouštědla se olejovitý zbytek trituruje s isopropyletherem, produkt se odfiltruje a po promytí směsí isopropyletheru a methanolu (3:1; 10 ml) poskytne 1,28 g kvarternisovaného cefem-esteru ve formě žlutého prášku. Roztok 1,25 g tohoto kvarternisovaného esteru a 600 mg hydrogensířičitanu sodného v 10 ml 85% kyseliny mravenčí se v dusíkové atmosféře 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Po přidání dalších 5 ml 85% kyseliny mravenčí se směs za stejných podmínek míchá ještě další hodinu. K reakční směsi se přidá toluen a směs se podrobí azeotropické destilaci za sníženého tlaku. Zbytek poskytne po trituraci s acetonem 1,17 g surového formiátu sloučeniny uvedené v názvu. 1,15 g této sloučeniny se suspenduje ve 100 ml vody, suspenze se zfiltruje k odstranění nerozpustných podílů, které se promyjí dvakrát vždy 10 ml vody, Filtrát se spojí s promývacími kapalinami a podrobí se chromatografii na sloupci s reverzní fází (PrepPAK-500/C₁₈; 60 ml), který se postupně promývá vodou, 5% methanolem a 10% methanolem. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, zahustí se za sníženého tlaku a z odparku se přidáním acetonu

vysráží 100 mg sloučeniny uvedené v názvu (I-1L) ve formě světle žlutého prášku. K suspenzi 90 mg tohoto práškového produktu v 9 ml methanolu se přidá 0,5 ml 1M methanolicke kyseliny chlorovodíkové, směs se promíchá při teplotě místnosti a pak se zahustí ve vakuu. Z odparku se přidáním isopropanolu vysráží 77 mg hydrochloridu sloučeniny uvedené v názvu, ve formě světle žlutého prášku, tajícího za rozkladu nad 190 °C.

IC: $\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ 1775, 1670, 1635, 1530.

UV: λ_{max} fosfátový pufr (pH 7) nm (ϵ), 230 (22600),
264 (rameno,
16300).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 3,83 (2H, s, 2-CH), 4,17 (3H, s, OCH₃),

5,06 (2H, s, , 5,36 (1H,

d, J=4,5 Hz, 6-H), 5,41 (2H, d, J=7 Hz, CH=CH-CH₂), 5,94 (1H, d, J=4,5 Hz, 7-H),
6,36 (1H, d-t, J=16 a 7 Hz, CH=CHCH₂),
7,13 (1H, d, J=16 Hz, CH=CH-CH₂), 8,08
a 8,83 (vždy 2H, d, J=7 Hz, Py-H).

P ř í k l a d 15

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1H) (E-isomer)

Tento příklad popisuje přípravu sloučeniny vzorce I-1H postupem podle několika posledních stupňů reakčního schématu 1a nebo 1b, za izolace intermediárního formiátu benzhydryl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylátu (XXVII-1H).

A. Formiát benzhydryl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoyl-1-pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylátu (E-isomer) (XXVII-1H)

Roztok 34 g (čistota 75 %) sloučeniny vzorce XII-1H ($Y^- = I^-$; E-isomer) ve 200 ml směsi stejných dílů acetonu a methanolu se nanese na sloupec 340 ml iontoměniče Amberlite IRA-410 (formiátový

cyklus). Sloupec se pak vymývá stejným rozpouštědlovým systémem. První frakce o objemu 1 litr se odpaří zhruba na objem 100 ml a hnědý zbytek se trituruje se 400 ml isopropyletheru. Výsledný práškový produkt se odfiltruje a vysuší se ve vakuu. Získá se 29 g sloučeniny uvedené v názvu (XXVII-1H; E-isomer) ve formě hnědého prášku tajícího za rozkladu nad 150 °C. Podle vysokotlaké kapalinové chromatografie je čistota produktu 75 %.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1780, 1680, 1630, 1600.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{ nm}$ ($E_1^{1\%} \text{ cm}$) 282 (186).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{acetone-d}_6/\text{CH}_3\text{OH-d}_4} (1/1)$ 4,0 (3H, s, OCH_3), 5,26 (1H, d, $J=4,5 \text{ Hz}$, 6-H), 5,43 (2H, d, $J=7 \text{ Hz}$, CH_2N^+), 5,99 (1H, d, $J=4,5 \text{ Hz}$, 7-H), 6,5 (1H, m, 3-CH=CH), 6,92 (1H, s, CHPh_2), 7,1 (1H, d, $J=16 \text{ Hz}$, 3-CH), 7,35 (10H, m, Ph-H), 8,36 (1H, s, HCOO). 8,46 a 9,12 (vždy 2H, d, $J=8 \text{ Hz}$, Py-H).

B. 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxy-
iminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoyl-1-pyridinio)-1-
-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1H)
(E-isomer)

Směs 29 g E-isomeru sloučeniny vzorce XXVII-1H se stupně A (čistota 75 %) a 290 ml 85% kyseliny mravenčí se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se odpaří. Hnědý olejovitý zbytek se trituruje s 500 ml acetonu, vzniklý práškový materiál se odfiltruje, promyje se ~~dvakrát~~ dvakrát vždy 100 ml acetonu a vysuší se ve vakuu. Získá se 24 g surové sloučeniny uvedené v názvu, jejíž čistota je podle vysokotlaké kapalinové chromatografie 50%. Tento hnědý pevný produkt se rozmíchá nejprve s 1 litrem a pak s 0,5 litru 2N kyseliny chlorovodíkové, kyselé vodné extrakty se spojí a naneseou se na sloupec 1,5 litru iontoměniče Diaion HP-20. Sloupec se promyje nejprve 8 litry vody a pak se vymývá 5 litry 30% methanolu. Frakce obsahující žádaný produkt se odpaří na objem asi 30 ml a k ~~sm~~ odparku se přidá 200 ml acetonu, čímž se vyloučí sraženina, která se odfiltruje a vysuší ve vakuu. Získá se 10,1 g sloučeniny uvedené v názvu (jako obojetný iont) ve formě žlutého

prášku o čistotě 85 %. Tento produkt se suspenduje ve 100 ml methanolu, k suspenzi se při teplotě místnosti přidá 55 ml 1N methanolickeho chlořovodíku a směs se 30 minut míchá. Výsledný čirý roztok se filtrací zbaví nerozpustných podílů, zahustí se na objem cca 50 ml a produkt se vysráží přidáním 200 ml isopropanolu. Výsledný práškový produkt se shromáždí, promyje se 50 ml isopropanolu a vysuší se ve vaku. XX Získá se 10,5 g hydrochloridu sloučiny uvedené v názvu (I-1H; E-isomer), ve formě světle žlutého prášku o čistotě 85 %, tajícího za rozkladu nad 180 °C.

P ř í k l a d 16

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1H) (E-isomer)

Tento příklad ilustruje přípravu sloučiny vzorce I-1H za použití posledních několika stupňů z reakčního schématu 1a nebo 1b, kde se mezi-produkt vzorce XXVII-1H (formiát) neisoluje.

Roztok 27,6 g (38,5 mmol) E-izomeru sloučeniny vzorce IX-1 a 22,8 g (187 mmol) isonikotinamidu ve směsi 120 ml acetonitrilu a 100 ml methanolu se v dusíkové atmosféře 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Olejovitý zbytek po odpaření organických rozpouštědel se trituruje s isopropyletherem, čímž se získá 50,5 g směsi kvarternisované soli a isonikotinamidu. Roztok 50,3 g této směsi a 16 g hydrosulfiditanu sodného ve 160 ml 85% kyseliny mravenčí se míchá nejprve 40 minut při teplotě místnosti a pak další 1 hodinu při teplotě 40 °C pod dusíkem. Reakční směs se odpaří ve vakuu, olejovitý zbytek se smísí s 50 ml toluenu, azeotropicky se odpaří a pak se trituruje se 400 ml acetonu. Získá se 27,8 g surové sloučeniny uvedené v názvu, která se rozmíchá nejprve s 1 litrem a pak s 0,5 litru 2N kyseliny chlorovodíkové. Kyselé extrakty se spojí a nanesou se na sloupec 1,5 litru iontoměniče HP-20. Sloupec se vymyje nejprve 9 litry vody a pak 10 litry 30% methanolu. Frakce obsahující žádanou sloučeninu se spojí a zahustí se na žlutý olejovitý zbytek, který triturací s 300 ml acetonu poskytne 9,35 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě obojetného iontu.

K suspenzi 9,3 g tohoto produktu ve 180 ml methanolu se přidá 55 ml 1N methanolicke kyseliny chlorovodikové, čímž suspenze přejde na čirý roztok. Tento roztok se zahustí na objem zhruba 100 ml a zředí se isopropanolem. Vysráží se 9,50 g sloučeniny uvedené v názvu (I-1H; E-isomer) ve formě hydrochloridu o čistotě 95 %. Produkt resultuje ve formě žlutého amorfního prášku tajícího za rozkladu nad 195 °C.

P ř í k l a d 17

Čištění a krystalizace sloučeniny I-1H (E-isomer)

Hydrochlorid sloučeniny I-1H, získaný v příkladu 15, je ve formě světle žlutého amorfního prášku o čistotě 85 %.

Postup 1

6 g hydrochloridu o čistotě 85 % se rozpustí ve 20 ml vody a roztok se zfiltruje přes vrstvu křemeliny. Jantarově zbarvený filtrát o pH 2 se nalije na sloupec s reverzní fází (PrepPAK-500/C₁₈; 120 ml),

který se vymývá vodou. Eluát se odebírá ve frakcích o objemu 120 ml, jejichž obsah se sleduje vysokotlakou kapalinovou chromatografií [Lichrosorb RP-18, 4 x 300 mm, mobilní fáze: 0,01M fosfátový pufr (pH 7,2)/methanol v poměru 85:15; detekce UV (254 nm)] Frakce číslo 3 až 5 se spojí, zahustí se na objem cca 10 ml a k vysrážení produktu se k odparku přidá 100 ml acetonu. Získá se 3,3 g sloučeniny I-LH ve formě obojetného iontu. Produkt rezultuje jako světle žlutý amorfni prášek o čistotě 95 %.

K suspenzi 3,2 g produktu o čistotě 95 % ve 32 ml methanolu se přidá 18 ml 1N methanolicke kyseliny chlorovodíkové a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti až do vzniku čirého roztoku. Tento roztok se zfiltruje a filtrát se zahustí na objem zhruba 10 ml. K odparku se přidá 100 ml isopropanolu, vyloučená světle žlutá sraženina se odfiltruje a po promytí 5 ml isopropanolu se vysuší. Získá se 2,6 g odpovídajícího hydrochloridu ve formě amorfniho prášku o čistotě 95 %.

Roztok 1 g hydrochloridu o čistotě 95 % ve 4 ml vody se přidáním 200 mg hydrogenuhlíčitanu sodného upraví na pH 6,5 a 30 minut se míchá. Krystaly

vyloučené během tohoto míchání se odfiltrují, promyje se dvakrát vždy 5 ml vody a vysuší se ve vakuu. Získá se 710 mg sloučeniny I-LH (obojetný iont) ve formě světle žlutých hranolkovitých krystalů tajících za rozkladu nad 185 °C. Podle mikroanalýzy se jedná o trihydrát.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 1780, 1695, 1660, 1630, 1610.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm (ϵ) 227 (22000),
290 (23000).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}}$ 3,45 (2H, šs, 2-H), 3,9, s, (OCH₃), 4,99 (1H, d, J=4,5 Hz, 6-H), 5,16 (2H, d, J=7 Hz, CH₂N⁺), 5,61 (1H, d, J=4,5 Hz, 7-H), 5,8 (1H, d-t, J=16 a 7 Hz, 3-CH=CH), 6,93 (1H, d, J=16 Hz, 3-CH), 8,18 a 8,89 (vždy 2H, d, J=7 Hz, Py-H).

Analýza: pro C₂₁H₂₀N₃O₆S₂·3H₂O

vypočteno 42,14 % C, 4,38 % H, 18,72 % N, 10,71 % S;
nalezeno 42,41 % C, 4,35 % H, 18,86 % N, 11,00 % S.

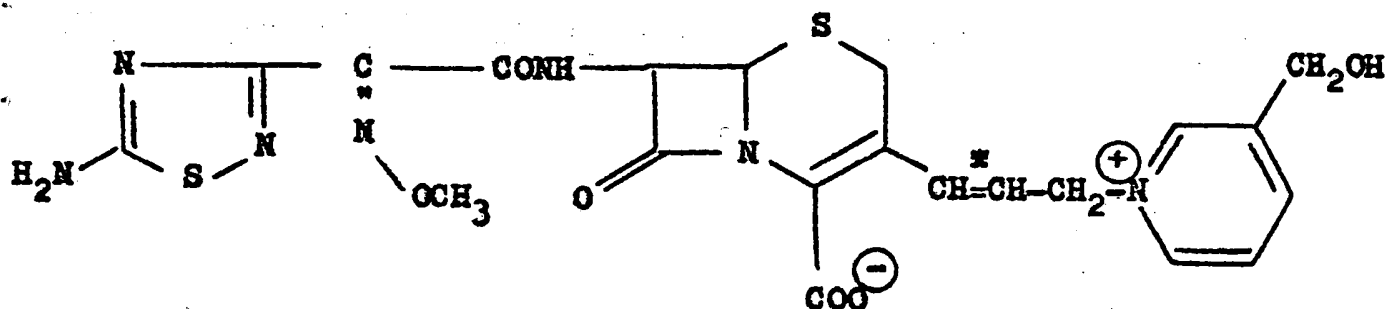
Postup 2

Po získání krystalické sloučeniny I-lH postupem 1 je možno získat krystalickou sloučeninu I-lH ve formě obojetného iontu přímo ze surového hydrochloridu sloučeniny I-lH naočkováním několika krystalky čisté sloučeniny I-lH.

Rostok 250 mg hydrochloridu o čistotě 85 % v 1 ml vody se rozmíchá s aktivním uhlím, pak se přidáním 60 mg hydrogenuhličitanu sodného upraví na pH 6,5, aktivní uhlí se odfiltruje, filtrát se naočkuje několika krystalky získanými postupem 1 a přes noc se míchá při teplotě místnosti. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí se dvakrát vždy 2 ml vody a vysuší se za sníženého tlaku. Získá se 170 mg (výtěžek 80 %) sloučeniny I-lH (obojetný iont) ve formě světle žlutých hranolkovitých krystalů tajících za rozkladu nad 185 °C. Tento produkt je podle IČ, UV a NMR spektroskopie identický s produktem získaným postupem 1.

Krystalický obojetný iont sloučeniny I-lH je mírně rozpustný ve vodě (6 mg/ml solného roztoku při teplotě 23 °C).

P ř í k l a d 18



(I-1K) ^{*}E

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-hydroxymethylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-karboxylát (I-1K) (E-isomer)

A. Jodid difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-hydroxymethylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-karboxylátu (XII-1K) (E-isomer)

K roztoku 1,79 g (2,5 mmol) E-isomeru sloučeniny IX-1 ve 2,5 ml methanolu a 7,5 ml acetonitrilu se přidá 545 mg (5 mmol) 3-hydroxymethylpyridinu a směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se za intenzivního míchání vylije do 100 ml

ethylacetátu, vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí malým množstvím ethylacetátu se vyčistí. Získá se 2,06 g (100 %) sloučeniny uvedené v názvu (XII-1K) ve formě červenohnědého prášku tajícího za rozkladu při 170 až 180 °C.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 1780, 1725, 1675, 1615, 1530, 1385, 1225, 1040, 750, 700.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})} \text{ nm } (E_1^{1\%})$ 290 (196).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}}$ 3,7 (2H, šs, 2-H), 3,91 (3H, s, OCH₃), 4,70 (2H, s, Py-CH₂-OH), 5,28 (2H, m, CH₂-N⁺), 5,23 (1H, d, J=5 Hz, 6-H), 5,90 (1H, d, J=5 Hz, 7-H), 6,34 (1H, m, 3-CH=CH), 6,86 (1H, d, J=16 Hz, 3-CH), 6,89 (1H, s, CHPh₂), 7,35 (1OH, m, Ph-H), 7,9 - 8,9 (4H, m, Py-H).

B. 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-hydroxymethylpyridinio)-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1K) (E-isomer)

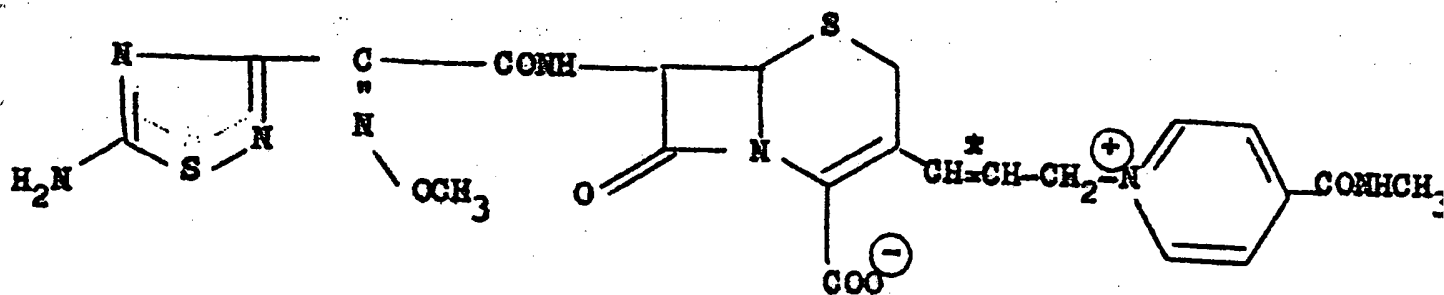
Směs 2,0 g (2,4 mmol) E-isomera sloučeniny XII-1K a 1 g hydrogensířičitanu sodného v 10 ml 85% kyseliny mravenčí se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí zhruba na objem 5 ml a olejovitý zbytek se za intenzivního míchání vylije do 100 ml acetonu. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se malým množstvím acetonu a vysuší se. Získá se 1,1 g červenohnědého prášku, který po vyčištění sloupcovou chromatografií (PrepPAK-500/C₁₈) poskytne 283 mg (22 %) sloučeniny I-1K ve formě amorfního prášku. Tento prášek se krystaluje ze 4N kyseliny sírové a acetonu, čímž se získá 144 mg sloučeniny uvedené v názvu (I-1K) ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalů tajících za rozkladu při 183 až 188 °C.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1775, 1680 rameno, 1660, 1630, 1225, 1045, 850.

UV: λ_{max} fosfátový pufr (pH 7) nm ($\epsilon_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 236,5 (283)
 275 rameno (284)
 292,5 (330).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 3,75 (2H, s, 2-H), 4,18 (3H, s, OCH₃),
 4,97 (2H, s, Py-CH₂OH), 5,35 (1H, d,
 J=4 Hz, 6-H), 5,43 (2H, d, J=6,5 Hz,
 CH₂-N⁺), 5,92 (1H, d, J=4 Hz, 7-H),
 6,18 (1H, d-t, J=16 Hz, J=6,5 Hz,
 3-CH=CH-), 6,97 (1H, d, J=16 Hz, 3-CH),
 8,13 (1H, d-d, J=8 Hz, J=6 Hz, Py-H),
 8,60 (1H, d, J=8 Hz, Py-H), 8,84 (1H, d,
 J=6 Hz, Py-H), 8,90 (1H, s, Py-H).

P ř í k l a d 19



(I-1M) ^{*}E

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-N-methylkarbamoylpyridinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-karboxylát (I-1M) (E-isomer)

Směs 450 mg (0,62 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propenyl)-3-cephem-4-karboxylátu (IX-1; E-isomer) a 215 mg (1,58 mmol) 4-N-methylkarbamoylpyridinu [připraven podle postupu, který popsal M. Samejima, Yakugaku Zasshi, 80, 1706 (1960)] ve 2 ml acetonitrilu se v dusíkové atmosféře 5 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpařuje sníženého tlaku a zbytek se trituruje s etherem, čímž se získá 530 mg kvarterní soli. Směs této pevné látky

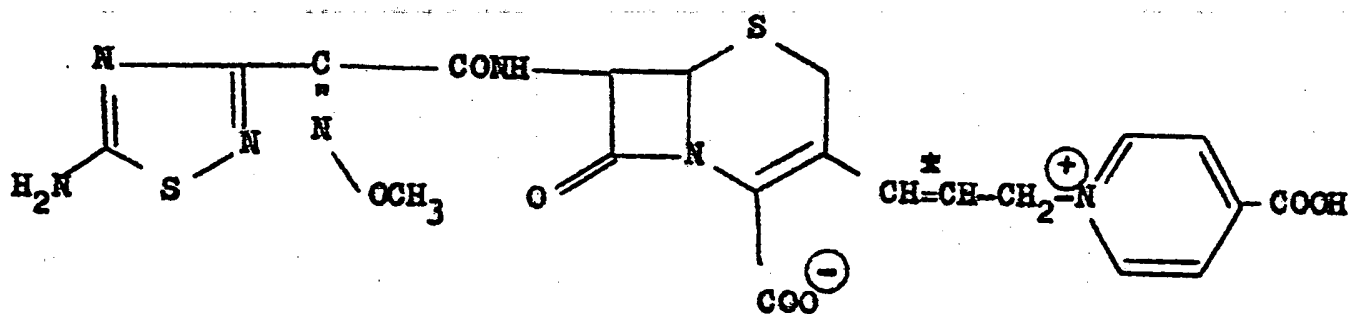
a 150 mg hydrogensířičitanu sodného ve 2 ml 85% kyseliny mravenčí se 4 hodiny míchá a pak se 30 minut zahřívá na 40 °C. Výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se trituruje a acetonem a surový produkt se odfiltruje. Tento surový produkt se podrobí chromatografii na sloupci iontoměniče HP-20 (1,5x18 cm), která se vymývá vodou a 30% vodným methanolem. Methanolický eluát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se lyofilizuje, čímž se získá 140 mg amorfni práškové látky, která se dále čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií (Lichrosorb HP-18, rozpouštědlo: 15% methanol). Lyofilizací eluátu získaného z této vysokotlaké kapalinové chromatografie se získá 60 mg (18 %) sloučeniny uvedené v názvu, (I-1M), tající za rozkladu při 180 až 183 °C. Čistota produktu činí 80 %.

IC: $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 1760, 1660, 1600.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm (ε) 230 (22100),
286 (22100).

NMR: δ D_2O
ppm 3,08 (3H, s, $CONHCH_3$), 3,72 (2H, s, 2-H),
4,16 (3H, s, OCH_3), 5,35 (1H, d, $J=4,5$ Hz,
6-H), 5,95 (1H, d, $J=4,5$ Hz, 7-H), 7,00
(1H, d, $J=16$ Hz, 3-CH), 8,35 (2H, d,
 $J=6$ Hz, pyridin-H), 9,05 (2H, d,
 $J=16$ Hz, pyridin-H).

P ř í k l a d 20



(I-1N) $E/Z = 7/1$

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-karboxypyridinio)-1-propenyl]-3-
-cefem-4-karboxylát (I-1N)

K suspensi 340 mg (2,8 mmol) isonikotinové
kyseliny ve 3,5 ml suchého dimethylformamidu se za mí-
chání v dusíkové atmosféře přidá 0,7 ml (2,8 mmol)
N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu. K vzniklému šedému

roztoku se v jediné dávce přidá 720 mg (1 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-3-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propenyl)-3-cefem-4-karboxylátu (IX-1; E-isomer) a červeně zbarvený roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se za míchání přikape k 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného obsahujícího 150 mg thiosíranu sodného. Vyloučená žlutá sraženina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Získá se 722 mg světle žlutého prášku. 700 mg tohoto prášku a 70 mg hydrogensířičitanu sodného se rozpustí v 5 ml 85% kyseliny mravenčí a roztok se 1,5 hodiny nechá stát při teplotě místnosti. Výsledná směs se suspenduje v 50 ml toluenu a směs se odpaří. Zbytek se trituruje se 70 ml acetonu a vyloučená sraženina se odfiltruje, čímž se získá 421 mg žlutého prášku. 400 mg tohoto surového práškového produktu se suspenduje ve 2 ml vody a k suspenzi se přidá hydrogenuhličitan sodný. Vzniklý tmavý roztok se nanese na sloupec 50 ml náplně PrepPAK/C₁₈ a sloupec se vymyje 200 ml vody. Eluát se odebírá v 10¹ frakcích po 20 ml. Žádané frakce (frakce č. 4 až 7) se spojí, 2N kyselinou chlorovodíkovou se okyslí na pH 3 a zahustí se. Zbytek se trituruje se 30 ml acetonu a vyloučená sraženina se odfiltruje.

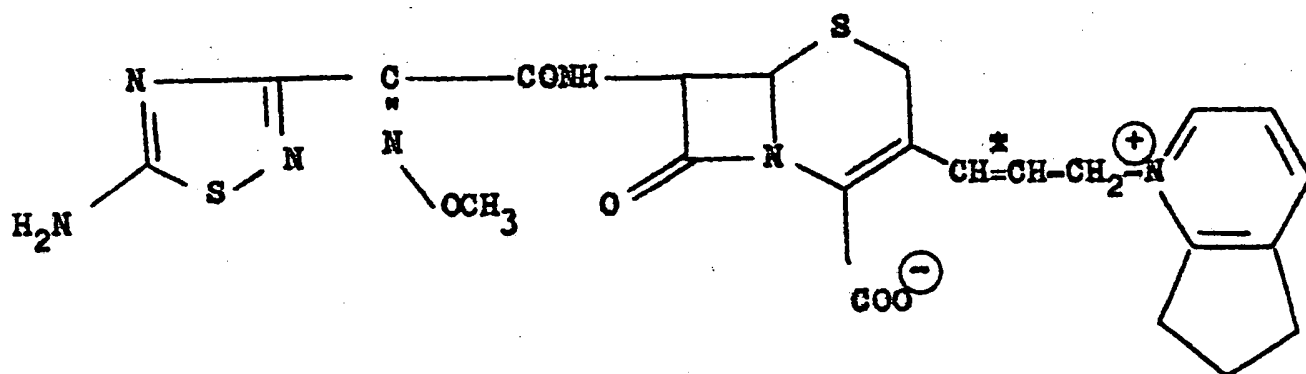
Získá se 201 mg (37 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-1N) ve formě žlutého prášku tajícího za rozkladu nad 189 °C. Získaný produkt má čistotu 80 % a je tvořen směsí isomerů E a Z v poměru 7 : 1.

IC: $\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ 1770, 1665, 1600.

UV: λ_{max} fosfátový pufr (pH 7) nm (ϵ) 227 (22500),
290 (22100).

NMR: $\int_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3}$ 3,7 (2H, šs), 4,15 (3H, s),
5,32 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,39 (2H, d, $J=6$ Hz), 6,14 (1H, d-t, $J=15,5$ a 6 Hz), 7,03 (1H, d, $J=15,5$ Hz), 8,31 (2H, d, $J=7$ Hz), 8,94 (2H, d, $J=7$ Hz).

P ř í k l a d 21



(I-10) ^{*}E

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2,3-cyklopentenopyridinio)-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (I-10) (E-isomer)

Směs 450 mg (0,62 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propenyl)-3-cefem-4-karboxylátu (IX-1; E-isomer) a 217 mg ~~XXXX~~ (1,83 mmol) 2,3-cyklopentenopyridinu se ve 2 ml acetonitrilu v dusíkové atmosféře 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se trituruje s etherem, čímž se získá 560 mg kvartérní soli. Směs této pevné látky a 2 ml 85% kyseliny mravenčí se pod dusíkem 3 hodiny míchá při teplotě

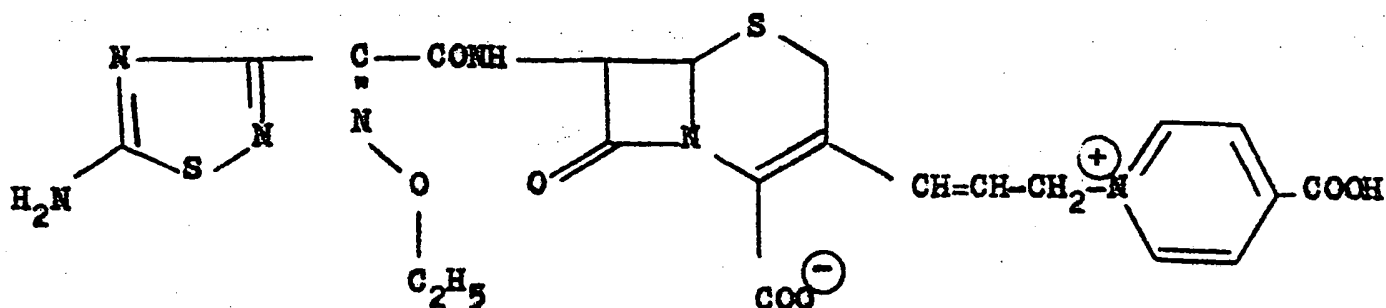
místnosti a pak se 30 minut zahřívá na teplotu 40 °C. Výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek poskytne triturací 391 mg surového produktu, který se vyčistí chromatografií na sloupci iontoměniče HP-20 (1,5x18 cm). Sloupec se vymývá vodou a 30% vodným methanolem. Methanolický eluát se odpaří za sníženého tlaku a odparek se lyofilizuje. Získá se 160 mg amorf-ního práškového produktu, který se dále čistí vysoko-tlakou kapalinovou chromatografií na adsorbentu Lichrosorb za použití 10% methanolu jako rozpouštěd-la. Eluát z vysokotlaké kapalinové chromatografie se lyofilizuje, čímž se získá 50 mg (15 %) sloučeniny uvedené v názvu (I-10), tající za rozkladu nad 190 °C. Čistota produktu činí 75 %.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 1765, 1670, 1600.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm (ϵ) 235 (20000),
283 (25000).

NMR: $\int_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}$ 2,2 - 2,6 (2H, m, $-\text{CH}_2-$),
3,1 - 3,6 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 3,72 (2H, s,
2-H), 4,17 (3H, OCH_3), 5,33 (1H, d,
 $J=4,5 \text{ Hz}$, 6-H), 5,90 (1H, d, $J=4,5 \text{ Hz}$,
7-H), 6,75 (1H, d, $J=16 \text{ Hz}$, 3-CH),
7,65 - 8,2 (3H, m, pyridin-H).

Příklad 22



(I-2N)

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karboxypyridinio)-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (I-2N) (E-isomer)

a

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karboxypyridinio)-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (I-2N) (Z-isomer)

K ochlazené směsi 1,0 ml (4,12 mmol) BSA a 506 mg (4,12 mmol) isonikotinové kyseliny se přidá 1,0 g (1,37 mmol) sloučeniny IX-2 ~~(a-přímým způsobem)~~ a směs se v dusíkové atmosféře 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vylije do 20 ml 10% roztoku thiosíranu sodného, čímž se vyaráží

1,3 g kvarterní soli, která se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Směs této pevné látky a 0,3 g hydrogensířčitanu sodného v 5 ml 98% kyseliny mravenčí se 1 hodinu zahřívá na 40 °C a pak se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s acetone a směs se zfiltruje, čímž se získá 900 mg surového produktu, který je tvořen směsí E-propenylisomeru a Z-propenylisomeru v poměru 2:1. Dělení isomerů se provádí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na sloupci adsorbentu Lichrosorb, za použití 15% methanolu jako elučního činidla. Rychleji postupující frakce se spojí, odpaří se za sníženého tlaku a odparek se lyofilizuje. Získá se 44 mg (výtěžek 6 %) E-propenylisomeru sloučeniny I-2N. Z pomaleji postupujících frakcí se analogickým způsobem získá 32 mg (výtěžek 4 %) Z-propenylisomeru sloučeniny I-2N.

I-2N, E-isomer

Teplota tání: vyšší než 200 °C (rozklad).

IC: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 1765, 1660, 1620, 1380.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{voda}}$ nm (ϵ) 228 (22200), 291 (23600).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 1,45 (3H, t, $J=6$ Hz, CH_2CH_3), 3,72 (2H, s, 2-H), 4,45 (2H, q, CH_2CH_3), 5,40 (1H, d, $J=4$ Hz, 6-H), 5,90 (1H, d, $J=4$ Hz, 7-H), 7,05 (1H, d, $J=15$ Hz, 3-CH), 8,30 (2H, d, $J=6$ Hz, Py-H), 8,95 (2H, d, $J=6$ Hz, Py-H).

I-2N, Z-isomer

Teplota tání: vyšší než 200 °C (rozklad).

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1760, 1660 (rameno), 1620, 1370.

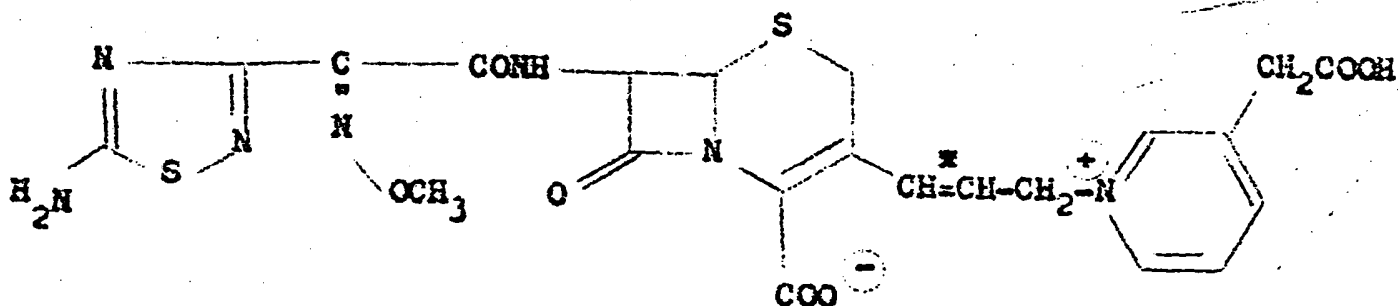
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm (ϵ) 225 (22400), 275 (rameno, 16000).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 1,45 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 3,50 (1H, d, $J=17$ Hz, 2-H), 3,75 (1H, d, $J=17$ Hz, 2-H), 5,38 (1H, d, $J=4$ Hz, 6-H), 5,95 (1H, d, $J=4$ Hz, 7-H), 6,62 (1H, d, $J=11$ Hz, 3-CH), 8,35 (2H, d, $J=6$ Hz, Py-H), 8,92 (2H, d, $J=6$ Hz, Py-H).

~~hydrochloridu v 10 ml dichlormethanu se přidá 4,98 ml (18 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a výsledná směs - 113 -~~

- 113 -

Příklad 23



(I-1P) [±]E

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-karboxymethylpyridinio)-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1P) (E-isomer)

A. Difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-karboxymethylpyridinio)-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (XII-1P, jodid, E-isomer)

K suspenzi 0,89 g (5 mmol) 3-karboxymethylpyridin-hydrochloridu v 10 ml dichlormethanu se přidá 4,98 ml (18 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti až do vzniku širého roztoku. K tomuto roztoku se přidá 1,79 g

(2,5 mmol) sloučeniny IX-1 a reakční směs se nechá stát při teplotě místnosti. Po 3 hodinách se k ochlazené směsi přidají 3 ml methanolu a roztok se odpaří ve vakuu na olejovitý zbytek, který po trituraci s ethylacetátem poskytne 2,28 g sloučeniny uvedené v názvu (XII-1P) ve formě červenohnědého prášku tajícího za rozkladu při 161 °C.

IR: $\checkmark_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 1780, 1720, 1675, 1630, 1530, 1385, 1225, 1045, 755, 700.

UV: $\lambda_{\text{ppm}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ mm ($E_1^{1\%}$ cm) 295 (188).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}}$ 3,70 (2H, šs, 2-H), 3,90 (5H, s, OCH₃ a Py-CH₂CO), 5,25 (3H, m, -CH₂N⁺ a 6-H), 5,92 (1H, d, J=4,5 Hz, 7-H), 6,35 (1H, m, 3-CH=CH-), 6,90 (1H, d, J=16 Hz, 3-CH), 6,92 (1H, s, CHPh₂), 7,35 (1OH, m, Ph-H), 8,8 - 9,0 (4H, m, Py-H).

B. 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxy-
iminoacetamido]-3-[3-(3-karboxymethylpyridinio)-
-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1P)
(E-isomer)

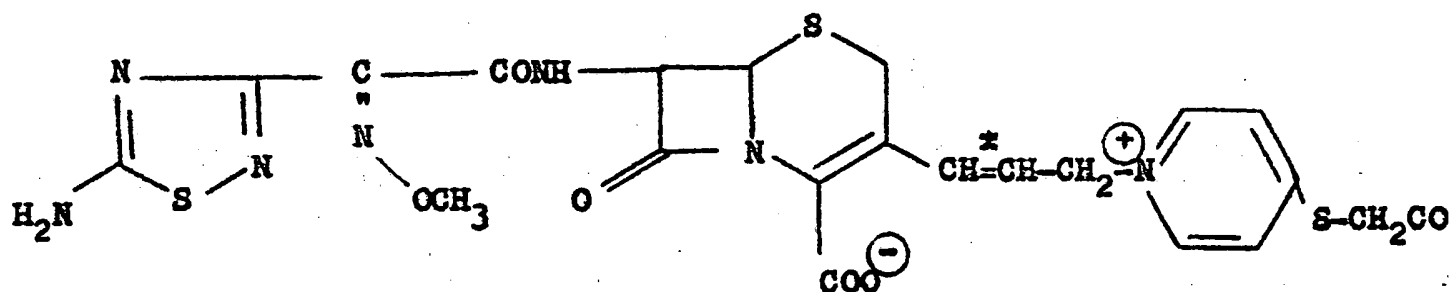
Směs 2,28 g jodidu sloučeniny XII-1P a
1,1 g hydrogensířičitanu sodného v 10 ml kyseliny
mravenčí se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti.
Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí na objem
zhruba 5 ml a olejovitý zbytek se trituruje se 100 ml
acetonu. Získá se 1,22 g surového produktu, která po
vyčištění chromatografií na sloupci 420 ml iontomění-
če HP-20 poskytne 533 mg sloučeniny uvedené v názvu
(I-1P) ve formě světle žlutého amorfního prášku tají-
cího za rozkladu při 165 °C. Výtěžek vztažený na
sloučeninu IX-1 činí 38 %.

IR: $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 1770, 1670, 1600, 1530, 1385, 1140,
1040.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 6,2)}}$ nm ($\epsilon_{1\%}^{1\text{cm}}$) 234 (374),
277 rameno
(390),
290 (402).

NMR: $\delta_{\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3}$ ppm 3,78 (2H, s, 2-H), 3,92 (2H, s, Py-CH₂CO), 4,22 (3H, s, OCH₃), 5,40 (1H, d, J=4 Hz, 6-H), 5,44 (2H, d, J=6,5 Hz, -CH₂-N⁺), 5,97 (1H, d, J=4 Hz, 7-H), 6,20 (1H, d-t, J=16 a 6,5 Hz, 3-CH=CH), 7,08 (1H, d, J=16 Hz, 3-CH), 8,11 (1H, d-d, J=8 a 7 Hz, Py-H₅), 8,53 (1H, d, J=8 Hz, Py-H₄), 8,82 (1H, d, J=7 Hz, Py-H₆), 8,86 (1H, s, Py-H₂).

P ř í k l a d 24



(I-1Q) *E

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[3-(4-karboxymethylthiopyridinio)-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1Q) (E-isomer)

A. Difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karboxymethylthiopyridinio)-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (XII-1Q, jodid, E-isomer)

Ksuspenzi 0,88 g (5 mmol) 4-karboxymethylthiopyridinu v 10 ml dichlormethanu se přidá 5 ml (18 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a směs se míchá při teplotě místnosti až do vzniku čirého roztoku. K tomuto roztoku se přidá 1,79 g (2,5 mmol) E-isomeru sloučeniny IX-1 a výsledná směs se nechá stát při teplotě místnosti. Po 3 hodinách se k studené směsi přidají 3 ml methanolu a vzniklý roztok se odpaří ve vakuu na olejovitý zbytek, který tritrací s ethylacetátem poskytne 2,43 g sloučeniny uvedené v názvu (XII-1Q; jodid) ve formě červenohnědého prášku tajícího za rozkladu při 155 °C.

IR: $\checkmark$ KBr cm^{-1} 1780, 1720, 1670, 1625, 1525, 1385
1225, 1115, 1040, 755, 700.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ nm ($\text{K}_1^{\text{1\%}}$ cm^{-1}) 312 (299).

NMR: δ $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ppm 3,70 (2H, s, 2-H), 3,93 (3H, s, OCH_3), 5,07 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-N}^+$), 5,23 (1H, d, $J=5$ Hz, 6-H), 5,90 (1H, d, $J=5$ Hz, 7-H), 6,29 (1H, m, 3-CH-CH), 6,87 (1H, d, $J=16$ Hz, 3-CH), 6,91 (1H, s, CHPh_2), 7,35 (1CH, m, Ph-H), 7,88 a 8,58 (vždy 2H, d, $J=6$ Hz, Py-H).

B. 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karboxymethylthiopyridinio)-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1Q) (E-isomer)

Směs 2,43 g jodidu sloučeniny XII-1Q a 1,1 g hydrogensířičitanu sodného v 10 ml 8% kyseliny mravenčí se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí na objem zhruba 100 ml, sfiltruje se a zbytek na filtru se vysuší. Získá se 1,39 g surového produktu, který po vyčištění chromatografií na sloupci 20 ml iontoměníče

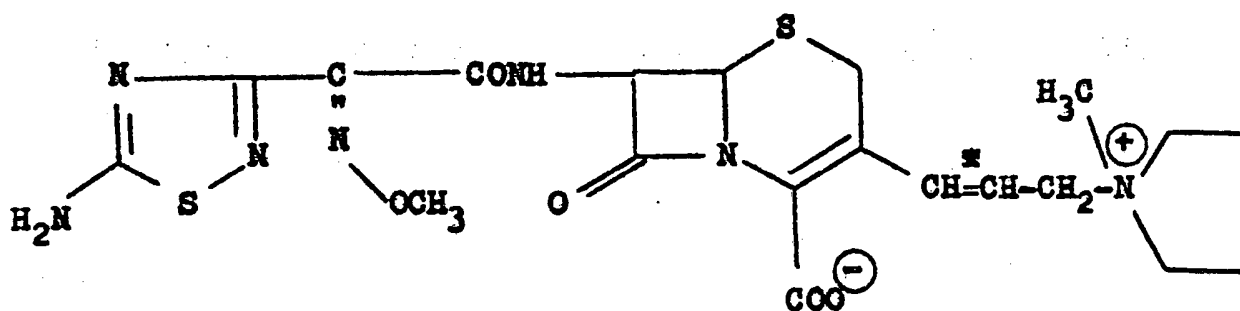
HP-20 poskytne 577 mg sloučeniny uvedené v názvu (I-1Q) ve formě světle žlutého amorfního prášku tajícího za rozkladu při 188 °C. Výtěžek vztažený na sloučeninu IX-1 činí 39 %.

IČ: $\checkmark_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 1765, 1670, 1625, 1530, 1380, 1110, 1035.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr, pH 6,2}}$ nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) 234 (459), 310 (678).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3}$ 3,79 (2H, šs, 2-H), 4,10 (2H, s, S-CH₂), 4,23 (3H, s, OCH₃), 5,25 (2H, d, J=6,5 Hz, CH₂-N⁺), 5,39 (1H, d, J=4,0 Hz, 6-H), 5,97 (1H, d, J=4 Hz, 7-H), 6,18 (1H, d-t, J=15 Hz a 6,5 Hz, 3-CH=CH), 7,05 (1H, d, J=15,5 Hz, 3-CH), 7,84 a 8,55 (vždy 2H, d, J=7 Hz, Py-H).

P ř í k l a d 25



(I-1A) $E/Z = 7/1$

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-karboxylát-sulfát (I-1A, sulfát)

A. Difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]-3-cephem-4-karboxylát (XII-1A, jodid)

K studenému roztoku 21,5 g (30 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jodpropenyl)-3-cephem-4-karboxylátu (IX-1; z přípravy č. ~~XX~~ 6) ve 300 ml ethylacetátu se za míchání při teplotě od -5°C do

0 °C během 1 hodiny přikape roztok 2,55 g (30 mmol) 1-methylpyrrolidinu ve 30 ml ethylacetátu. Reakční směs se ještě 10 minut míchá, načež se vyloučená sraženina odfiltruje a promyje se 200 ml chloroformu. Získá se 23,0 g (95,8 %) sloučeniny uvedené v názvu (IX-1A; jodid), tající za rozkladu nad 175 °C.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1780, 1730, 1685, 1615.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ethanol}} \text{ nm} (E_{1\text{ cm}}^{1\%})$ 218 (435), 295 (188).

B. Difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (XII-1A, chlorid)

23 g (28,7 mmol) sloučeniny vzorce XII-1A (jodid) se rozpustí ve 230 ml směsi stejných dílů acetonu a methanolu a roztok se nanese na sloupec 230 ml iontoměniče Amberlite IRA-410 (chloridová forma), který byl předem promyt stejnou směsí rozpouštědel. Vymyté frakce obsahující žádanou sloučeninu se spojí a zahustí se na olejovitý zbytek, který triturací s 300 ml ethylacetátu poskytne 17,9 g

(87,7 %) sloučeniny uvedené v názvu (XII-1A; chlorid), tající za rozkladu při 190 °C.

IR: $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3380, 1780, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ethanol}} \text{ nm } (E_{1\text{ cm}}^{1\%})$ 220 (369), 290 (232).

C. 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]-3-cefen-4-karboxylát-sulfát (I-1A, sulfát)

Směs 17,8 g (25 mmol) sloučeniny XII-1A (chlorid) a 178 ml 8% kyseliny mravenčí se v dusíkové atmosféře 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří ve vakuu a olejovitý zbytek se trituruje s acetonem, čímž se získá 9,80 g surové sloučeniny I-1A. Po zahustění filtrátu a acetonu z trituratione se získá dalších 2,95 g surové sloučeniny I-1A. Oba podíly tohoto surového materiálu se spojí a extrahují se nejprve 1 litrem a pak 0,5 litru 2N kyseliny chlorovodíkové. Spojené extrakty se nanesou na sloupec 1,5 litru pryskyřice Diaion HP-20, který se vymývá vodou a 30% vodným methanolem. Žádané frakce se spojí a odpaří se ve vakuu na olejovitý zbytek, který po postupné triturationi nejprve s 200 ml isopro-

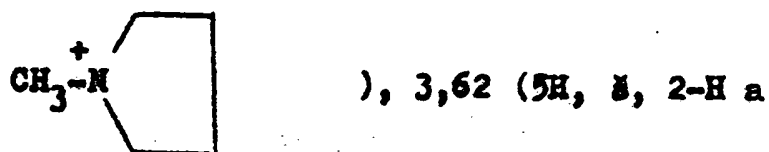
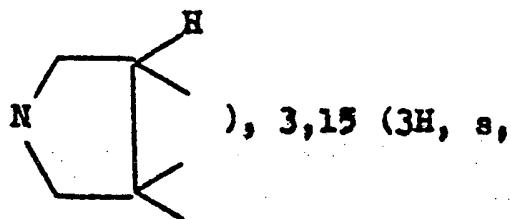
panolu a pak s 200 ml acetonu poskytne 7,09 g nažloutlého práškovitého materiálu. Tento materiál (6,80 g) se rozpustí ve 200 ml vody a roztok se podrobí chromatografii na sloupci 90 ml PrepPAK-500/C₁₈ za použití vody a 10% vodného methanolu jako elučního činidla. Eluát se odebírá ve frakcích o objemu 20 ml, přičemž průběh chromatografie se sleduje vysoce účinnou kapalinovou chromatografií [kolona, Nucleocil SSC-OBS-262, 8 x 100 mm; mobilní fáze: 0,01M fosfátový pufr (pH 7,2)/CH₃OH 90:10; detekce: UV (254 nm)]. Frakce č. 4 až 10 se spojí, odpaří se za sníženého tlaku a zbytek se podrobí lyofilizaci. Získá se 2,28 g žlutého práškového produktu (E/Z = 7/1; čistota 70 %) [podíl 1]. Frakce č. 11 až 85 se zpracují stejným způsobem jako výše, čímž se získá 3,27 g žlutého práškového produktu (E/Z = 5/1; čistota 70 %) [podíl 2]. Část podílu 1 o hmotnosti 1,0 g se vyčistí chromatografií na 90 ml PrepPAK-500/C₁₈. Sloupec se postupně vymývá vodou a 5% vodným methanolem. Eluát obsahující žádanou látku se zahustí a odparek se lyofilizuje, čímž se získá 638 mg žlutého práškového produktu (E/Z = 7/1; čistota 80 %). Další část podílu 1 o hmotnosti 1,14 g se zpracuje stejným způsobem, čímž se získá 880 mg žlutého práškového produktu (E/Z = 7-1;

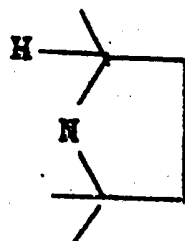
čistota 80 %). Oba vyčištěné vzorky se spojí a 1,45 g tohoto materiálu se rozpustí v 5 ml 1N kyseliny sírové. Roztok se zředí za míchání 315 ml acetonu a vy-loučená krémové zbarvená sraženina se odfiltruje. Získá se 1,48 g sloučeniny uvedené v názvu (I-1A; sulfát) (E/Z = 7/1; čistota 80 %), tající za rozkla-du nad 185 °C.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3380, 3000, 1765, 1675, 1630, 1535, 1390, 1115.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr, pH 7}} \text{ nm } (\epsilon)$ 236 (19900), 291,5 (22500).

NMR: $\delta_{\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3}^{\text{ppm}}$ 2,36 (4H, s ,

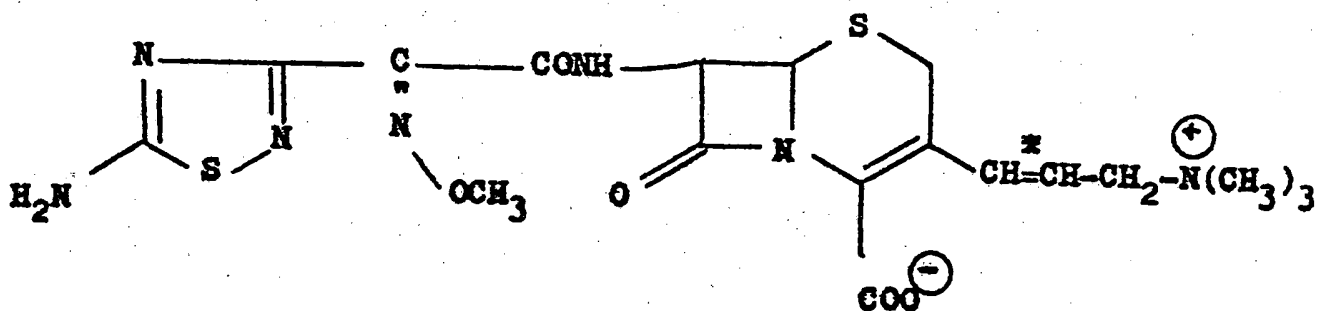




), 3,83 (1H, s, 2-H), 4,13 (2H,

d, $J=8$ Hz, CH_2N^+), 4,22 (3H, s, OCH_3),
 5,39 (1H, d, $J=4,5$ Hz, 6-H), 5,96 (1H,
 d, $J=4,5$ Hz, 7-H), 6,00 (1H, m,
 3-CH=CH), 6,67 (1/8H, d, $J=10$ Hz,
 3-CH, cis), 7,04 (7/8H, d, $J=16$ Hz,
 3-CH, trans).

Příklad 26



(I-1D) $^*E/Z = 10/1$

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-trimethylammonio-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1D)

A. Difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-trimethylammonio-1-propenyl)-3-cefem-4-karboxylát (XII-1D, jodid)

K roztoku 13,0 g (19 mmol) difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jodpropenyl)-3-cefem-4-karboxylátu (IX-1; z přípravy č. 10) ve 38 ml suchého ethylacetátu se při teplotě -5°C přidá 1,75 ml (19,1 mmol) 1,1N trimethylaminu v ethylacetátu a výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě -5°C . Vyloučená sraženina se odfiltruje, důkladně se promyje chloroformem a vysuší se. Získá se 12,5 g (88 %) sloučeniny uvedené v názvu (XII-1D) ve formě jodidu.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3300, 1765, 1720, 1665.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ethanol}}$ nm (ϵ) 300 (18400).

B. Difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-trimethylammonio-1-propenyl)-3-cefem-4-karboxylát (XII-1D, chlorid)

12,5 g jodidu XII-1D se rozpustí v 60 ml směsi stejných dílů methanolu a acetonu a roztok se prolije sloupcem 125 ml iontoměniče IRA-410 (Cl^-). Sloupec se vymyje 300 ml směsi stejných dílů methanolu a acetonu, eluát se odpaří ve vakuu a odparek se trituruje se 300 ml isopropyletheru. Získá se 10,4 g (91 %) kvarterní soli XII-1D (chlorid).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, ~~XXXX~~ 1765, 1710, 1665.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ethanol}} \text{ nm}$ (E) 298 (15100).

C. 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-trimethylammonio-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (I-1F, sulfát, E-isomer)

Roztok 10,4 g (16,0 mmol) sloučeniny XII-1D (chlorid) ve 20,8 ml 8% kyseliny mravenčí se nechá 3 hodiny stát při teplotě místnosti a pak se zahustí ve vakuu. Zbytek se rozmíchá s 210 ml

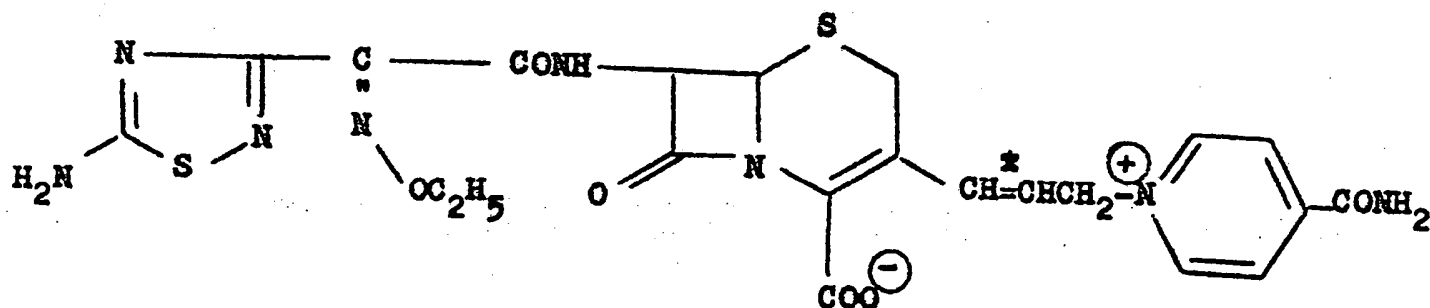
Isopropanolu a vyloučená sraženina se odfiltruje. Pevný produkt (10,1 g) se trituruje s 210 ml vody, neutralizuje se hydrogenuhlíkitanem sodným, výsledná suspenze se zfiltruje a filtrát se chromatografuje na sloupci 300 ml iontoměniče HP-20, který se postupně vymývá 1000 ml vody, 200 ml 10% methanolu a 150 ml 30% methanolu. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci s reverzní fází (PrepPAK-500/C₁₈; 200 ml), který se postupně vymývá 600 ml vody a 200 ml 30% methanolu. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, čímž se získá 2,52 g (18 %) sloučeniny uvedené v názvu. Roztok 1,5 g tohoto produktu ve formě obojetného iontu v 5 ml 1N kyseliny sírové se po částech přidá k 300 ml acetonu, vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší. Výtěžek sulfátu I-1D činí 1,42 g (80 %). Podle vysoce účinné kapalinové chromatografie je poměr isomerů E/Z zhruba 10/1.

IC: $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3380, 1765, 1665.

UV: λ_{max} fosfátový pufr, pH 7 nm (ϵ) 237 (19500),
293 (22400).

NMR: δ^{D_2O} ppm 3,25 (9H, s, N^+-CH_3), 3,94 (2H, s, 2-H), 4,14 (2H, s, $J=7$ Hz, CH_2N^+), 4,23 (3H, s, O- CH_3), 5,42 (1H, s, $J=4,5$ Hz, 6-H), 6,00 (1H, d, $J=4,5$ Hz, 7-H), 6,23 (1H, d-t, $J=7$ a 16 Hz, 3-CH=CH), 7,23 (1H, d, $J=16$ Hz, 3-CH).

Analogickými postupy jako v předcházejících příkladech je možno připravit rovněž následující sloučeniny podle vynálezu:



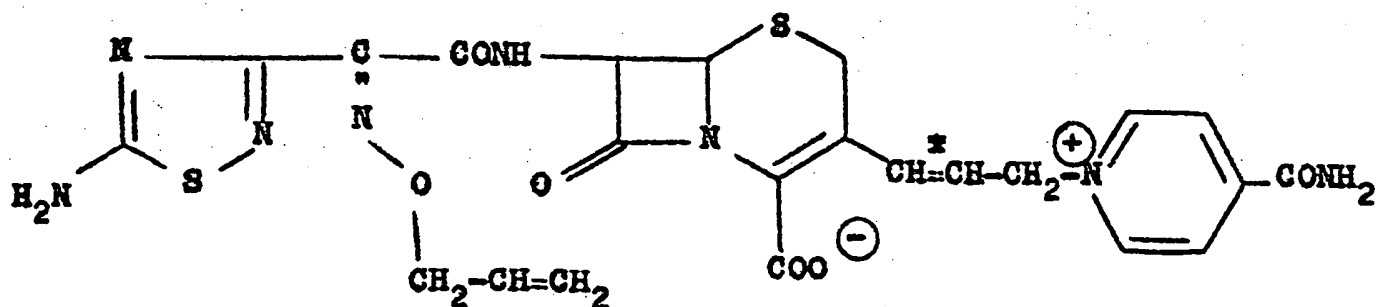
(I-2H) $*E$

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-karboxylát [(I-2H)]

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ 3300, 1780, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7) nm } (\epsilon)}$ 227 (22300),
288 (22800).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 1,44 (3H, t, $J=7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 3,74 (2H, šs, 2-H), 4,45 (2H, q, $J=7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 5,36 (1H, d, $J=4,5$ Hz, 6-H), 5,46 (2H, d, $J=7$ Hz, 3-CH=CH-CH₂), 5,92 (1H, d, $J=4,5$ Hz, 7-H), 6,20 (1H, m, 3-CH=CH), 7,04 (1H, d, $J=16$ Hz, 3-CH=CH), 8,43 (2H, d, $J=7$ Hz, Py-H_A), 9,10 (2H, d, $J=7$ Hz, Py-H_B).



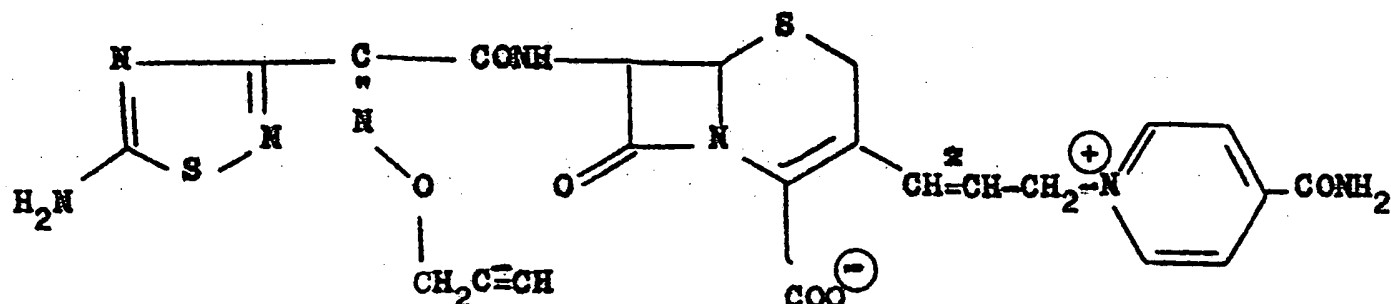
(I-3H) ^Z

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(propen-3-yl-oxoimino)acetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (I-3H) (^Z-isomer)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3400, 1765, 1680, 1605, 1400.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm (ϵ) 226 (24600),
288 (22800).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 3,75 (2H, s, 2-H), 5,41 (1H, d, $J=5 \text{ Hz}$, 6-H), 5,50 (4H, m, CH_2N^+ a $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,98 (1H, d, $J=5 \text{ Hz}$, 7-H), 6,20 (1H, m, 3-CH=CH), 7,09 (1H, d, $J=17 \text{ Hz}$, 3-CH), ~~8,50~~ 8,50 (2H, d, $J=7 \text{ Hz}$, Py-H), 9,16 (2H, d, $J=7 \text{ Hz}$, Py-H).



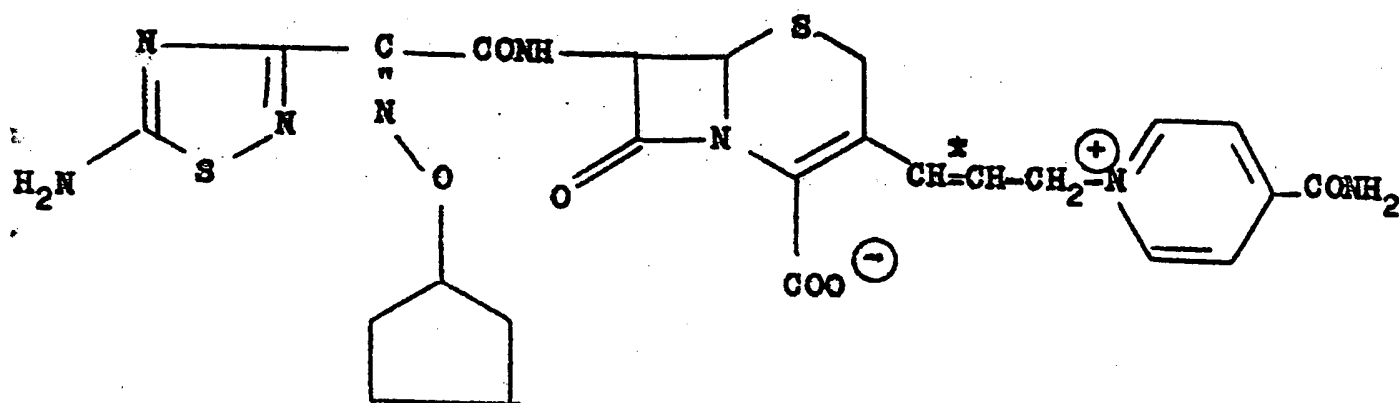
(I-4H) [±]_E

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxy-iminoacetamido]-3-[3-(4-karbamylpyridinio)-1-propenyl]-3-cefem-4-karboxylát (I-4H) (E-isomer)

IC: $\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ 3400, 2120, 1765, 1680, 1610.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm (ϵ) 229 (24000),
288 (21200).

NMR: $\delta^{\text{D}_2\text{O}}$ ppm 3,78 (2H, s, 2-H), 5,15 (2H, d, $J=1$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$), 5,40 (1H, d, $J=5$ Hz, 6-H), 5,50 (2H, m, $\text{CH}-\text{N}^+$), 5,98 (1H, d, $J=5$ Hz, 7-H), 6,20 (1H, m, 3-CH=CH), 7,05 (1H, d, $J=17$ Hz, 3-CH), 8,50 (2H, d, $J=7$ Hz, Py-H), 9,16 (2H, d, $J=7$ Hz, Py-H).

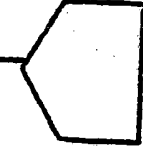


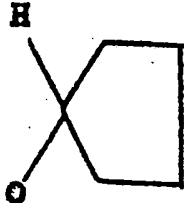
(I-5H) [±]E

7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyklopentyloxy-
iminoacetamid]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propenyl]
-3-cefem-4-karboxylát (I-5H) (E-isomer)

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3400, 1770, 1680, 1605, 1530.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr (pH 7)}}$ nm (ε) 224 (23300),
286 (24600).

NMR: $\int_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 1,70 (8H, šs, H-) , 4,68 (1H,

šs, ) , 5,05 (1H, d, J=5 Hz

6-H), 5,30 (2H, m, CH₂N⁺), 5,67 (1H, d-d, J=5 Hz a 7 Hz, 7-H), 6,20 (1H, m, 3-CH=CH),

7,08 (1H, d, J=17 Hz, 3-CH), 8,34 (2H, d, J=7 Hz, Py-H), 9,11 (2H, d, J=7 Hz, Py-H), 9,38 (1H, d, J=7 Hz, 7-NH).

V následující části jsou popsány přípravy některých výchozích látek.

P ř í p r a v a 1

Difenylmethyl-7-amino-3-(3-chlor-1-propen-1-yl)-3-cefen-4-karboxylát (XVIII)

K roztoku 251 mg (1,5 mmol) Girardova činidla T [hydrazid (karboxymethyl)trimethylamonium-chloridu] v 10 ml methanolu, obsahujícímu 0,25 ml kyseliny octové se při teplotě 5 °C přidá roztok 180 mg (0,34 mmol) sloučeniny XVII v 10 ml ethylacetátu. Po 30-minutovém míchání při teplotě 5 °C se směs k odstranění methanolu zahustí a k odparku se přidá 20 ml ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje dvakrát vždy 5 ml vody, 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pak 5 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se

143 mg (97 %) sloučeniny uvedené v názvu (XVIII; isomer Z) ve formě žlutého prášku tajícího za rozkladu nad 100 °C.

IČ: $\nu_{\text{KBr}}^{\text{cm}^{-1}}$ 3400, 1770, 1720.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ethanol}}$ nm (ϵ) 252 (3700), 258 (3800),
260 (4000), 274 (4000),
285 (4000).

Příprava 2

Difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamidol]-3-(3-chlor-1-propen-1-yl)-3-cefen-4-karboxylát IX (VIII-1)

Směs 10,1 g (50 mmol) 2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoctové kyseliny (III-1) a 10,4 g (50 mmol) chloridu fosforečného ve 100 ml suchého dichlormethanu se 2 hodiny míchá při teplotě -7 až -15 °C. Výsledný širý roztok se vylije do 500 ml n-hexanu, přičemž se vyloučí sraženina. Organická vrstva se oddekantuje a zbylý pevný materiál se trituruje se 100 ml n-hexanu. Žlutá

sraženina se odfiltruje a po vysušení ve vaku poskytl
ne 12,5 g (99 %) chloridu kyseliny, tajícího za roz-
kladu při 80 °C.

IR: λ_{max} ν_{max} cm^{-1} 1770.

25 mg (0,1 mmol) shora připraveného chlo-
ridu kyseliny se za míchání při teplotě místnosti
přidá k roztoku 44 mg (0,1 mmol) sloučeniny XVIII
(Z-isomer) z příkru přípravy 1 v 5 ml suchého di-
chlormethanu. Po třiceti minutách se směs zahustí za
sníženého tlaku, odparek se zředí 20 ml ethylacetátu
a 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu
sodného, organická vrstva se promyje 5 ml
nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodné-
ho, 5 ml roztoku chloridu sodného, 5 ml 10% kyseliny
chlorovodíkové a 5 ml roztoku chloridu sodného, vy-
suší se síranem hořečnatým a nař odpaří se k suchu.
Žlutý pěnovitý produkt se vyčistí chromatografií na
sloupci 1 g silikagelu obsahujícího 0,1 ml 1/1,5M
fosfátového pufru o pH 6,4. Elueí sloupce směsí di-
chlormethanu a methanolu (100:1) se získá 31 mg (50 %)
sloučeniny uvedené v názvu (VIII-1; Z-isomer) ve
formě žlutého práškového materiálu tajícího za roz-
kladu nad 150 °C.

IC: $\sqrt{\frac{\text{KBr}}{\text{max}}} \text{ cm}^{-1}$ 3400, 1775, 1720, 1675, 1630.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ethanol}}$ nm (Σ) 240 (17000), 280 (10000).

NMR: $\int_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 3,6 (2H, m, 2-H), 3,92 (3H, s, O-CH₃)
4,0 (2H, m, CH₂Cl), 5,27 (2H, m, 6-H a
3-CH=CH), 5,83 (1H, d-d, J=4,5 a 10,
7-H), 6,25 (1H, d, J=11, 3-CH), ~~EX~~ 6,83
(1H, s, CHPh₂), 7,33 (1OH, m, Ph-H),
8,0 (2H, s, NH₂), 9,57 (1H, d, J=10,
7-NH).

P ř í p r a v a 3

Difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-
-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-
-cefem-4-karboxylát (IX-1)

Roztok 480 mg (0,77 mmol) sloučeniny
VIII-1 (Z/E = 2/1) v 10 ml suchého acetonu obsahu-
jícího 346 mg (2,3 mmol) jodidu sodného se 30 minut
míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří
za sníženého tlaku a olejovitý zbytek se roztřepe
mezi 50 ml ethylacetátu a 10 ml vody. Horní vrstva

se postupně promyje 10 ml 10% (hmotnost/objem) vodného roztoku thiosíranu sodného a 10 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 540 mg (98 %) sloučeniny uvedené v názvu (IX-1; ~~XXXX~~ Z/E = 1/1) ve formě načervenalé amorfní pevné látky tající za rozkladu nad 120 °C.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1780, 1720, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ethanol}} \text{ nm} (\epsilon)$ 240 (21000), 290 (12000).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-D}_2\text{O}}$ 3,67 (2H, m, 2-H), 5,29 (1H, d, J=4,5, 6-H), 5,95 (1H, d, J=4,5, 7-H), 6,27 (1/2H, d, J=11, 3-CH cis), 6,72 (1/2H, d, J=16, 3-CH trans), 6,87 a 6,96 (vždy 1/2H, s, CHPh_2), 7,4 (1OH, m, Ph-H).

Příprava 4

Difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-
-2-methoxyiminoacetamido)-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-
-3-cefen-4-karboxylát (IX-1)

Směs 5,6 g (9 mmol) sloučeniny VIII-1
(Z-isomer) s přípravy 2 a 4 g (27 mmol) jodidu sod-
ného ve 100 ml suchého acetonu se 1,5 hodiny míchá
při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří, ole-
jovitý zbytek se zředí 90 ml ethylacetátu a ethyl-
acetátová vrstva se promyje 10 ml 10% (hmotnost/objem)
vodného roztoku thiosíranu sodného a 10 ml vody.
Po odpaření roztoku vysušeného síranem hořečnatým se
získá žlutý olejovitý materiál, který při trituraci
s isopropyletherem tuhne. Po odfiltrování sraženiny
se získá 4,3 g (67 %) sloučeniny uvedené v názvu
(IX-1; E-isomer), tající za rozkladu nad 165 °C.

IR: $\downarrow$ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} 3400, 1780, 1725, 1680, 1610.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ethanol}}$ nm (ϵ) 240 (18000), 297 (11000).

NMR: $\int_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}}$ 3,90 (3H, s, OCH_3), 5,25 (1H, m, 6-H), 5,95 (1H, m, 7-H), 6,72 (d, $J=16$, 3-CH trans), 6,96 (1H, s, CH-Ph_2), 7,4 (10H, m, Ph-H).

P ř í p r a v a 5

Benzhydryl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-chlor-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát (Z-isomer) (VIII-1)

K roztoku 20 g (42 mmol) sloučeniny XVIII (Z-isomer) ve 420 ml dichlormethanu obsahujícího 34 ml (125 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu se za míchání při teplotě od -10 do 0°C přidá během 30 minut ve 3 podílech 15,2 g (59 mmol) hydrochloridu 2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetylchloridu. Směs se 30 minut míchá při teplotě 0 až 30°C , pak se zahustí za sníženého tlaku, hnědý olejovitý zbytek se rozpustí ve 420 ml ethylacetátu, roztok se postupně promyje třikrát vždy 15 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, 15 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, 15 ml 10% kyseliny chlorovodíkové a 15 ml nasyceného vodného roztoku

chloridu sodného, a zahustí se na objem zhruba 50 ml. Ke koncentrátu se přidá 200 ml n-heptanu, čímž se získá 28,5 g sloučeniny uvedené v názvu (VIII-1; Z-isomer) ve formě bezbarvého prášku takového za rozkladu nad 150 °C. Čistota produktu činí 90 %.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3400, 1780, 1720, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ethanol}} \text{ nm} (\epsilon)$ 240 (20000), 283 (12000).

NMR: $\delta_{\text{acetone-d}_6}^{\text{ppm}}$ 3,6 (2H, m, 2-H), 3,95 (3H, s, OCH_3), 4,0 (2H, m, CH_2Cl), 5,32 (1H, d, $J=4,5 \text{ Hz}$, 6-H), 5,62 (1H, m, 3-CH=CH), 6,02 (1H, d, $J=4,5 \text{ Hz}$, 7-H), 6,32 (1H, d, $J=11 \text{ Hz}$, 3-CH), 6,87 (1H, s, CHPh_2), 7,33 (10H, s, s, Ph-H).

Příprava 6

Benzhydryl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-jod-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát (E-isomer) (IX-1)

Směs 28,5 g sloučeniny VIII-1 (Z-isomer) o čistotě 90 % a 19 g jodidu sodného ve 420 ml suchého acetonu se 10 minut míchá při teplotě místnosti a pak se nechá 2 hodiny stát při teplotě 5 °C. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, k zbytku se přidá 420 ml ethylacetátu a 30 ml 10% (hmotnost/objem) vodného roztoku thiosíranu sodného a směs se protřepe. Organická vrstva se promyje 30 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na objem zhruba 50 ml. Zředěním koncentráту 200 ml n-heptanu se získá 30,6 g (čistota 95 %) sloučeniny uvedené v názvu (IX-1; E-isomer) ve formě žlutého prášku tajícího za rozkladu nad 120 °C.

IČ: $\downarrow$ $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} 3400, 1780, 1725, 1680, 1620.

UV: $\begin{matrix} \text{ethanol} \\ \text{max} \end{matrix}$ nm (ϵ) 306 (15000).

NMR: δ aceton- d_6 ppm 3,71 (2H, m, 2-H), 3,97 (3H, s, OCH_3), 4,0 (2H, d, $J=8$ Hz, CH), 5,26 (1H, d, $J=4,5$ Hz, 6-H), 6,03 (1H, d-d, $J=4,5$ a 8 Hz, působením D_2O změna na dublet $J=4,5$ Hz, 7-H), 6,32 (1H, d-t, $J=15$ a 8 Hz, 3- $CH=CH$), 6,79 (1H, d, $J=15$ Hz, 3- CH), 6,98 (1H, s, $CHPh_2$), 7,35 (10H, m, Ph-H), 7,63 (2H, šs, působením D_2O vymizí, NH_2), 8,52 (1H, d, $J=8$ Hz, působením D_2O vymizí, 7- NH).

P ř í p r a v a 7

Jodid benzhydryl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoyl-1-pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylátu (E-isomer) (XII-1H)

K suspenzi 30,5 g sloučeniny IX-1 (E-isomer) a 26 g (212 mmol) isonikotinamidu ve 120 ml acetonitrilu se přidá 100 ml methanolu až do vyčerpání směsi. Výsledný roztok se v dusíkové atmosféře 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se za sníženého tlaku zahustí zhruba na objem 100 ml. Polotuhý zbytek se trituruje s 200 ml iso-

propyletheru, rozpouštědlo se oddekantuje a zbylý žlutý práškový materiál se promyje 120 ml směsí isopropyletheru a methanolu v poměru 3:1. Práškový produkt se odfiltruje a po vysušení ve vakuu poskytne 36 g sloučeniny uvedené v názvu (XII-1H; E-isomer) ve formě nažloutlého prášku tajícího za rozkladu nad 150 °C. Podle vysoce účinné kapalinové chromatografie činí čistota produktu 75 %.

IC: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1780, 1720, 1680, 1620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ethanol}} \text{ nm} (E_1^{1\%})$ 282 (170).

NMR: $\int^{\text{DMSO-d}_6} \text{ ppm}$ 3,72 (2H, m, 2-H), 3,90 (3H, s, OCH_3), 5,25 (3H, m, 6-H a CH_2N^+), 5,9 (1H, d-d, $J=4,5$ a 8 Hz, po přidání D_2O změna na dublet, $J=4,5$ Hz, 7-H), 6,35 (1H, m, 3-CH=CH), 6,89 (1H, s, CHPh_2), 6,9 (1H, d, $J=16$ Hz, 3-CH), 7,35 (10H, m, Ph-H), 8,06 (2H, šs, po přidání D_2O vymizí, NH_2), 8,21 (2H, šs, po přidání D_2O vymizí, NH_2), 8,36 a 9,07 (vždy 2H, d, $J=6$ Hz, Py-H), 9,57 (1H, d, $J=8$ Hz, po přidání D_2O vymizí, 7-NH).

P ř í p r a v a 8

Benzhydryl-7-benzylidenamino-3-[3-chlor-1-propen-
-1-yl]-3-cefem-4-karboxylát (XVII) (Z-isomer)

K ledem chlazené směsi 13,4 g (28 mmol) krystalického intermediárního 7-aminocefemderivátu XVIII (Z-isomer) a 3,3 g (31 mmol) benzaldehydu ve 150 ml ethylacetátu se během 20 minut za udržování teploty reakční směsi pod 10 °C přikape 56 ml (28 mmol) 0,5N hydroxidu sodného. Směs se za chlazení míchá ještě 15 minut, pak se organická vrstva oddělí, promyje se dvakrát vždy 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. K vysušenému roztoku se přidá malé množství aktivního uhlí, směs se zfiltruje a filtrát se zahustí k suchu. Olejovitý zbytek se rozpustí v 50 ml tetrachlormethanu a roztok se znovu zahustí. Tento postup se opakuje třikrát, přičemž složení směsi se sleduje chromatografií na tenké vrstvě s reverzní fází k potvrzení skutečnosti, že všechny výchozí 7-aminocefalosporin byl přeměněn na Schiffovu bázi. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 16,45 g sloučeniny uvedené v názvu (XVII;

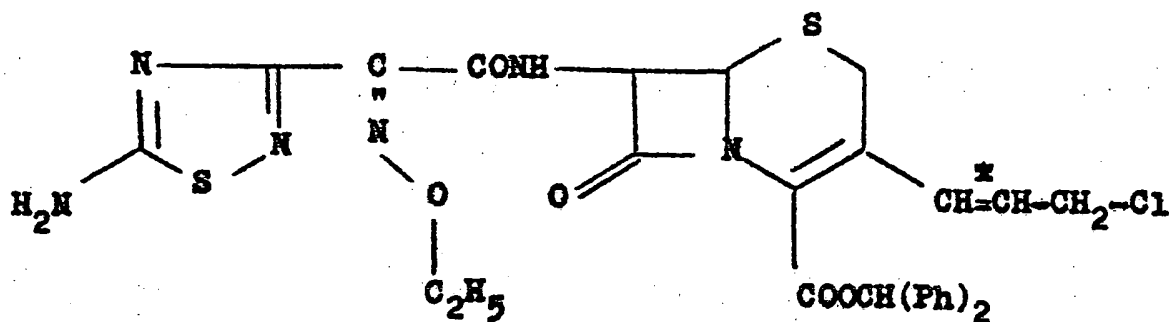
Z-isomer) ve formě světle žlutého prášku tajícího
za rozkladu při 74 °C. Produkt, jehož čistota činí
85 %, se používá v následujícím reakčním stupni
bez čištění.

IČ: $\downarrow$ KBr cm^{-1} 1780, 1725, 1635.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$) 257 (400).

NMR: δ_{CDCl_3} ppm 6,16 (1H, d, J=11 Hz).

Příprava 9



(VIII-2) H_2

Difenylmethyl-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-
-2-(Z)-ethoxyiminoacetamido]-3-[3-chlor-1-propenyl]-
-3-cefen-4-karboxylát (VIII-2, Z-isomer)

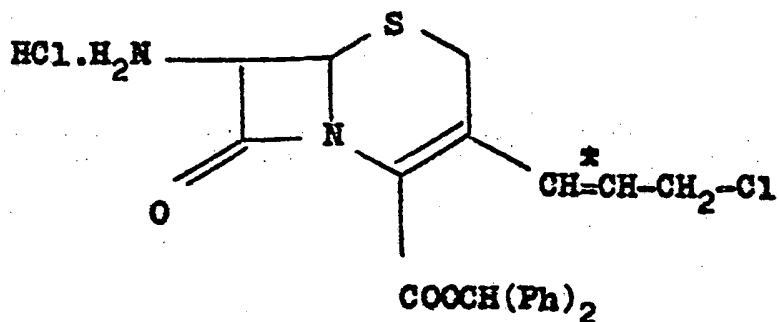
K směsi 2,3 ml (9 mmol) N,O-bis(tri-methylsilyl)acetamidu a 1,338 g (2,8 mmol) krystalického hydrochloridu difenylmethyl-7-amino-3-[3-chlor-1-(Z)-propen-1-yl]-3-cefen-4-karboxylátu (XVIII) ~~expřekrmo~~ v 10 ml methylen^hchloridu se za míchání při teplotě -10 °C po částech přidá 800 mg (2,95 mmol) hydrochloridu 2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(Z)-ethoxyiminoacetylchloridu. Směs se nechá 2 hodiny stát při teplotě 0 °C, pak se zředí 200 ml ethylacetátu a po promytí vodou se odpaří ze sníženého tlaku. Triturací zbytku s isopropyletherem se získá produkt uvedený v názvu (VIII-2) ve formě amorfního prášku tajícího za rozkladu nad 150 °C. Výtěžek produktu činí 1,70 g (95 %).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 3300, 1780, 1720, 1690, 1380, 1220.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ nm (ϵ) 285 (11000).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 1,26 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 4,25 (2H, q, $J=7$ Hz, CH_2CH_3), 5,90 (1H, d-d, $J=4$ a 8 Hz, 7-H), 6,26 (1H, d, $J=11$ Hz, 3-CH), 6,85 (1H, s, CHPh_2), 9,53 (1H, d, $J=8$ Hz, 7-NH).

P ř í p r a v a 10



Hydrochlorid difenylmethyl-7-amino-3-(3-chlor-1-propenyl)-3-cefen-4-karboxylátu (Z-isomer)
(XVIII, hydrochlorid)

K roztoku 80 g (0,11 mol) sloučeniny XVI v 1,1 litru dichlormethanu, obsahujícímu 16,2 ml (0,06 mol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu, se při teplotě -10°C v jediné dávce přidá 25% chloroformový roztok chloracetaldehydu (69 g; 0,22 mmol) a směs se nechá přes noc stát při teplotě 5°C . Reakční směs se zahustí na objem cca 0,3 litru, zředí se 0,6 litru směsí ethylacetátu a isopropyletheru (1:2) a po rozmíchání s 60 g silikagelu se zfiltruje přes pomocný filtrační prostředek. Filtrační koláč se promyje 0,2 litru stejné směsí rozpouštědel. Filtrát se spojí s promývacími kapalinami, zahustí se zhruba na objem 0,2 litru, ke koncentrátu se přidá 60 g (0,26 mol) Girardova činidla T a 220 ml 4N kyseliny chlorovodíkové. Směs se naočkuje několika krystaly hydrochloridu sloučeniny XVIII, 3 hodiny se míchá, vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí se 0,5 litru vody a 0,5 litru ethylacetátu, a vysuší se ve vakuu. Získá se 37 g (70 %) sloučeniny uvedené v názvu (XVIII; hydrochlorid), tající za rozkladu nad 185°C .

Produkt rezultuje ve formě světle žlutých jehličkovitých krystalů.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 2830, 1780, 1720.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ethanol}} \text{ nm } (\epsilon)$ 286 (8800).

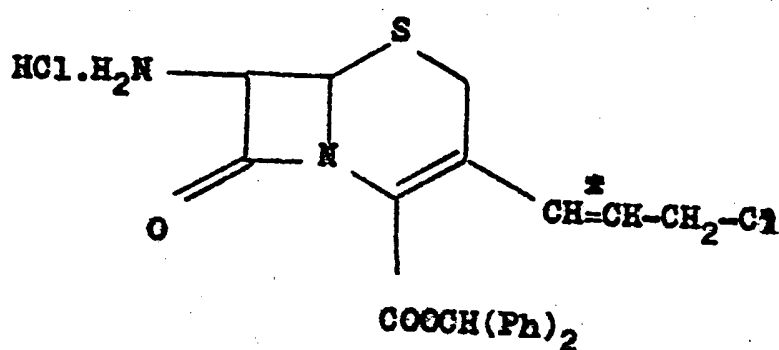
NMR: $\int_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 3,73 (2H, šs, s, 2-H), 3,97 (2H, m, CHCl), 5,22 (1H, d, $J=4,5 \text{ Hz}$, 6-H), 5,37 (1H, d, $J=4,5 \text{ Hz}$, 7-H), 5,77 (1H, m, 3-CH=CH), 6,45 (1H, d, $J=11 \text{ Hz}$, 3-CH), 6,88 (1H, s, CHPh), 7,33 (10H, šs, s, Ph-H).

Analýza: pro $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}\cdot\text{HCl}$

vypočteno 57,87 % C, 4,65 % H, 5,87 % N, 6,72 % S,
14,85 % Cl;

nalezeno 57,62 % C, 4,53 % H, 5,70 % N, 6,64 % S,
14,89 % Cl.

Příprava 11



Hydrochlorid difenylmethyl-7-amino-3-(3-chlor-1-propenyl)-3-cefem-4-karbexylátu (Z-isomer)
(XVIII, hydrochlorid)

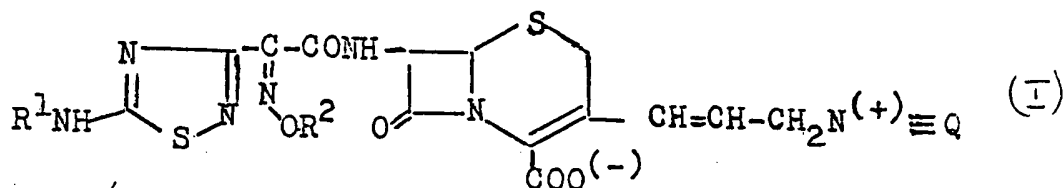
K roztoku chloracetaldehydu (25% chloroformový rostek; 628 mg; 2 mmol) v 10 ml dichlormethanu se při teplotě 5 °C přidá nejprve 0,135 ml (0,5 mmol) N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu a pak 728 mg (1 mmol) sloučeniny XVI. Reakční směs se nechá přes noc stát při teplotě 5 °C, pak se odpaří a zředí se 10 ml směsí ethylacetátu a isopropyletheru (1:2). Nerozpustné podíly se odfiltrují, filtrát se zahustí šruba na objem 5 ml, ke koncentrátu se

přidají 2 ml 4N kyseliny chlorovodíkové, směs se naočkuje hydrochloridem sloučeniny XVIII a 1 hodinu se míchá při teplotě místnosti. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí se 10 ml ethylacetátu a 10 ml vody, a vysuší se ve vakuu. Získá se 384 mg (80 %) sloučeniny uvedené v názvu (XVIII; hydrochlorid), tající za rozkladu nad 185 °C. Produkt resultující ve formě světle žlutých jehličkovitých krystalů je identický s produktem získaným v předcházející přípravě.

PV 2566-85

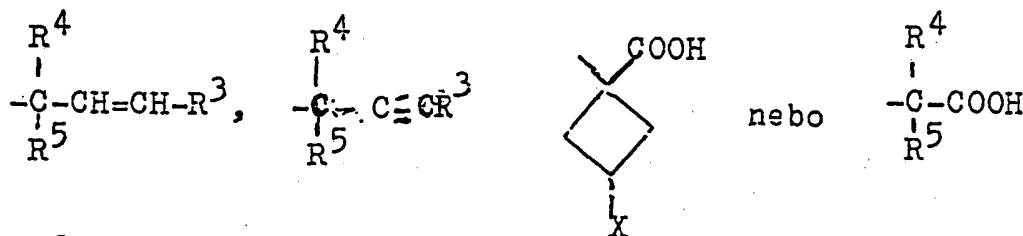
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 3-Cefem-4-karboxylátové deriváty obecného vzorce I

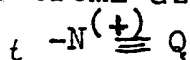


kde R^1 zna^{ná}me vodík nebo běžnou skupinu, chránící amino-funkci ze skupiny, kterou tvoří funkce tritylová nebo z acylových chloracetylová, formylová nebo trichlorethylkarbonylová,

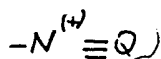
R^2 znamená vodík nebo přímou či větvenou alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu se třemi až šesti atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



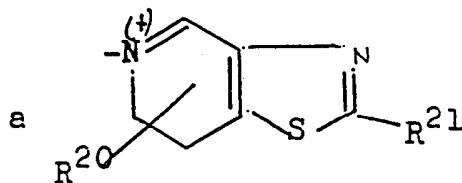
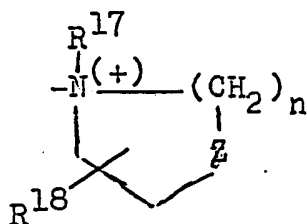
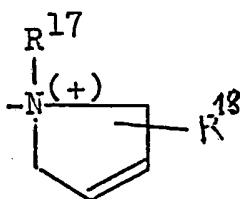
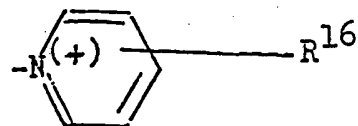
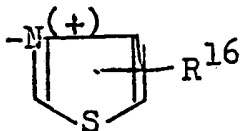
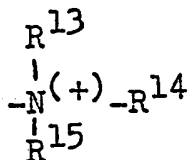
kde R^3 znamená vodík, nižší alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku nebo karboxylovou skupinu, X znamená halogen, skupinu hydroxylovou nebo nižší alkoxylovou s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, a R^4 i R^5 znamenají vzájemně nezávisle vodík, methylovou či ethylovou skupinu, nebo znamenají R^4 a R^5 spolu s uhlíkovým atomem, na kterém jsou vázány, cykloalkylidenový kruh se třemi až pěti atomy uhlíku a



znamená kvarterní amoniiovou skupinu, kde dusíkový atom má alifatický charakter, nebo je částí heterocyklického, mono- nebo bicyklického systému



a v tom případě (znamená skupinu



kde R^{13} , R^{14} a R^{15} ve významech shodných či různých znamenají nižší alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, nižší alkenylovou či nižší aminoalkylovou skupinu vždy s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, to za omezení, že aminoskupinu^a nemůže být na α -uhlíkovém atomu, nebo nižší hydroxyalkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, to za omezení, že hydroxylová skupina nemůže být na α -uhlíkovém atomu, R^{16} znamená vodík, nižší alkylovou či alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu ve všech případech s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu či nižší dialkylaminoskupinu vždy s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, formylaminoskupinu, nižší *alkanoylaminoskupinu* s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupinu karboxylovou, hydroxylovou, nižší alkoxyalkylovou či nižší karboxyalkylthioskupinu, nižší hydroxyalkylovou skupinu, nižší halogenovanou alkylovou skupinu, nižší aminoalkylovou skupinu, nižší alkoxy-nižší alkylovou skupinu, vždy * s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupinu karbamoylovou nebo nižší N-alkylkarbamoylovou s jedním až čtyřmi atomy uhlíku nebo znamená R^{16} dvojbaznou alkylenovou skupinu se třemi až pěti atomy uhlíku, R^{17} znamená nižší alkylovou či nižší alkoxyalkylovou skupinu, nižší halogenalkylovou skupinu ve všech případech s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

* kde všechny "nižší" skupiny jsou skupiny

dále skupinu allylovou, nižší hydroxyalkylovou s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, v tom případě za omezení, že hydroxylová skupina není na α -uhlíkovém atomu, nižší aminoalkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, to za omezení, že aminoskupina není na α -uhlíkovém atomu nebo nižší fenylalkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku v alkylovém zbytku,

R^{18} znamená vodík, nižší alkylovou či nižší alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu s oběma alkylovými zbytky nižšími, nižší alkylthioskupinu, kde všechny nižší alkylové skupiny obsahují jeden až čtyři atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu nebo nižší dialkylaminoskupinu vždy s alkylovými zbytky s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupinu karboxylovou nebo hydroxylovou, dále nižší karboxyalkylovou, nižší hydroxyalkylovou, nižší aminoalkylovou vždy s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, formylaminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, karbamoylovou či nižší alkylkarbamoylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, n znamená 1 až 3

Z znamená methylenovou skupinu nebo - pokud n znamená 2 - znamená Z také síru, kyslík nebo skupinu $-N-R^{19}$, kde R^{19} znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, a

R^{20} i R^{21} s významy totožnými či různými znamenají vodík, nižší alkylovou, nižší alkoxylovou, nižší alkylthioskupinu vždy s alkylovým zbytkem s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu či nižší dialkylaminoskupinu vždy s alkylovými zbytky s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, skupinu karboxylovou, hydroxylovou, nižší hydroxyalkylovou, nižší aminoalkylovou, nižší alkoxyalkylovou, nižší karboxyalkylovou, nižší karboxyalkylaminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu, nižší karboxyalkylaminoskupinu, skupinu karbamoylovou nebo nižší N-alkylkarbamoylovou, kde ve vše případech zmíněný alkylový zbytek obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku, jakož i jejich nejeđoveté, farmaceuticky přijatelné adiční soli, solváty, hydráty

nebo odpovídající fyziologicky hydrolyzovatelné estery typu substituovaných 2, karboxyprop-2-ylesterů.

2. 3-Cefem-4-karboxylátové deriváty podle nároku 1, kde R^2 znamená nižší alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až pěti atomy uhlíku, 1-karboxycykloalk-1-ylou skupinu se třemi až pěti atomy uhlíku, dále skupinu allylovou, propargylovou nebo nižší karboxyalkylovou s jedním až čtyřmi atomy uhlíku v alkylovém řetězci.

3. 3-Cefem-4-karboxylátové deriváty podle nároků 1 a 2, kde R^2 znamená skupinu methylovou, ethylovou, cyklopentylovou, allylovou nebo propargylovou.

4. 3-Cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(trimethylamónio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina, nebo odpovídající ^{neškodná}nejedovatá a farmaceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

5. 3-Cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina, nebo odpovídající ^{neškodná}nejedovatá a farmaceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

6. 3-Cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-pyridinio-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina, nebo odpovídající ^{neškodná}nejedovatá a farmaceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

7. 3-Cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-aminopyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina nebo odpovídající ^{neškodná}nejedovatá a farmaceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

8. 3-Cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-formylaminopyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina nebo odpovídající ^{neškodná}nejedovatá, farmaceuticky přijatelná sůl, tedy adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

9. 3-Cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacet-

amido]-3-[3-(3-aminomethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylevá kyselina nebo její ^{ak}nejedovatá, ^{nebo}farmaceuticky přijatelná sůl, tedy adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

10. 3-Cefem-4-karboxylevá ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylevá kyselina, nebo její ^{ak}nejedovatá, ^{nebo}farmaceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

11. 3-Cefem-4-karboxylevá ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylevá ^{ak}kyselina, nebo odpovídající ^{nebo}nejedovatá ^{nebo}farmaceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

12. 3-Cefem-4-karboxylevá ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2-methylthiazolio)-1-propan-1-yl]-3-cefem-4-karboxylevá ^{ak}kyselina, nebo její ^{nebo}nejedovatá, ^{nebo}farmaceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

13. 3-Cefem-4-karboxylevá ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2-amino-5-thiazolo(4,5-a)pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylevá ^{ak}kyselina, nebo její ^{nebo}nejedovatá, ^{nebo}farmaceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát, nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

14. 3-Cefem-4-karboxylevá ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-hydroxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylevá ^{ak}kyselina, nebo její ^{nebo}nejedovatá, ^{nebo}farmaceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

15. 3-Cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-hydroxymethylpyridinio-1-propen-1-yl)]-3-cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina, nebo její ^{ho}nejedovatá, ^{neškodná}farmaceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

16. 3-Cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-N-methylkarbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina, nebo její ^{ho}nejedovatá, ^{neškodná}farmaceuticky vhodná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

17. 3-Cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2,3-propylenpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina, nebo její ^{ho}nejedovatá, ^{neškodná}farmaceuticky vhodná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

18. 3-Cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina, nebo její ^{ho}nejedovatá, ^{neškodná}farmaceuticky vhodná adiční sůl, solvát, hydrát, nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

19. 3-Cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyklopentyloxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina, nebo její ^{ho}nejedovatá, ^{neškodná}farmaceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

20. 3-Cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{ak}kyselina, nebo její ^{ho}nejedovatá, ^{neškodná}farmaceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydrolyzovatelný ester.

21. 3-Cefem-4-karboxylová ^{sk}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxa-
iminoacetamido]-3-[[4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-
-cefem-4-karboxylová ^{sk}kyselina, nebo její ^{sk}nejedovatá, farmaceu-
ticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky
hydrolyzovatelný ester.

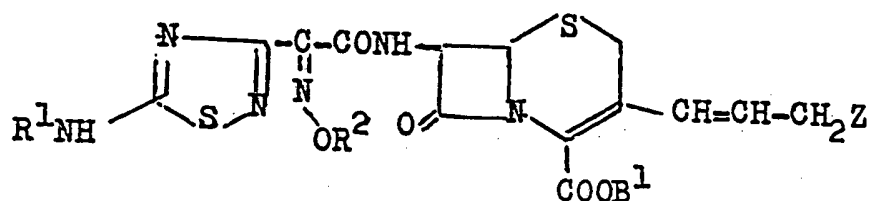
22. 3 Cefem-4-karboxylová ^{sk}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-karboxypyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-
-4-karboxylová ^{sk}kyselina, nebo její ^{sk}nejedovatá, farmaceuticky
přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydro-
lyzovatelný ester.

23. 3-Cefem-4-karboxylová ^{sk}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-karboxypyridinio)-2-propen-1-yl]-3-cefem-
-4-karboxylová ^{sk}kyselina, nebo její ^{sk}nejedovatá, farmaceuticky
přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky hydro-
lyzovatelný ester.

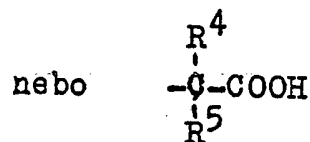
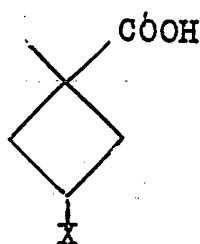
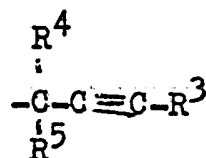
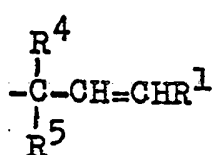
24. 3-Cefem-4-karboxylová ^{sk}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(3-karboxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-
-3-cefem-4-karboxylová ^{sk}kyselina, nebo její ^{sk}nejedovatá, farma-
ceuticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziolo-
gicky hydrolyzovatelný ester.

25. 3-Cefem-4-karboxylová ^{sk}kyselina podle nároku 3, totiž 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-[3-(4-karboxymethylthiopyridinio)-1-propen-1-yl]-
-3-cefem-4-karboxylová ^{sk}kyselina, nebo její ^{sk}nejedovatá, farmaceu-
ticky přijatelná adiční sůl, solvát, hydrát nebo fyziologicky
hydrolyzovatelný ester.

26. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziprodukt
pro výrobu ~~složenin~~ ^{derivátů} obecného vzorce I, tedy látka obecného
vzorce



kde R^1 znamená vodík nebo běžnou skupinu, chránící aminofunkci, tedy tritylovou nebo z acylových chloracetylovou, formylovou nebo trichlorethylkarbonylovou, R^2 znamená vodík, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu se třemi až šesti atomy uhlíku nebo skupinu vzorce



kde R^3 znamená vodík, nižší alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku či karboxylovou skupinu, X znamená halogen, hydroxylovou či nižší alkoxylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, a R^4 i R^5 znamenají vzájemně nezávisle vodík, methylovou či ethylovou skupinu, nebo R^4 a R^5 dohromady s uhlíkovým atomem, na kterém jsou vázány, znamenají cykloalkylidenovou skupinu se třemi až pěti atomy uhlíku, B^1 znamená vodík nebo běžnou skupinu, chránící karboxylovou funkci, jakou je nižší alkylová skupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, a Z znamená chlor, brom nebo jod, ^{nebo} či odpovídající, sůl, adiční, solvát, hydrát nebo hydrolyzovatelný ester, tohoto met. produktu.

27. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziprodukt podle nároku 26, kde Z znamená chlor nebo jod, R^2 znamená nižší alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až pěti atomy uhlíku, 1-karboxycykloalkylovou skupinu se třemi až pěti atomy uhlíku, allylovou, propargylovou nebo nižší karboxyalkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku nebo ^{nebo} odpovídající adiční sůl, hydrát, solvát či hydrolyzovatelný ester.

28. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziprodukt podle nároku 27, kde R^2 znamená skupinu methylovou, ethylovou, cyklopentylovou, allylovou nebo propargylovou.

29. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziprodukt podle nároku 28, kde R^1 znamená vodík nebo benzhydrylovou skupinu a R^1 znamená vodík nebo tritylovou skupinu.

30. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziprodukt podle nároku 29, totiž difenylmethylester kyseliny 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylové nebo odpovídající adiční sůl, hydrát či solvát.

31. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziprodukt podle nároku 29, totiž difenylmethylester kyseliny 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylové, nebo odpovídající adiční sůl, hydrát či solvát.

32. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziprodukt podle nároku 29, totiž difenylmethylester kyseliny 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyklopentyloxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylové, nebo odpovídající adiční sůl, hydrát či solvát.

33. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziprodukt podle nároku 29, totiž difenylmethylester kyseliny 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylové, nebo odpovídající adiční sůl, hydrát či solvát.

34. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziprodukt podle nároku 29, totiž difenylmethylester kyseliny 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylové, nebo odpovídající adiční sůl, hydrát či solvát.

35. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziprodukt podle nároku 29, totiž difenylmethylester kyseliny 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(3-chlor-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylové, nebo odpovídající sůl,

hydrát či solvát.

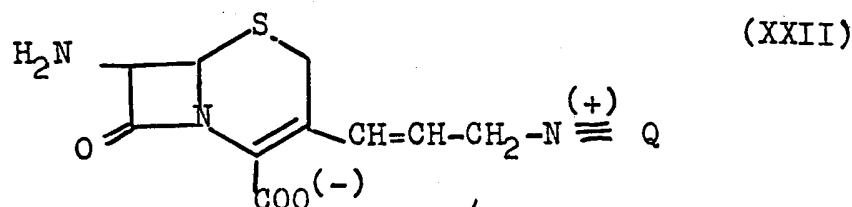
36. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako mezipro-
dukt podle nároku 29, totiž difenylmethylester kyseliny
7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-
-3-(3-chlor-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylové, nebo ^{14/12}odpo-
vídající adiční sůl, hydrát či solvát.

37. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziproduct
podle nároku 29, totiž difenylmethylester kyseliny 7-[2-(5-
amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyklopentyloxyiminoacetamido]-
-3-(3-chlor-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylové, nebo ^{14/12}odpo-
vídající adiční sůl, hydrát či solvát.

38. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziproduct
podle nároku 29, totiž difenylmethylester kyseliny 7-[2-(5-
-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-(3-
-chlor-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylové, nebo ^{14/12}odpovídající
adiční sůl, solvát či hydrát.

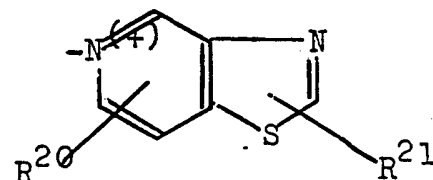
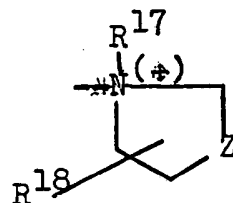
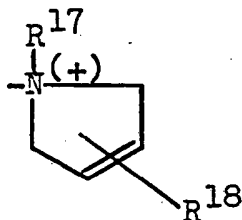
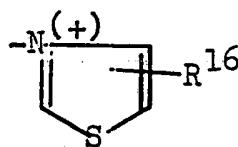
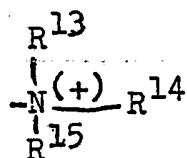
39. 3-Cefem-4-karboxylátový derivát jako meziproduct
podle nároku 29, totiž difenylmethylester kyseliny 7-[2-(5-ami-
no-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-(3-
-chlor-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylové, nebo ^{14/12}odpovídající
adiční sůl, hydrát či solvát.

40. Sloučenina obecného vzorce XXII jako mezi-
produkt pro sloučeninu obecného vzorce I podle nároku I



(+)
kde $N \equiv Q$ znamená
kvarterní amoniovou skupinu, ^{podle nároku 1} (nebo odpovídající sůl, ester,
solvát nebo hydrát.

41. (+) Sloučenina vzorce XXII podle nároku 40, kde
skupina $-N \equiv Q$ znamená kvarterní amoniovou skupinu ze sku-
piny



kde R^{13} , R^{14} a R^{15} s významy totožnými nebo různými zname-
nají nižší alkylovou, nižší alkenylovou či nižší amino-
alkylovou skupinu až až do 4 uhlíkových atomů, to za omezení,
že aminoskupina nemůže být na α -uhlíkovém atomu, nebo nižší
hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, to za ome-
zení, že hydroxylová skupina nemůže být na α -uhlíkovém
atomu,

R^{16} znamená vodík, nižší alkylovou, nižší alkoxylovou
nebo nižší alkylthioskupinu, aminoskupinu, nižší alkylami-
noskupinu či nižší dialkylaminoskupinu vždy až do 4 uhlí-
kových atomů, formylaminoskupinu, nižší alkylaminosku-
pinu až do 4 uhlíkových atomů, skupinu karboxylovou, hydro-
xylovou

skupinu nižší karboxyalkylovou, nižší karboxyalkylthioskupinu, nižší hydroxyalkylovou, nižší halogenalkylovou, nižší aminoalkylovou až až do čtyř uhlíkových atomů, skupinu alkoxyalkylovou s oběma alifatickými zbytky nižšími až do čtyř uhlíkových atomů, karbamoylovou nebo nižší alkylkarbamoylovou skupinu s alkylovým zbytkem až do čtyř uhlíkových atomů, nebo může R^{16} znamenat dvojvaznou alkylenovou skupinu se třemi až pěti atomy uhlíku, R^{17} znamená nižší alkylovou, alkoxyalkylovou či nižší halogenalkylovou skupinu vždy s alkylovým zbytkem až do čtyř uhlíkových atomů, skupinu allylovou, hydroxyalkylovou, to za omezení, že hydroxylová skupina, není na Δ -uhlíkovém atomu, nižší aminoalkylovou skupinu, to za omezení, že aminoskupina není na Δ -uhlíkovém atomu nebo nižší fenylalkylovou skupinu s až čtyřmi atomy uhlíku v alkylové části,

R^{18} znamená vodík, nižší alkylovou, alkoxylovou, alkoxyalkylovou nebo nižší alkylthioskupinu vždy se všemi zbytky až do čtyř atomů uhlíku, aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu nebo nižší dialkylaminoskupinu se zbytky až do čtyř atomů uhlíku, skupinu karboxylovou, hydroxylovou, nižší karboxyalkylovou, hydroxyalkylovou nebo aminoalkylovou vždy až do čtyř uhlíkových atomů, formylaminoskupinu, nižší alkyylaminoskupinu až do čtyř uhlíkových atomů, karbamoylovou nebo nižší N-alkylkarbamoylovou skupinu s až čtyřmi atomy uhlíku v alkylovém zbytku,

n znamená 1 až 3

Z znamená methylenovou skupinu, nebo pokud n znamená 2, pak znamená rovněž i síru, kyslík nebo skupinu NR^{19} , kde R^{19} znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

a R^{20} i R^{21} s významy totožnými nebo různými znamenají vodík, nižší skupinu alkylovou alkoxylovou, alkylthioskupinu až do čtyř uhlíkových atomů, aminoskupinu, nižší alkylamino- nebo dialkylaminoskupinu s alkyly až do čtyř atomů uhlíku, skupinu karboxylovou, hydroxylovou, nižší hydroxyalkylovou, aminoalkylovou, alkoxyalkylovou, karboxyalkylovou, karboxyalkylaminoskupinu s alkylovými zbytky až do čtyř atomů uhlíku, nižší

23.6.97

vždy)
* s alkylujícími zbytky až
do 4 atomů uhlíku

-XII-

alk. $\left[\begin{array}{c} \text{ylaminoskupinu, nižší karboxyalk} \\ \text{ylaminoskupinu,} \end{array} \right]$ karbamoylovou nebo nižší N-alkylkarbamoylovou skupinu, *
nebo odpovídající sůl, ester, solvát či hydrát.

42. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv Q^{(+)}$ znamená 1-methylpyrrolidinovou skupinu.

43. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv Q^{(+)}$ znamená pyridiniový zbytek.

44. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv Q^{(+)}$ znamená 2-amino-5-thiazolo [4,5-c]pyridiniový zbytek.

45. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv \hat{Q}^{(+)}$ znamená trimethylamoniovou skupinu.

46. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv Q^{(+)}$ znamená 3-aminopyridiniovou skupinu.

47. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv Q^{(+)}$ znamená 3-formylaminopyridiniovou skupinu.

48. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv Q^{(+)}$ znamená 3-karbamoylpyridiniovou skupinu.

49. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv Q^{(+)}$ znamená 4-karbamoylpyridiniovou skupinu.

50. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv Q^{(+)}$ znamená 3-aminomethylpyridiniovou skupinu.

51. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv \hat{Q}^{(+)}$ znamená 2-methylthiazoliiovou skupinu

52. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv Q^{(+)}$ znamená 3-hydroxymethylpyridiniovou skupinu.

53. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv Q^{(+)}$ znamená 4-hydroxymethylpyridiniovou skupinu.

54. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv Q^{(+)}$ znamená 4-(N-methylkarbamoyl)-pyridiniovou skupinu.

XIII

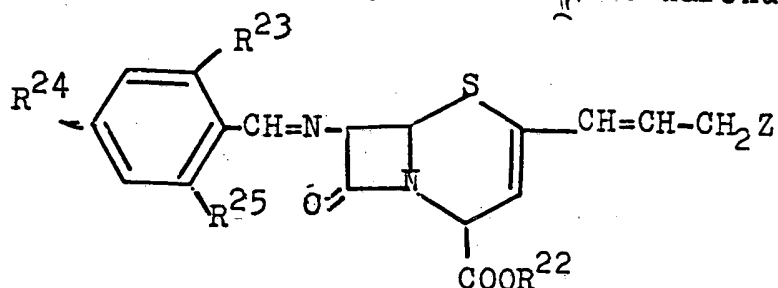
55. Sloučenina podle nároku 40, kde $-N \equiv Q^{(+)}$ znamená 4-karboxypyridiniovou skupinu.

56. Sloučenina podle nároku 40, kde $N \equiv Q^{(+)}$ znamená 2,3-propylenpyridiniovou skupinu.

57. Sloučenina podle nároku 40, kde $-N \equiv Q^{(\oplus)}$ znamená 3-karboxymethylpyridiniovou skupinu.

58. Sloučenina podle nároku 40, kde $-N \equiv Q^{(+)}$ znamená 4-karboxymethylthiopyridiniovou skupinu.

59. Sloučenina vzorce XXIX jako meziprodukt pro přípravu sloučeniny vzorce I podle nároku 1



(XXIX)

kde R^{22} znamená vodík nebo běžnou skupinu, chránící karboxylovou skupinu, tedy skupina ^{benzhydrylová}, benzylová, p-methyl- nebo p-nitrobenzylová, terc.-butylová, 2,2,2-trichlorethylová, R^{23} , R^{24} a R^{25} s významy totožnými či různými znamenají vodík, skupinu hydroxylovou, nižší alkylovou nebo nižší, alkylovou vždy do 4 uhlíkových atomů, a Z znamená chlor, brom nebo jod, nebo ^{její} odpovídající sůl, solvát, hydrát či ester.

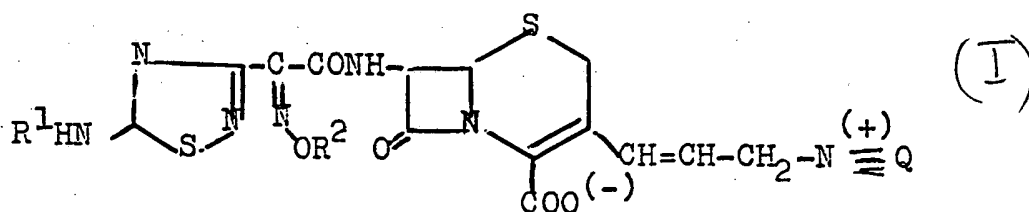
60. Sloučenina podle nároku 59, kde R^{22} znamená benzhydrylovou skupinu a Z znamená chlor nebo jod.

61. Sloučenina podle nároku 60, kde R^{23} , R^{24} a R^{25} znamenají vodík.

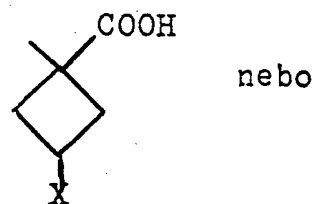
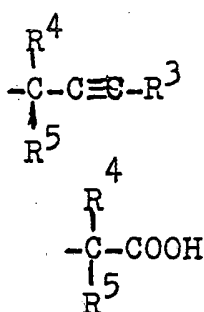
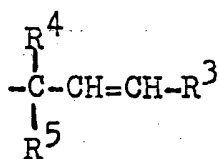
62. Sloučenina podle nároku 61, totiž benzhydryl-ester kyseliny 7-benzylidenamino-3-(3-chlor-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylové.

63. Sloučenina podle nároku 61, totiž benzhydryl-ester kyseliny 7-benzylidenamino-3-(3-jod-1-propen-1-yl)-3-cefem-4-karboxylové.

64. ^{derivátů} Způsob přípravy sloučenin ~~obecného vzorce~~ podle nároku 1 ~~obecného vzorce~~ I

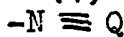


kde R^1 znamená vodík, nebo běžnou skupinu, chránící aminoskupinu, ^{kterou} je skupina tritylová nebo z acylových formylová či chloracetylová, R^2 znamená vodík, přímou nebo ^{větvenou} alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu s 3 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce

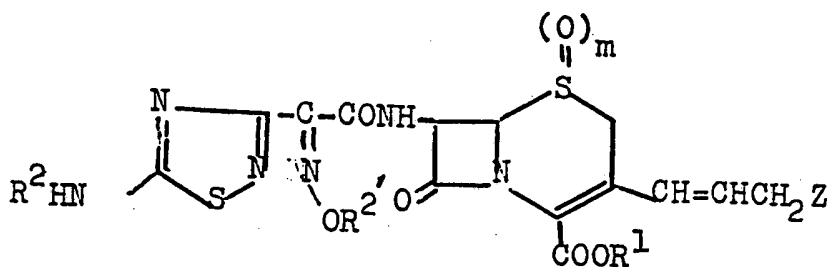


nebo

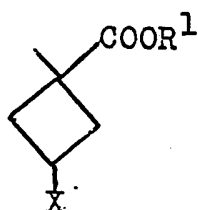
kde R^3 znamená vodík, nižší alkylovou skupinu do 4 uhlíkových atomů nebo karboxylovou skupinu, X znamená halogen, hydroxylovou nebo nižší alkoxylovou skupinu do 4 uhlíkových atomů a R^4 i R^5 znamenají vždy vzájemně nezávisle vodík, methylovou či ethylovou skupinu, nebo R^4 a R^5 spolu s uhlíkovým atomem, na kterém jsou vázány, znamenají cykloalkylidenovou skupinu s 3 až 5 atomy uhlíku v cyklu a



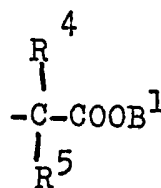
znamená kvarterní amoniiovou skupinu, jakož i odpovídajících nejedovatých a farmaceuticky přijatelných solí a odpovídajících fyziologicky hydrolyzovatelných esterů, vyznačující se tím, že se působí na sloučeninu obecného vzorce



kde R^2 má stejný význam jako R^2 nebo znamená skupinu vzorce



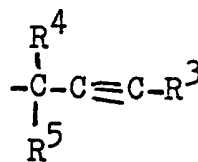
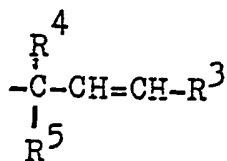
nebo

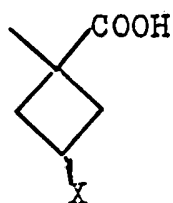


kde X, R^4 a R^5 mají výše uvedené významy, B^1 znamená běžnou skupinu, chránící karboxylovou funkci, jak jsou uvedeny v nároku 59, B^2 znamená vodík, nebo skupinu, chránící aminovou skupinu, jak jsou uvedeny v nároku 64, Z znamená chlor, brom nebo jod a m znamená nulu nebo 1, terciárním aminem $N \equiv Q$,

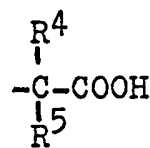
a pokud m znamená 1, redukuje se sulfoxid běžnými činidly a potom se odstraní rovněž běžnými činidly všechny chránící skupiny.

65. Způsob přípravy ^{derivátu} sloučenin obecného vzorce podle nároku 1, obecného vzorce I kde R^1 znamená vodík nebo běžnou skupinu, chránící amino-funkci, jak jsou uvedeny v nároku 64, R^2 znamená vodík nebo přímou či větvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dále cykloalkylovou či cykloalkenylovou skupinu se třemi až šesti atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

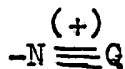




nebo

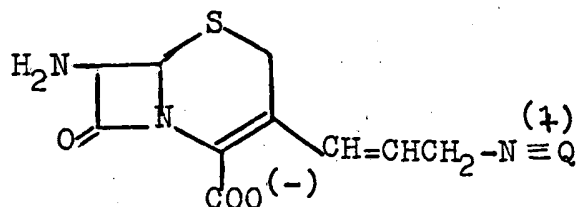


kde R³ znamená vodík, nižší alkylovou či alkoxylovou skupinu vždy s 1 až 4 atomy uhlíku, X znamená halogen, hydroxylovou nebo nižší alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R⁴ i R⁵ vzájemně nezávisle znamenají vodík, methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo R⁴ a R⁵ spolu s uhlíkovým atomem, na kterém jsou vázány, tvoří cykloalkylidenovou skupinu s 3 až 5 atomy uhlíku a

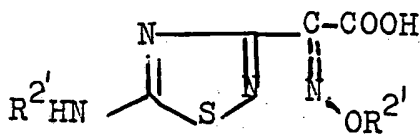


podle návrhu 1.

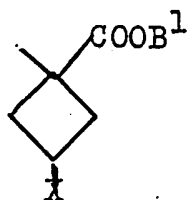
znamená kvarterní amoniovou skupinu, (jakož i nejedovatých, farmaceuticky přijatelných solí a fyziologicky hydrolyzovatelných esterů, vyznačující se tím, že se působí na sloučeninu vzorce



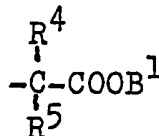
kyselinou obecného vzorce



nebo acylujícím derivátem takové kyseliny, kde R^{2'} má stejný význam jako R² nebo znamená skupinu obecného vzorce



nebo



kde X, R⁴ a R⁵ mají ^{výše} zde již dříve uvedené významy, B¹ znamená běžnou skupinu chránící karboxylovou funkci, ~~jak byly uvedeny~~ v nároku 59 a B² znamená vodík, nebo běžnou skupinu, chránící aminovou funkci, ~~jak byly uvedeny~~ v nároku 64.

66. * Způsob podle nároku 65, vyznačující se tím, že se ~~seřadně~~ ^{seřadně} připravují sloučeniny č. 1 až 22:

- 1) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(trimethylamonio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{at4} kyselina,
- 2) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(1-methylpyrrolidinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{at4} kyselina,
- 3) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-pyridinio-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{at4} kyselina,
- 4) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-aminopyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{at4} kyselina,
- 5) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-formylaminopyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{at4} kyselina,
- 6) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-aminomethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{at4} kyselina,
- 7) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová ^{at4} kyselina,

* použije stejných výchozích látek jako v nároku 65
za vzniku

-XVIII-

- 8) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina.
- 9) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2-methylthiazolio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina.
- 10) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2-amino-5-thiazolo [4,5-c]pyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina.
- 11) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-hydroxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina,
- 12) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-hydroxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina
- 13) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-N-methylkarbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina,
- 14) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(2,3-propylenpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina,
- 15) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina,
- 16) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyklopentyl-oxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina,
- 17) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina.
- 18) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karbamoylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

- 19) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karboxypyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina,
- 20) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karboxypyridinio)-2-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina,
- 21) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karboxymethylpyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, a
- 22) 7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(4-karboxymethylthiopyridinio)-1-propen-1-yl]-3-cefem-4-karboxylová kyselina.

praktické
67. Farmaceutický ~~přípravek~~, vyznačující se tím, že obsahuje antibakteriálně účinné množství ^{deriva} ~~nejméně jedné sloučeniny~~ ^{podle nároku 1)} obecného vzorce I (nebo její soli, hydrátu či esteru a farmaceuticky vhodný nosič.


SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
ČESKÁ REPUBLIKA