

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196372
(11) (B2)



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 27 06 77
(21) (PV 4748-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 01 77
(262/77) Velká Británie
(40) Zveřejněno 29 06 79
(45) Vydáno 15 03 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/04
C 07 D 501/16
C 07 D 501/60 //
A 61 K 31/545

(72) Autor vynálezu KAMIYA TAKASHI, SUITA, TAKAYA TAKAO, SAKAI, TERAJI TSUTOMU, HASHIMOTO MASASHI, TOYONAKA, NAKAGUTI OSAMU a OKU TERUO, OSAKA [Japonsko]
(73) Majitel patentu FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., OSAKA [Japonsko]

(54) Způsob přípravy 2-nižší alkyl-7-substituované-2- nebo 3-cefem-4-karboxylové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových 2-nižší alkyl-7-substituovaných-2- nebo 3-cefem-4-karboxylových kyselin a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin.

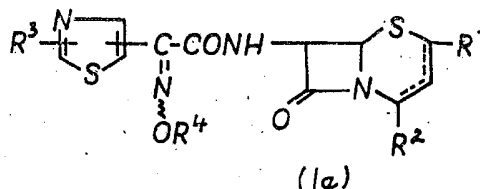
Uvedené 2-nižší alkyl-7-substituované-2- nebo 3-cefem-4-karboxylové kyseliny a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin projevují antimikrobiální aktivitu. Jsou rovněž popsány farmaceutické směsi obsahující tyto sloučeniny a způsob terapeutického použití těchto látek při ošetřování lidí a zvířat nemocných infekčními chorobami.

Dalším účelem vynálezu je navrhnout farmaceutickou směs, která by obsahovala jako aktivní složku uvedené 2-nižší alkyl-7-substituované-2- nebo 3-cefem-4-karboxylové kyseliny a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Dalším účelem je navrhnout způsob ošetřování infekčních onemocnění způsobených patogenními bakteriemi u lidí a zvířat.

Výše uvedené 2-nižší alkyl-7-substituované 2- nebo 3-cefem-4-karboxylové kyseliny které tvoří podstatu vynálezu, mohou být znázorněny následujícím obecným vzorcem Ie,

2



ve kterém

R¹ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R² je karboxy skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxyčásti, přičemž tato skupina může obsahovat 1 až 3 atomy halogenu, (C₁ až C₆)-alkanoyloxy-(C₁ až C₆)-alkoxykarbonylová skupina nebo fenyl(C₁ až C₆)-alkoxykarbonylová skupina, která může obsahovat nitro-skupinu,

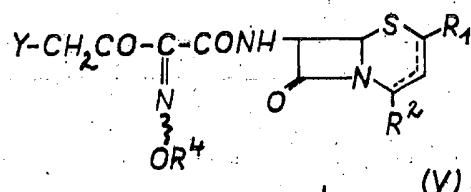
R³ je amino skupina nebo alkanoylamino skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkanoylové části, přičemž skupina může obsahovat 1 až 3 atomy halogenu, a

R⁴ je vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

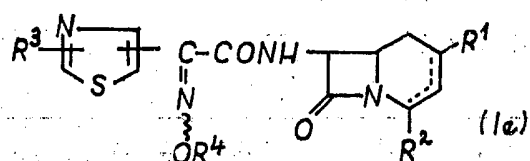
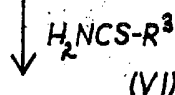
2-Nižší alkyl-7-substituované-2- nebo 3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce Ie nebo soli těchto sloučenin mohou být při-

praveny různými způsoby, které jsou zná-
zorněny pomocí následujících schémat.

Postup 1



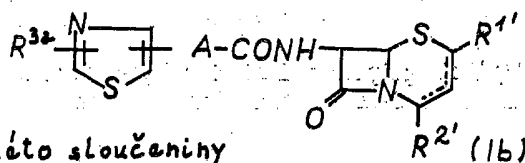
nebo sůl této sloučeniny



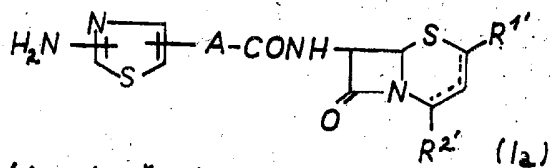
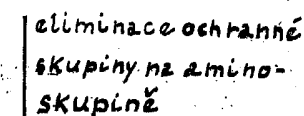
nebo sůl této sloučeniny

V obecných vzorcích Ie, V a VI mají obec-
né symboly význam uvedený výše.

Postup 2

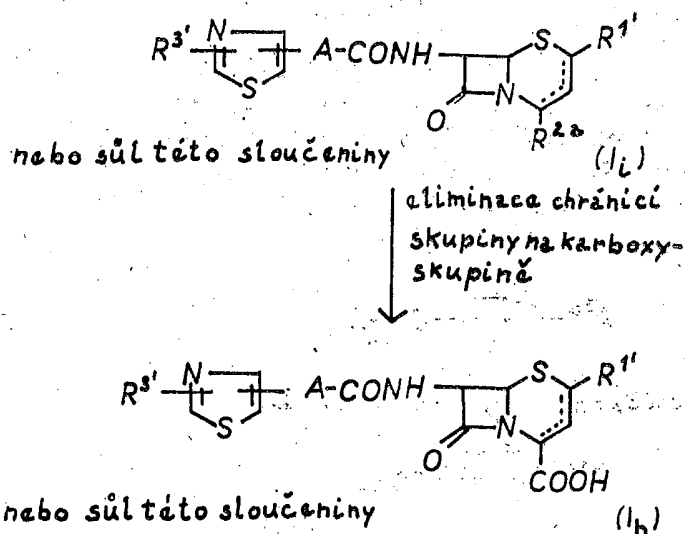


nebo sůl této sloučeniny

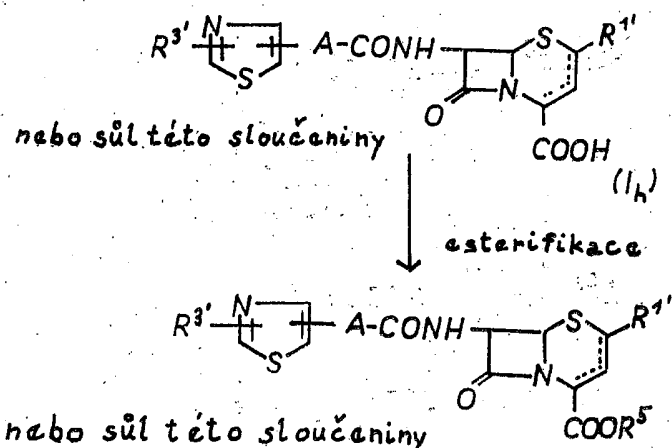


nebo sůl této sloučeniny

Postup 3



Postup 4



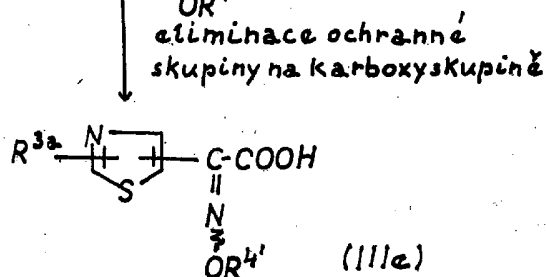
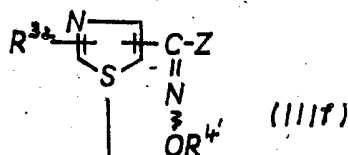
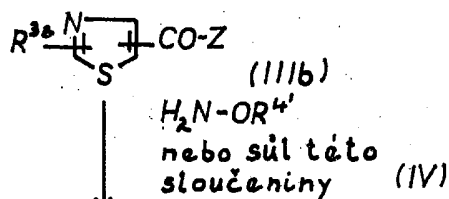
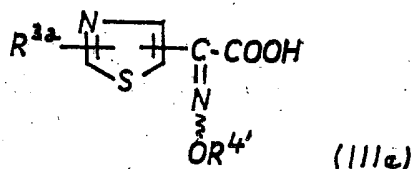
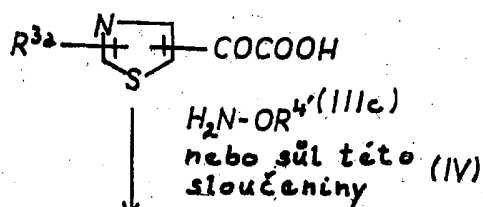
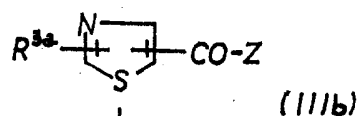
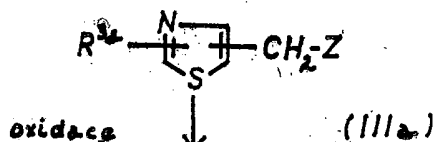
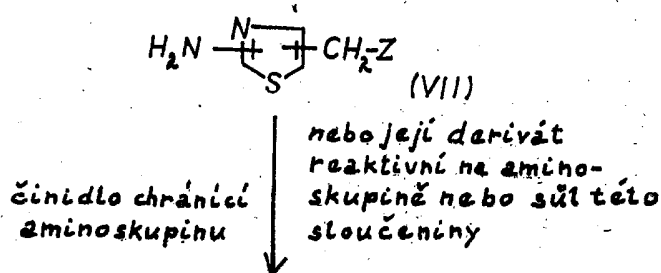
ve kterých znamená

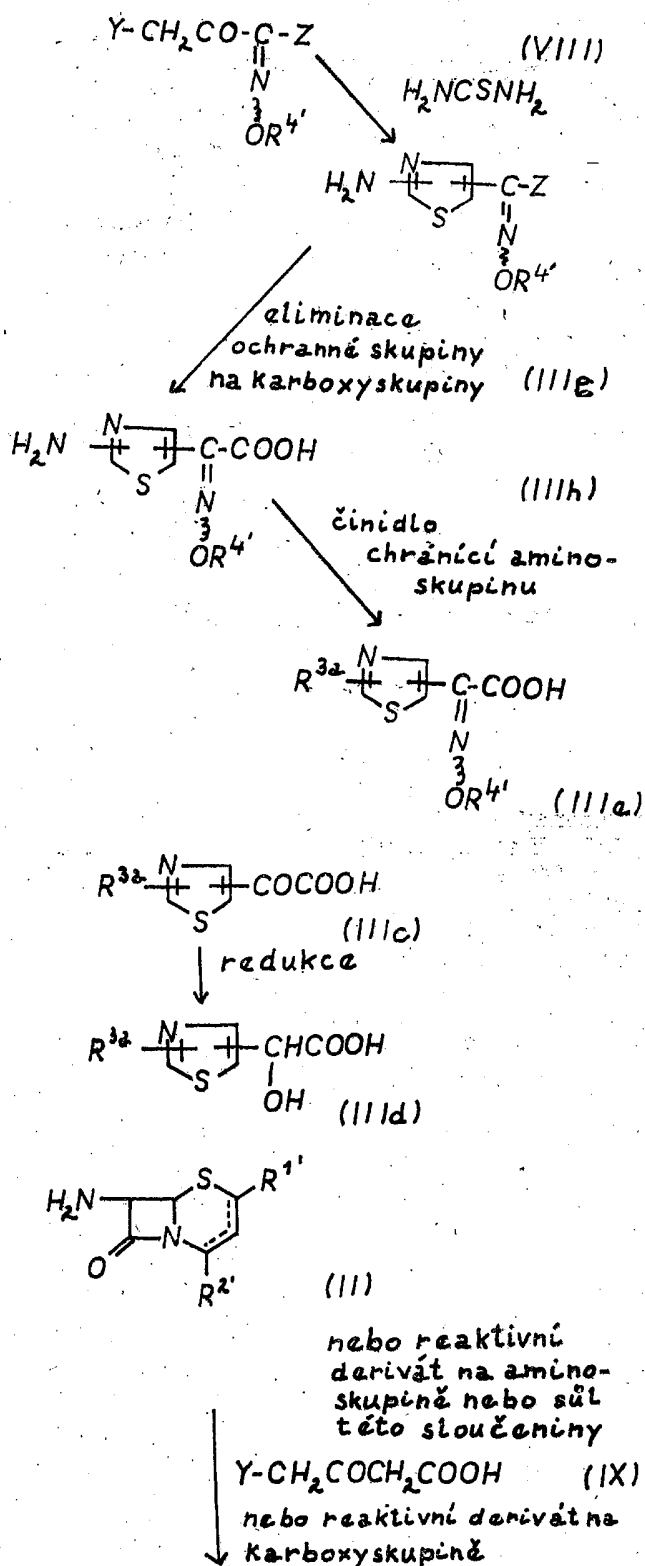
$R^{1'}$ nižší alkylovou skupinu,
 $R^{2'}$ je karboxyskupina nebo chráněná karboxyskupina,
 $R^{3'}$ je aminoskupina nebo chráněná aminoskupina,
 $R^{4'}$ je vodík nebo nižší alkylová skupina,
 A představuje karbonyl, hydroxy(nižší)-alkylenovou skupinu, hydroxyimino(nižší)-alkylenovou skupinu nebo nižší alkoxyimino-(nižší)alkylenovou skupinu,

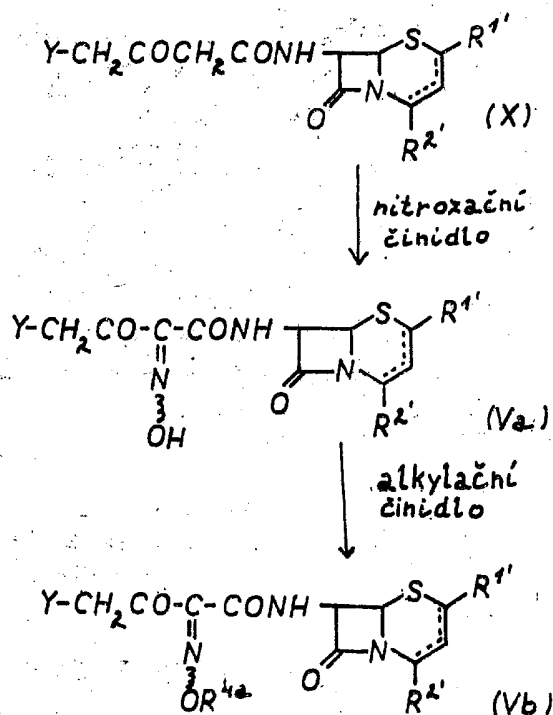
R^{2a} je chráněná karboxyskupina,
 R^{3a} je chráněná aminoskupina,
 R^{4a} je nižší alkylová skupina,
 R^5 je esterová část esterifikované karboxyskupiny obecného vzorce $-\text{COOR}^5$, a
 Y je zbytek kyseliny.

Postup přípravy výchozích sloučenin je možno znázornit následujícími schémata.

Jedna z výchozích sloučenin obecného vzorce II se připraví postupem, který je uveden v DOS č. 2 412 513.





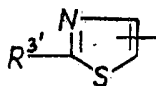


V těchto schématech znamenají

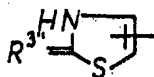
$\text{R}^{1'}$, $\text{R}^{2'}$, R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} a Y stejné substituenty, jako bylo uvedeno výše, a

Z je chráněná karboxyskupina.

Co se týče sloučenin, které jsou předmětem vynálezu, a výchozích sloučenin, je třeba poznamenat, že všechny zahrnují tautomerní izomery. To znamená, že například jestliže je v molekule uvedených sloučenin, které jsou předmětem vynálezu, nebo ve výchozích sloučeninách přítomna skupina obecné vzorce:

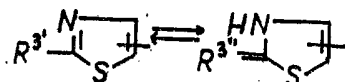


(příčemž substituent $\text{R}^{3'}$ byl definován již výše), znamená to, že uvedená skupina znázorněného obecného vzorce může být rovněž přítomna v tautomerní formě obecného vzorce:



(ve kterém je $\text{R}^{3''}$ iminoskupina nebo chráněná iminoskupina).

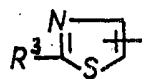
To zároveň znamená, že obě skupiny uvedených obecných vzorců jsou ve vzájemné rovnováze, přičemž tato tautomerie může být znázorněna následující rovnováhou:



kde $\text{R}^{3'}$ a $\text{R}^{3''}$ mají již shora uvedený význam.

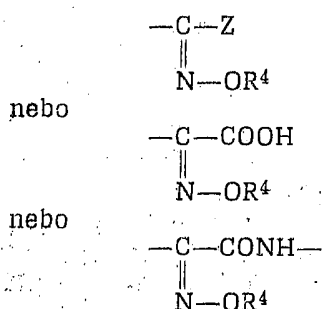
Tyto tautomerní typy mezi aminosloučeninou a odpovídající iminosloučeninou, jak to bylo uvedeno výše, jsou z dosavadního stavu techniky velmi dobře známy, přičemž odborníkovi pracujícím v daném oboru je dostatečně známo, že oba tautomerní izomery jsou navzájem snadno konvertovatelné a jsou rovněž zahrnuty v jednom obecném vzorci uvažované sloučeniny jako takové.

Z výše uvedeného vyplývá závěr, že obě tautomerní formy všech uvažovaných sloučenin, které jsou předmětem vynálezu, a výchozích sloučenin, jsou samozřejmě součástí podstaty uvedeného vynálezu. V popisné části tohoto vynálezu a v definici předmětu vynálezu bude v případě předmětných sloučenin, které náleží do podstaty uvedeného vynálezu, a v případě výchozích sloučenin pro jednoduchost pro obě tautomerní formy použito pouze jednoho obecného vzorce:

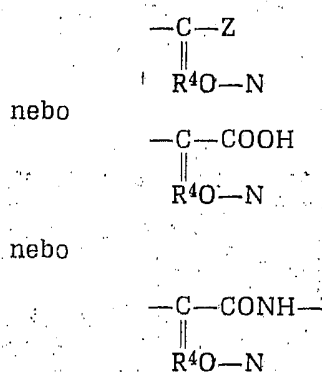


Kromě toho je nutno uvést, že sloučeniny, které jsou předmětem vynálezu, a výchozí sloučeniny zahrnují ve svých obecných vzorcích syn-izomery, anti-izomery a směsi těchto izomerů. To znamená, že v případě, že je v molekule předmětné sloučeniny tvořící podstatu vynálezu a ve výchozí sloučenině obsažena hydroxyiminoskupina nebo nižší alkoxyiminoskupina, potom může být předmětná sloučenina a výchozí sloučenina popřípadě přítomna jako syn-izomer nebo anti-izomer nebo jako směs těchto izomerů.

Vzhledem k výše uvedenému je zřejmé, že v tomto popise znamená syn-izomer geometrický izomer, jehož částečná struktura je znázorněna následujícím schématem:



a anti-izomerem se míní druhý geometrický izomer, jehož částečná struktura je znázorněna následujícím schématem:



příčemž R^4 a Z byly již definovány výše.

Vhodnou farmaceuticky přijatelnou solí sloučeniny obecného vzorce Ie, která tvoří podstatu vynálezu, je běžná netoxická sůl, přičemž ve skupině těchto sloučenin je zahrnuta sůl kovu jako sůl alkalického kovu (například sodná sůl, draselná sůl atd.) a sůl kovů alkalických zemin (jako například vápenatá sůl, hořečnatá sůl, atd.), dále amonná sůl, sůl organické bazické sloučeniny (jako je například sůl trimethylaminu, sůl triethylaminu, sůl pyridinu, sůl pikolinu, sůl dicyklohexylaminu, N,N' -dibenzylethylen-diaminová sůl atd.), sůl organické kyseliny (jako je například acetát, malein, vínan, methansulfonát, bezensulfonát, toluensulfonát atd.), dále sůl anorganické kyseliny (jako je například sůl kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, fosforečné atd.) nebo sůl s aminokyselinou (jako je

například arginin, kyselina aspargová, kyselina glutamová atd.) a podobné jiné sloučeniny.

V dále uvedeném textu budou uvedeny různé příklady a ilustrována různá provedení podle vynálezu, která náleží do rozsahu vynálezu, přičemž budou blíže objasněny jednotlivé termíny, použité pro shora uvedené sloučeniny.

Termínem „nižší“ se míní struktura s 1 až 6 atomy uhlíku, pokud nebude uvedeno jinak.

Pro substituent R^1 byl uveden význam nižší alkyl, přičemž tímto nižším alkylem se míní methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl, hexyl a podobně.

Substituent R^2 znamená karboxyskupinu nebo chráněnou karboxyskupinu, přičemž vhodnou chráněnou karboxyskupinou se míní esterifikovaná karboxyskupina a podobně, a vhodnou esterovou složkou v uvedené esterifikované karboxyskupině mohou být např. nižší alkylestery (jako např. methylester, ethylester, propylester, isopropylester, butylester, isobutylester, pentylester, hexylester, 1-cyklopropylethylester atd.), které mohou obsahovat přinejmenším jeden vhodný substituent nebo substituenty, například nižší alkanoyloxy-(nižší)alkylester (jako například acetoxymethylester, propionyloxy-methylester, butyryloxy-methylester, valeryloxy-methylester, pivaloyloxy-methylester, 2-acetoxyethylester, 2-propionyloxyester atd.), nižší alkansulfonyl(nížší)alkylester jako například 2-mesyloxyester atd.) nebo mono-/nebo di nebo tri[-halogen(nížší)]alkylester (jako například 2-jodethylester, 2,2,2-trichlorethylester atd.), nižší alkenylester (jako například vinylester, allylester, atd.), nižší alkinylester (jako je například ethinylester, propionylester, atd.); aryl(nížší)alkylester, který může obsahovat přinejmenším jeden vhodný substituent nebo substituenty (jako například benzylester, 4-methoxybenzylester, 4-nitro-benzylester, fenethylester, tritylester, difenylmethylester, bis(methoxyfenyl)methylester, 3,4-dimethoxybenzylester, 4-hydroxy-3,5-di-terc.butylbenzylester atd.), aryloxy, který může obsahovat přinejmenším jeden vhodný substituent nebo substituenty (jako je například fenylester, 4-chlorfenylester, tolylester, terc.butylfenylester, xylylester, mesitylester, kumenylester atd.) a podobně.

Substituentem R^3 je aminoskupina nebo chráněná aminoskupina, přičemž vhodnou chráněnou aminoskupinou může být aminoskupina substituovaná běžně používanou chránicí skupinou, jako je například acylo-

vá skupina, která bude ještě uvedena níže, aryl(nižší)alkylová skupina, která může obsahovat přinejmenším jeden vhodný substituent nebo substituenty (jako například benzyl, 4-methoxybenzyl, fenethyl, trityl, 3,4-dimethoxybenzyl atd.) nebo podobné jiné skupiny.

Jako vhodná acylová skupina může být uvedena karbamoylová skupina, alifatická acylová skupina obsahující aromatický nebo heterocyklický kruh. Jako vhodný příklad uvedené acylové skupiny může být uvedena nižší alkanoylová skupina (jako je například

skupina formylová,
acetylová,
propionylová,
butyrylová,
isobutyrylová,
valerylová,
isovalerylová,
oxalylová,
sukcinylová,
pivaloylová atd.),
nižší alkoxykarbonylová skupina (jako je například skupina methoxykarbonylová,
ethoxykarbonylová,
propoxykarbonylová,
1-cyklopropylethoxykarbonylová,
isopropoxykarbonylová,
butoxykarbonylová,
terc.butoxykarbonylová,
pentyloxykarbonylová,
hexyloxykarbonylová atd.),
nižší alkansulfonylová skupina (jako je například skupina mesylová,
ethansulfonylová,
propansulfonylová,
isopropansulfonylová,
butansulfonylová atd.),
arensulfonylová skupina (jako je například skupina benzensulfonylová,
tosylová atd.),
aroylová skupina (jako je například skupina benzoylová,
toluoylová,
naftoylová,
ftaloylová,
indankarbonylová atd.),
ar(nižší)alkanoylová skupina (jako je například skupina fenylacetylová,
fenylpropionylová atd.),
aryl(nižší)alkoxykarbonylová skupina (jako je například skupina benzyloxykarbonylová atd.) a podobně.

Výše uvedená acylová složka může obsahovat přinejmenším jeden vhodný substituent nebo substituenty, jako je například halogen (jako například chlor, brom, jod, nebo fluor), kyanoskupinu, nižší alkylovou skupinu (jako například skupinu methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou,

butylovou, atd.), nižší alkenylovou skupinu (jako je například skupina vinylová, allylová atd.), nebo podobné jiné skupiny, přičemž vhodným příkladem těchto skupin je mono (nebo di nebo tri)halogen(nižší)alkanooylová skupina (jako například trifluoracetylová skupina atd.).

V případě substituentu A mohou být vhodnou nižší alkylenovou částí ve výše uvedených skupinách „hydroxy(nižší)alkylen“, „hydroxylimino(nižší)alkylen“ a „nižší alkoxyimino(nižší)alkylen“, například methylen, ethylen, trimethylen, propylen, tetramethylen a podobné jiné skupiny.

Vhodnou nižší alkoxyčastí ve výše uvedené skupině „nižšíalkoxyimino(nižší)alkylen“ může být methoxyskupina,
ethoxyskupina,
propoxyskupina,
isopropoxyskupina,
butoxyskupina,
pentyloxyskupina,
hexyloxyskupina a podobně.

Vhodnou esterovou částí ve výše uvedené esterifikované karboxyskupině může být ester, který byl jako příklad uveden v případě chránicí skupiny karboxyskupiny.

Vhodným zbytkem kyseliny může být halogen (jako je například chlor, brom, jod nebo fluor) a podobně.

V následujícím popisu bude uvedeno několik různých způsobů přípravy sloučenin podle vynálezu, přičemž jednotlivé kroky budou detailně popsány.

Postup 1

Sloučenina obecného vzorce Ie, nebo sůl této sloučeniny, které tvoří podstatu uvedeného vynálezu, se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce V nebo její soli se sloučeninou obecného vzorce VI.

Jako vhodná sůl sloučeniny obecného vzorce V může být uvedena sůl, která byla již citována jako příklad u sloučeniny obecného vzorce II, to znamená například kyselé adiční soli, jako například soli organických kyselin (jako je acetát, maleinán, vínán, benzensulfonát atd.), nebo soli anorganických kyselin (jako je například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná atd.), soli kovů (jako je například sůl sodíku, draslíku, vápníku, hořčíku atd.), amonné soli, organické aminové soli (jako je například triethylaminová sůl, dicyklohexylaminová sůl atd.) a podobně.

Výše uvedená reakce se obvykle provádí v přítomnosti rozpouštědla, jako je voda, alkohol (jako například methanol, ethanol atd.), benzen, dimethylformamid, tetrahydrofuran nebo jakékoliv jiné další rozpouštědlo, které neovlivňuje nepříznivě průběh reakce.

Reakční teplota není kritickým činitelem,

přičemž výše uvedená reakce se obvykle provádí za teplot pohybujících se od teploty okolí do zahřívání.

Postup 2

Sloučenina obecného vzorce Ia nebo sůl této sloučeniny, jež jsou součástí předmětu vynálezu, se připraví eliminační reakcí chránicí skupiny aminoskupiny sloučeniny obecného vzorce Ib nebo její soli.

Vhodným příkladem soli sloučeniny obecného vzorce Ib je kovová sůl, amonná sůl a organická aminová sůl, uvedené jako příklad u sloučeniny obecného vzorce II.

Výše uvedená eliminační reakce se provede běžným způsobem, jako je například hydrolýza, redukce nebo podobné jiné metody. Hydrolýza může rovněž zahrnovat takové postupy, které používají kyseliny nebo báze nebo hydrazin a podobné jiné další metody. Výběr těchto metod závisí na druhu chránicí skupiny, která má být eliminována.

Z těchto uvedených metod je hydrolýza, při které se použije kyseliny, jedna z nejběžnějších a nejvýhodnějších metod eliminace chránicí skupiny, jako je například substituovaná nebo nesubstituovaná alkoxykarbonylová skupina, cykloalkoxykarbonylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná aralkoxykarbonylová skupina, aralkylová skupina (jako je například tritylová skupina), substituovaná fenylothioskupina, substituovaná aralkylidenová skupina, substituovaná alkylidenová skupina, substituovaná cykloalkylidenová skupina nebo podobné jiné skupiny.

Jako výše uvedené kyseliny je možno s výhodou použít organické nebo anorganické kyseliny, jako je například

kyselina mravenčí,

trifluoroctová,

benzensulfonová,

p-toluensulfonová,

chlorovodíková a podobné jiné kyseliny, přičemž je nutno uvést, že nejvýhodnější kyselinou je kyselina, kterou je možno snadno odstranit z reakční směsi běžnými způsoby, jako je například destilace za sníženého tlaku, přičemž těmito kyselinami jsou například kyselina mravenčí, kyselina trifluoroctová atd. Uvedené kyseliny se vyberou podle charakteru eliminované chránicí skupiny. V případě, že se eliminační reakce provede za pomoci kyseliny, potom je možno tento krok provést v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla. Vhodným rozpouštědlem je v tomto případě voda a běžná organická rozpouštědla nebo směsi těchto látek. Hydrolýza, při které se používá hydrazinu, se všeobecně používá v případě provádění eliminace chránicí skupiny aminoskupiny ftaloylového typu.

Eliminace redukcí se všeobecně používá

pro eliminaci chránicí skupiny jako je například halogenalkoxykarbonylová skupina (jako například trichlorethoxykarbonylová skupina atd.), substituovaná nebo nesubstituovaná aralkoxykarbonylová skupina (jako je například benzyloxykarbonylová skupina atd.), 2-pyridylmethoxykarbonylová skupina atd. V těchto případech je vhodným redukčním krokem například redukce za pomoci borohydridu alkalického kovu (jako je například borohydrid sodný atd.), redukce za pomoci kombinace kovů (jako je například cín, zinek, železo atd.) nebo uvedeného kovu společně s kovovou solí (jako je například chlorid chromnatý, acetať chromnatý atd.) a za pomoci organické a anorganické kyseliny (jako je například kyselina octová, propionová, chlorovodíková atd.), a nakonec může být použita katalytická redukce. Pro tuto katalytickou redukci je vhodným katalyzátorem běžně používaný katalyzátor, jako je například Raneyův nikl, kysličník platičitý, paládium na dřevěném uhlí a podobně.

Z těchto výše uvedených chránicích skupin je možno acylovou skupinu snadno eliminovat běžně používanou hydrolýzou. Zvláště je třeba poznamenat, že trifluoracetilová skupina může být snadno eliminována zpracováním s vodou za přibližně neutrálních podmínek, a alkoxykarbonylové skupiny a 8-chinolyloxykarbonylové skupiny substituované halogenem mohou být eliminovány obvyklým způsobem zpracováním s těžkými kovy, jako je například měď, zinek nebo podobně.

Z uvedených chránicích skupin může být acylová skupina eliminována rovněž zpracováním s iminohalogenáčním činidlem (jako je například fosforoxychlorid atd.) a iminoéterifikačním činidlem, jako je například nižší alkanol (jako například methanol, ethanol atd.), a v případě, že to je nezbytné, následuje hydrolýza.

Reakční teplota není při provádění výše uvedené reakce rozhodujícím kritériem a může být zvolena podle druhu použité chránicí skupiny aminoskupiny a podle eliminační metody, jak je uvedeno výše, přičemž reakce se s výhodou provede za mírných podmínek, jako například za použití chlazení nebo při mírně zvýšené teplotě.

Předmětný postup podle vynálezu zahrnuje ve své podstatě i případy, kdy je chráněná karboxyskupina převedena na volnou karboxyskupinu během provádění reakce nebo v následném kroku po uvedeném postupu.

Postup 3

Sloučenina obecného vzorce Ih nebo sůl této sloučeniny, které jsou součástí podstaty vynálezu, se připraví tak, že se podrobí sloučenina obecného vzorce II nebo sůl této sloučeniny eliminací reakci chránicí skupiny na karboxyskupinu.

Jako vhodná sůl sloučeniny obecného vzorce Ii může být uvedena kyselá adiční sůl, jako například soli organických kyselin (jako je například acetát, malein, vinnan, benzensulfonát, toluensulfonát atd.), nebo soli anorganických kyselin (jako je například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná atd.).

Co se týče vlastního provedení této výše uvedené eliminační reakce, je třeba uvést, že je možno použít všech běžných metod, které se používají za účelem eliminace chránicí skupiny na karboxyskupině, jako je například hydrolýza, redukce atd.

V případě, kdy je chránicí skupinou karboxyskupiny ester, je možno k eliminaci použít hydrolýzu. Tato hydrolýza se ve výhodném provedení postupu podle vynálezu provádí v přítomnosti bazické sloučeniny nebo kyseliny. Jako výhodná bazická sloučenina může být uvedena anorganická bazická sloučenina a organická bazická sloučenina, jak již bylo uvedeno výše při postupu 2.

Jako vhodná kyselina může být uvedena organická kyselina (jako například kyselina mravenčí, octová, propionová atd.) a anorganická kyselina (jako je například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová atd.). Výše uvedená redukce může být použita na eliminaci chránicí skupiny, jako je například 2-jodethylester, 2,2,2-trichlorethylester nebo podobné jiné skupiny. Při provádění této eliminační reakce podle vynálezu je možno použít redukce, přičemž tato redukce může být provedena jako redukce pomocí kombinace kovů (jako je například zinek, zinkový amalgam atd.) nebo za pomoci sloučenin chromu (jako je například chlorid chromnatý, acetát chromnatý atd.) a v přítomnosti organické nebo anorganické kyseliny (jako je například kyselina octová, propionová, chlorovodíková atd.), a dále je možno použít redukce v přítomnosti kovového katalyzátoru. Tímto výše uvedeným kovovým katalyzátorem k provedení výše uvedené redukce může být například platinový katalyzátor (jako je například platinový drát, platinová houba, platinová čerň, koloidní platina atd.), paládiový katalyzátor (jako je například paládiová houba, paládiová čerň, kysličník paládia, paládium na síranu barnatém, paládium na uhličitanu barnatém, paládium na dřevěném uhlí, paládium na silikagelu, koloidní paládium atd.), niklový katalyzátor (jako je například redukovaný nikl, kysličník niklu, Raneyův nikl, Urushibara nikl atd.) a podobně.

Reakční teplota není pro uvedenou reakci rozhodujícím kritériem a je tudíž vhodné brát tuto teplotu podle druhu chránicí skupiny na karboxyskupině a podle použité eliminační metody.

Postup 4

Sloučenina obecného vzorce Ij nebo její

sůl, které jsou součástí podstaty vynálezu, se připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce Ih nebo její sůl podrobí esterifikační reakci.

Jako vhodnou sůl sloučeniny obecného vzorce Ih je možno uvést kyselou adiční sůl, jako například soli organických kyselin (jako například acetát, malein, vinnan, benzensulfonát, toluensulfonát atd.) nebo soli anorganických kyselin (jako je například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná atd.), soli kovů (jako je například sůl sodíku, draslíku, vápníku, hořčíku atd.), amonné soli, organické aminové soli (jako je například triethylaminové sůl, dicyklohexylaminová sůl atd.) a podobné soli.

K provedení výše uvedené reakce se používá esterifikační činidlo, což může být sloučenina obecného vzorce XI,



(XI)

ve kterém

R^5 má stejný význam, jako bylo uvedeno shora a

X je hydroxyskupina nebo reaktivní derivát této skupiny.

Vhodným příkladem reaktivního derivátu hydroxyskupiny je například zbytek kyseliny, jak bylo výše uvedeno.

Výše uvedená reakce se obvykle provede v přítomnosti rozpouštědla, jako je například dimethylformamid, pyridin, tri(dimethylamid) kyseliny fosforečné, dioxan nebo jiná další rozpouštědla, která neovlivňují nepříznivě průběh reakce.

V případě, kdy se použije sloučenina obecného vzorce Ih ve formě volné kyseliny, potom se uvedená reakce s výhodou provede v přítomnosti bazické sloučeniny, jako je například anorganická bazická sloučenina nebo organická bazická sloučenina, které byly uvedeny již výše při postupu 2.

Reakční teplota není rozhodujícím kritériem, přičemž reakce se ve výhodném provedení postupu podle vynálezu provádí za chlazení, při teplotě okolí nebo při zahřívání.

Při provádění výše uvedených reakcí a/nebo při provádění následných postupů po postupu podle vynálezu, mohou být výše uvedené tautomerní isomery popřípadě převedeny na jiné tautomerní isomery, přičemž v tomto bodě je nutno poznamenat, že všechny tyto formy jsou obsaženy v podstatě vynálezu.

Při provádění výše uvedených reakcí a/nebo při provádění následných postupů po postupu podle vynálezu mohou být výše uvedené syn-isomery nebo anti-isomery popřípadě převedeny na jiné isomery částečně nebo zcela, přičemž v tomto bodě je opět nutno poznamenat, že rovněž všechny

tyto formy náleží do podstaty uvedeného vynálezu.

V případě, kdy se postupem podle vynálezu získá sloučenina obecného vzorce Ie, která tvoří podstatu vynálezu, ve formě volné kyseliny ve čtvrté pozici, a/nebo v případě, kdy předmětná sloučenina obecného vzorce Ie obsahuje volnou aminoskupinu, potom může být převedena na farmaceuticky přijatelnou sůl výše uvedenými běžně používanými metodami.

Způsoby přípravy výchozích sloučenin budou uvedeny detailněji v následujícím textu.

Výchozí sloučenina obecného vzorce IIIa se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce VII nebo reaktivního derivátu této sloučeniny na aminoskupině nebo soli této sloučeniny, s činidlem chránícím aminoskupinu, a výchozí sloučenina obecného vzorce IIIa může být připravena reakcí sloučeniny obecného vzorce IIIh nebo reaktivního derivátu této sloučeniny na aminoskupině nebo soli této sloučeniny s činidlem chránícím aminoskupinu.

Vhodnými reaktivními deriváty sloučenin obecných vzorců VII a IIIb na aminoskupině a vhodnými solemi sloučenin obecných vzorců VII a IIIh jsou například: Schiffova báze iminového typu nebo její tautomerní enaminová isomerní forma, připravená reakcí sloučeniny obecného vzorce II s karbonylovou sloučeninou, jako je například kyselina octová nebo podobné sloučeniny,

silyl derivát, připravený reakcí sloučeniny obecného vzorce VII a IIIb se silylovou sloučeninou, jako je například bis(trimethylsilyl)acetamid nebo podobně, derivát připravený reakcí sloučeniny obecného vzorce VII nebo IIIb s chloridem fosforitým nebo fosgenem a podobně.

Vhodnými solemi sloučenin obecných vzorců VII a IIIh jsou například kyselé adiční soli, jako například soli organických kyselin (jako například acetát, malein, vinnan, benzensulfonát, toluensulfonát atd.) nebo soli anorganických kyselin (jako je například kyselin chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná atd.), soli kovů (jako je například sůl sodíku, draslíku, vápníku, hořčíku atd.), amonné soli, organické aminové soli (jako je například triethylaminová sůl, dicyklohexylaminová sůl atd.), a podobně.

Vhodným činidlem chránícím aminoskupinu je acylační činidlo a podobná jiná činidla.

Vhodným acylačním činidlem je alifatický, aromatický a heterocyklický isokyanatan a odpovídající isokyanatan, a alifatická aromatická a heterocyklická karboxylová kyselina, a odpovídající sulfonová kyselina, ester kyseliny uhlíčitý a reaktivní deriváty výše uvedených kyselin.

Vhodnými reaktivními deriváty výše u-

vedených kyselin mohou být stejné sloučeniny, které byly uvedeny jako příklady provedení při vysvětlování termínu „reaktivní derivát na karboxyskupině sloučeniny obecného vzorce III“. Jako příklad ochranné skupiny, která se zavádí do aminoskupiny ve sloučeninách obecných vzorců VII a IIIh společně s výše uvedeným činidlem chránícím aminoskupinu, je možno uvést stejné skupiny, které byly uvedeny jako příklady při vysvětlování chránící skupiny v souvislosti s „chráněnou aminoskupinou“.

Výchozí sloučenina obecného vzorce IIIb se připraví oxidací sloučeniny obecného vzorce IIIa.

Tato oxidační reakce se provádí běžným způsobem, který se používá k převedení tak zvané aktivované methylenové skupiny na karbonylovou skupinu. To znamená, že je možno uvedenou oxidací provést například použitím běžného oxidačního činidla, jako je například kysličník seleničitý, trojmocná sloučenina manganu (jako například acetát manganatý a manganistan draselný atd.) nebo podobně. Výše uvedená oxidace se obvykle provádí v přítomnosti rozpouštědla, které neovlivňuje nepříznivým způsobem reakci, jako je například voda, dioxan, tetrahydrofuran a podobná jiná rozpouštědla.

Reakční teplota není rozhodujícím kritériem, přičemž v tomto bodě je možno uvést, že se reakce ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu provádí při zahřívání.

Výchozí sloučenina obecného vzorce IIIc se připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce IIIb podrobí eliminační reakci chránící skupiny karboxyskupiny. Výchozí sloučenina obecného vzorce IIIe se připraví tak, že se podrobí sloučenina obecného vzorce IIIf eliminační reakci chránící skupiny na karboxyskupině a výchozí sloučenina obecného vzorce IIIh se připraví tak, že se podrobí sloučenina obecného vzorce IIIg eliminační reakci chránící skupiny na karboxyskupině.

Eliminační reakce se provede podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě provedení eliminační reakce podle postupu 3.

Výchozí sloučenina obecného vzorce IIId se připraví redukcí sloučeniny obecného vzorce IIIc.

Výchozí sloučenina obecného vzorce IIIe se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce IIIc se sloučeninou obecného vzorce IV nebo se solí této sloučeniny a výchozí sloučenina obecného vzorce IIIf se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce IIIb se sloučeninou obecného vzorce IV nebo se solí této sloučeniny.

Výchozí sloučenina obecného vzorce IIIg se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce III s thiomocovinou.

Tato reakce se provede podobným způsobem, jako to bylo uvedeno v případě provedení reakce podle postupu 1.

Sloučenina obecného vzorce X se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce II nebo reaktivního derivátu této sloučeniny na aminoskupině nebo soli této sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce IX nebo s reaktivním derivátem této sloučeniny na karboxyskupině.

Vhodným reaktivním derivátem sloučeniny obecného vzorce IX na karboxyskupině jsou následující sloučeniny: halogenid kyseliny, anhydrid kyseliny, aktivovaný amid, aktivovaný ester a podobně. Jako vhodný příklad je možno uvést chlorid kyseliny, azid kyseliny, smíšený anhydrid kyseliny s kyselinou, jako je například substituovaná kyselina fosforečná (jako například kyselina

dialkylfosforečná,
fenylfosforečná,
difenylfosforečná,
dibenzylfosforečná,
halogenovaná fosforečná kyselina atd.),
kyselina dialkylfosforitá,
siřičitá,
thiosírová,
sírová,
alkyluhličitá,
alifatická karboxylová kyselina
(jako je například kyselina pivalová,
valerová,
isovalerová,
2-ethylmásečná nebo
trichloroctová atd.),
nebo aromatická karboxylová kyselina (jako je například kyselina benzoová atd.),
symetrický anhydrid kyseliny,
amid-aktivovaný imidazolem,
4-substituovaným imidazolem, dimethylpyrazolem, triazolem nebo tetrazolem,
nebo aktivovaný ester (jako je například kyanomethylester,
methoxymethylester,
dimethyliminomethyl
[$(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}-$]ester,
vinylester,
propargylester,
p-nitrofenylester,
2,4-dinitrofenylester,
trichlorfenylester,
pentachlorfenylester,
mesylfenylester,
fenylazofenylester,
fenylthioester,
p-nitrofenylthioester,
p-kresylthioester,
karboxymethylthioester,
pyranylester,
pyridylester,
piperidylester,
8-chinolythioester atd.),
nebo ester s N-hydroxysloučeninou (jako je například
N,N-dimethylhydroxylamin,
1-hydroxy-2-(1H)-pyridon,
N-hydroxysukcinimid,
N-hydroxyftalimid,
1-hydroxy-6-chlor-1H-benzotriazol atd.),

a podobně. Tyto reaktivní deriváty mohou být popřípadě vybrány podle druhu použité sloučeniny obecného vzorce IX.

Výchozí sloučenina obecného vzorce Va se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce X s nitrozačním činidlem.

Jako příklad vhodného nitrozačního činidla může být uvedena kyselina dusitá, dusitan alkalického kovu (jako je například dusitan sodný atd.), nižší alkyldusitan (jako je například amyldusitan atd.) a podobně.

Výše uvedená reakce se obvykle provádí v přítomnosti rozpouštědla, jako je například voda, kyselina octová, benzen, methanol, ethanol nebo jakékoli jiné další rozpouštědlo, které neovlivňuje nepříznivým způsobem průběh reakce.

Reakční teplota není rozhodujícím kritériem, přičemž reakci je možno provést za chlazení nebo za teploty okolí.

Výchozí sloučenina obecného vzorce Vb se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce Va s alkylačním činidlem.

Sloučeniny obecného vzorce Ie, které tvoří podstatu vynálezu, a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin projevují vysokou antibakteriální aktivitu a inhibují růst velkého počtu mikroorganismů, včetně gram pozitivních a gram negativních bakterií. Zvláště je třeba poznamenat, že syn-isomery předmětných sloučenin obecného vzorce Ie a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin projevují všeobecně mnohem vyšší antibakteriální aktivitu, než odpovídající anti-isomery předmětných sloučenin a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin. Z hlediska farmaceutického použití je třeba poznamenat, že sloučeniny podle vynálezu mohou být použity ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují uvedené sloučeniny jako aktivní složku, ve směsi s farmaceuticky přijatelnými nosiči, jako jsou například anorganické a organické pevné nebo kapalné přísady vhodné pro orální, parenterální nebo vnější podávání. Uvedené farmaceutické přípravky mohou být ve formě kapslí, tablet, dražé, mastí nebo čípků, dále to mohou být suspenze, roztoky, emulze a podobně. Jestliže je to nutné, je možno přidat do výše uvedených přípravků přídavné látky, stabilizační činidla, smáčedla nebo emulgační činidla, dále pufrů a jiné další všeobecně používané přísady.

Dávka používaných sloučenin podle vynálezu se může měnit v závislosti na věku a stavu pacienta, přičemž bylo zjištěno, že účinná průměrná dávka sloučenin podle vynálezu při ošetřování infekčních onemocnění, které jsou způsobeny patogenními bakteriemi, může být asi 10, 50, 100, 250, 500 a 1000 miligramů.

Za účelem ilustrování použitelnosti sloučenin podle vynálezu byla zjišťována antimikrobiální aktivita několika reprezentativních sloučenin podle vynálezu vzhledem k

několika vybraným testovaným druhům patogenních bakterií, přičemž výsledky jsou vyjádřeny jako minimální inhibiční koncentrace.

Testovací metoda

Antibakteriální aktivita in vitro byla stanovena metodou dvojnásobného zředování na agarové desce, která bude objasněna níže.

Očkovací jehlou byla vybrána kultura jednotlivého testovaného druhu, která byla pěstována přes noc v sójové půdě s tryptikázou (10^8 životaschopných buněk na mililitr) a potom byla tato kultura rozprostřena na HI-agar (heart infusion agar), v němž byla přítomna vzrůstající koncentrace vybraných testovaných sloučenin. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) byla vyjádřena v hodnotách $\mu\text{g/ml}$, po inkubaci při teplotě 37°C po dobu 20 hodin.

Testované sloučeniny:

1.

2-methyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, testovaná sloučenina (1),

2.

2-methyl-7-[2-hydroxy-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, testovaná sloučenina (2),

3.

2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, syn-isomer, testovaná sloučenina (3),

4.

pivaloyloxymethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-isomer, testovaná sloučenina (4).

Výsledky testů

Organismus	(MIC $\mu\text{g/ml}$)			
	Testovaná sloučenina (1)	Testovaná sloučenina (2)	Testovaná sloučenina (3)	Testovaná sloučenina (4)
E coli č. 324	0,78	0,78	0,05	0,2
č. 341	0,2	0,39	0,2	0,78
Kl. aerogenes č. 417	0,39	0,39	0,2	0,2
č. 418	0,39	0,78	0,1	0,78
č. 427	0,1	0,39	0,05	0,2
č. 428	0,78	1,56	0,2	1,56
Pr. Minabilis č. 501	0,78	1,56	0,05	0,2
č. 520	0,39	1,56	0,05	0,1
č. 525	6,25	1,56	0,05	0,2

Vynález bude v dalším ilustrován praktickými příklady provedení.

Příprava výchozích sloučenin

Příprava 1

a) Podle tohoto provedení se směs složená z hydrochloridu 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylátu (0,38 gramu), trimethylsilylacetamidu (1,1 g) a methylenchloridu (10 ml) míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti a takto získaný roztok se potom ochladí na teplotu -15°C . K takto připravenému roztoku se potom přidá po kapkách 3-oxo-4-brombutyrylbromid (1,0 ml) v chloridu uhličitém (13 ml), při chlazení na teplotu -15°C , a takto vzniklá směs se potom míchá po dobu 1,5 hodiny při stejné teplotě a potom dalších 30 minut bez provádění vnějšího chlazení. Získaná směs se potom nalezí do studené vody a vytvořená organická vrstva se oddělí. Získaná organická vrstva se potom promyje 2N kyselinou chlorovodíkovou (8

ml $\times$ 3) a vodou (10 ml $\times$ 2), potom se suší za použití síranu hořečnatého a směs se zfiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se rozmělní v diisopropyletheru, rozdělí se pomocí filtrace a potom se suší, přičemž se získá světlé hnědý prášek, což je 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-(3-oxo-4-brombutyramido)-3-cefem-4-karboxylát (0,31 g), jehož teplota tání se pohybuje v rozmezí od 78 do 83°C (za rozkladu).

IR spektrum (nujol):

3320, 1785, 1735, 1675, 1284, 1210 cm^{-1}

NMR spektrum (CDCl_3 , δ)

1,54 (3H, d, $J = 7$ Hz),
3,65 (1H, m),
3,76 (4/5H, s),
4,11 (6/5H, s),
4,90 (2H, s),
5,00 (1H, d, $J = 6$ Hz),
5,95 (1H, m),

6,72 (1H, d, $J = 6,8$ Hz),
7,05 (2/5H, d, $J = 9$ Hz),
7,73 (3/5H, d, $J = 9$ Hz).

Podobným způsobem, jako byl uveden shora, se připraví následující sloučenina: p-nitrobenzyl 2-methyl-7-(3-oxo-4-brombutyramid)-3-cefem-4-karboxylát ve formě prášku.

IR spektrum (nujol)

3270, 1780, 1725, 1655, 1625 cm^{-1}

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm 1,79 (3H, d, $J = 6,5$ Hz),
3,67 (2H, s),
3,7 — 4,2 (1H, m),
4,43 (2H, s),
5,13 (1H, d, $J = 4,5$ Hz),
5,43 (2H, s),
5,87 (1H, dd, $J = 4,5$ a 8 Hz),
6,76 (1H, d, $J = 6,5$ Hz),
7,73 (2H, d, $J = 9$ Hz),
8,26 (2H, d, $J = 9$ Hz),
9,13 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Podle tohoto provedení se k roztoku 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-(3-oxo-4-brombutyramido)-3-cefem-4-karboxylátu (2,54 g) v ledové kyselině octové (25 ml) přidá po kapkách roztok hydrátu dusitanu sodného (0,33 gramů) ve vodě (1 ml), během 3 minut za míchání při teplotě pohybující se v rozmezí od 10 do 15 °C, a potom se směs míchá po dobu 1 hodiny při téže teplotě. Po tomto zpracování se reakční směs nalije do studené vody (70 ml), sraženina se oddělí filtrací a potom se suší, přičemž vznikne hnědý prášek, což je 2,2,2-trichlorethyl 2-methyl-7-(2-hydroxyimino-3-oxo-4-brombutyramido)-3-cefem-4-karboxylát (směs syn- a anti-izomeru 2,0 g), přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 76 do 80 °C (za rozkladu).

IR spektrum (nujol)

1670 — 1710, 1540, 1280, 1215, 715 cm^{-1}

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

1,44 (3H, d, $J = 7$ Hz),
3,2 — 3,8 (2H, pásmo),
3,91 (1H, m),
4,57 (1H, s),
5,02 (2H, s),
5,16 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,91 (1H, dd, $J = 5$ a 9 Hz),
6,74 (1H, d, $J = 6,5$ Hz),
9,32 (1H, d, $J = 9$ Hz).

Podobným způsobem, jako je uveden výše, je možno připravit následující sloučeninu:

p-nitrobenzyl 2-methyl-7-(2-hydroxyimino-3-

-oxo-4-brombutyramido)-3-cefem-4-karboxylát (syn-izomer).

IR spektrum (nujol)

3260, 1775, 1725, 1700, 1660, 1630, 1600 cm^{-1}

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

ppm 1,45 (3H, d, $J = 7$ Hz),
3,6 — 4,2 (1H, m),
4,6 (2H, s),
5,17 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,43 (2H, s),
5,98 (1H, dd, $J = 5$ a 9 Hz),
6,77 (1H, d, $J = 7$ Hz),
7,73 (2H, d, $J = 9$ Hz),
8,27 (2H, d, $J = 9$ Hz),
9,37 (1H, d, $J = 9$ Hz),
13,32 (1H, s).

Příprava 2

Podle tohoto provedení se k roztoku 2,2,2-trichlorethyl 2-methyl-7-(2-hydroxyimino-3-oxo-4-brombutyramido)-3-cefem-4-karboxylátu (což je směs syn- a anti-izomeru, 1,2 gramu) v ethanolu (20 ml) přidá po kapkách roztok diazomethanu (0,1 mol) v diethyletheru, za míchání, přičemž se za účelem dokončení reakce provádí chlazení ledem. Poté se reakční směs zkoncentruje za sníženého tlaku, získaný zbytek se rozmělní v diisopropyletheru, pevná hmota se oddělí filtrací a potom se suší, přičemž se získá hnědý prášek, což je 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-(2-methoxyimino-3-oxo-4-brombutyramido)-3-cefem-4-karboxylát (směs syn- a anti-izomeru, 1,1 g), přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybuje v rozmezí od 80 do 83 °C (za rozkladu).

IR spektrum (nujol)

3300, 1785, 1737, 1650 — 1710, 1535, 1280, 1210, 1160, 1045, 715 cm^{-1} .

NMR spektrum (d₆-dimethylsulfoxid, δ)

1,46 (3H, d, $J = 7$ Hz),
4,0 (1H, m),
4,04 (3H, s),
4,62 (1H, s),
5,05 (2H, s),
5,29 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,95 (1H, m),
6,74 (1H, m),
9,48 (1H, d, $J = 9$ Hz).

Příprava 3

a) Podle tohoto provedení se k anhydridu kyseliny octové (384 ml) přidá po kapkách kyselina mravenčí (169,2 ml), během časového intervalu 15 až 20 minut, za chlazení pod teplotou 35 °C, a vytvořená směs se potom míchá po dobu 1 hodiny při teplotě pohybující se v rozmezí od 55 do 60 °C.

K této směsi se potom přidá ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetát, který může být rovněž vyjádřen jako ethyl-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetát (506 g), během 15 až 20 minut, přičemž se provádí chlazení za pomoci ledu a směs se míchá. Potom se směs míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Po proběhnuté reakci se použítá rozpouštědla oddestilují. K takto připravenému zbytku se přidá diisopropylether (2500 ml) a potom se směs míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Vyšrážené částice se oddělí filtrací, promyjí se diisopropyletherem a potom se suší, čímž se získá ethyl-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acetát, který může být uveden rovněž jako ethyl-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetát (451 gramů), přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 125 do 126 °C. Filtrát získaný shora uvedeným postupem, se zkoncentruje a zbytek se promyje diisopropyletherem (500 ml) a potom se usuší, čímž se opět získá předmětná sloučenina (78,5 g).

IR spektrum (nujol)

1737, 1700 cm^{-1}

NMR spektrum (CDCl_3 , δ)

1,25 (3H, t, $J = 8 \text{ Hz}$),
3,7 (2H, s),
4,18 (2H, q, $J = 8 \text{ Hz}$),
6,9 (1H, s),
8,7 (1H, s).

b) Podle tohoto provedení se směs skládající se z tetrahydrátu octanu manganatého (120 g), kyseliny octové (1000 ml) a anhydridu kyseliny octové (100 ml), míchá po dobu 20 minut na olejové lázni, která se zahřívá na teplotu pohybující se v rozmezí od 130 do 135 °C, a potom se k této směsi přidá manganistan draselný (20 g), přičemž se tento přídatek provede během 5 minut při teplotě pohybující se v rozmezí od 105 do 110 °C za míchání, a potom se uvedená směs dále míchá po dobu 30 minut při teplotách pohybujících se v rozmezí od 130 do 135 °C. Takto získaná směs se potom chladí na teplotu okolí a k této směsi se přidá ethyl 2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acetát, který může být rovněž vyjádřen jako ethyl 2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetát (53,5 g), a potom se směs míchá po dobu 15 hodin při teplotě pohybující se v rozmezí od 38 do 40 °C, přičemž se během tohoto míchání provádí vzduch rychlostí 6000 ml za minutu. Po proběhnuté reakci se vzniklá sraženina oddělí filtrací. Potom se oddělená sraženina promyje vodou a kyselinou octovou, přičemž promývání kyselinou se provede jako první, a produkt se potom suší, čímž se získá ethyl 2-(2-formylaminothiazol-4-yl)glyoxylát, který se může rovněž vyjádřit jako ethyl 2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)glyoxylát

(41,5 g), přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 232 do 233 °C (za rozkladu).

c) Podle tohoto provedení se k suspenzi skládající se z ethyl 2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)glyoxylátu, který může být rovněž vyjádřen jako ethyl 2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)glyoxylát (281 gramů) ve vodě (1100 ml) přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (2,23 ml), o koncentraci 1N. Směs se míchá a chladí se za pomoci ledu, a potom se směs míchá po dobu 5 minut při teplotě pohybující se v rozmezí od 10 do 15 °C. Potom se reakční směs zfiltruje, filtrát se upraví na hodnotu pH 1 za pomoci koncentrované kyseliny chlorovodíkové a provádí se míchání. Po tomto zpracování se sraženina oddělí filtrací promyje se vodou a potom se suší, čímž se získá 2-(2-formylaminothiazol-4-yl)glykolová kyselina, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)glyoxylová, (234 g), přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybuje v rozmezí od 133 do 136 °C (za rozkladu).

NMR spektrum (Na_2CO_3 , δ)

8,27 (1H, s),
8,6 (1H, s).

Příprava 4

Podle tohoto provedení se k suspenzi skládající se z 2-(2-formylaminothiazol-4-yl)glyoxylové kyseliny, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)glyoxylová (20 g) ve vodě (400 ml) přidá kyselý uhličitán sodný (8,4 g), přičemž se provádí chlazení ledem a míchání, a vytvořená směs se potom míchá po dobu 10 minut při stejné teplotě a nakonec se ke směsi přidá ethanol (10 ml). K takto připravené směsi se potom přidá borohydrid sodný v množství 1,52 g během 10 minut při stejné teplotě, přičemž se neustále provádí míchání a směs se potom dále míchá po dobu 1 hodiny a 50 minut při téže teplotě. Po proběhnuté reakci se reakční směs zfiltruje. Získaný filtrát se upraví na hodnotu pH 4,0 za pomoci 10% kyseliny chlorovodíkové a potom se zkoncentruje za sníženého tlaku, dokud objem směsi nečiní 100 ml. Zkoncentrovaný filtrát se upraví na pH 1 za pomoci kyseliny chlorovodíkové, přičemž potom se navodí krystalizace pomocí škrábání. Zkoncentrovaný filtrát se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti a potom se ponechá stát přes noc v chladičím zařízení. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, potom se promyje dvakrát ledovou vodou a sraženina se suší za odsávání, přičemž vznikne 2-hydroxy-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)octová kyselina, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-hydroxy-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)octová, s výtěžkem 14,8 g, přičemž teplota

tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 188 do 189 °C (za rozkladu).

IR spektrum (nujol)

1730, 1635 cm^{-1}

NMR spektrum (NaDCO_3 , δ)

5,07 (1H, s),
7,15 (1H, s),
8,5 (1H, s).

Příprava 5

a) Podle tohoto provedení se roztok skládající se z ethyl 2-methoxyimino-4-bromacetátu (směs syn- a anti-izomeru, v množství 17,4 g) a thiomochoviny (5,4 g) v ethanolu (100 ml) refluxuje po dobu 4 hodin. Potom se reakční směs ponechá stát v chladicím zařízení, kde se vyloučí krystaly. Vzniklé krystalky se potom oddělí filtrací, promyjí se ethanolom a usuší, přičemž vznikne ethyl 2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetáthydrobromid (anti-izomer, 9,5 g). Získaný filtrát a promývací podíly se spojí dohromady a zkoncentrují se za sníženého tlaku. K získanému zbytku se přidá voda (100 ml) a směs se promyje éterem. Vodná vrstva se zalkalizuje za pomoci 28% vodného roztoku amoniaku a potom se extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Získaný extrakt se promyje vodou a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a nakonec se provede sušení síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, přičemž vznikne krystalická hmota, což je ethyl-2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetát ve formě syn-izomeru, který může být rovněž vyjádřen jako ethyl-2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetát (syn-izomer, 5,2 g).

IR spektrum (nujol)

3400, 3300, 3150, 1725, 1630, 1559 cm^{-1}

NMR spektrum (CDCl_3 , δ)

1,38 (3H, t, $J = 7$ Hz),
4,03 (3H, s),
4,38 (2H, q, $J = 7$ Hz),
5,91 (2H, pásmo s),
6,72 (1H, s).

b) Podle tohoto provedení se přidá ethanol (10 ml) k suspenzi skládající se z ethyl-2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetátu (syn-izomer), který může být rovněž vyjádřen jako ethyl-2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetát (syn-izomer, 2,2 g) v 1N vodném roztoku hydroxidu sodného (12 ml) a získaná směs se míchá po dobu 15 hodin při teplotě okolí. Reakční směs se potom upraví na hodnotu pH 7,0 za

pomocí 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom se oddestiluje ethanol za sníženého tlaku. Po destilaci se získá vodný roztok, který se promyje ethylesterem kyseliny octové, hodnota pH roztoku se upraví na 2,8 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové a roztok se míchá, přičemž se ochlazuje ledem, dokud se nezačnou tvořit krystalky. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, promyjí se acetone a potom se rekrystalují z ethanolu, přičemž vzniknou bezbarvé jehličky, což je konečný produkt 2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)octová kyselina (syn-izomer), která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)octová (syn-izomer, 1,1 g).

IR spektrum (nujol)

3150, 1670, 1610, 1585 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

3,83 (3H, s),
6,85 (1H, s),
7,20 (2H, pásmo s).

Příprava 6

Podle tohoto provedení se přidá pyridin (5 ml) k suspenzi skládající se z kyseliny 2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)octové (syn-izomer), která může být také vyjádřena jinak jako kyselina 2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)octová, (syn-izomer, 2,0 g) ve 20 ml ethylesteru kyseliny octové. K tomuto roztoku se potom přidá po kapkách roztok bis(2,2,2-trifluoracetát)anhydridu (2,5 g) v 3 ml ethylesteru kyseliny octové za míchání při teplotě pohybující se v rozmezí od 5 do 7 °C a vzniklá směs se potom míchá po dobu 30 minut při teplotě pohybující se v rozmezí od 3 do 5 °C. K reakční směsi se dále přidá voda (30 ml) a vzniklá ethylacetátová vrstva se potom oddělí. Vodná vrstva se v dalším postupu extrahuje ethylesterem kyseliny octové a získaná dvě ethylacetátové vrstvy se potom spojí, promyjí se vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a nakonec se usuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, přičemž výsledkem je konečný produkt 2-methoxyimino-2-[2-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)-thiazol-4-yl]octová kyselina, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methoxyimino-2-[2-(2,2,2-trifluoracetyl-imino)-2,3-dihydrothiazol-4-yl]octová (syn-izomer, 0,72 g).

IR spektrum (nujol)

1725, 1590 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

3,91 (3H, s),
7,68 (1H, s).

Podobným způsobem je možno získat následující sloučeninu:

1) kyselinu 2-methoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)octovou, syn-isomer, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)octová, syn-isomer, teplota tání 152 °C (za rozkladu).

IR spektrum (nujol)

3200, 2100—2800, 1950, 1600 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

3,98 (1H, s),
7,62 (1H, s),
8,60 (1H, s).

Příklad 1

Podle tohoto příkladu se k roztoku 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-[2-hydroxyimino-3-oxo-4-brombutyramido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě směsi syn- a anti-isomerů (0,51 g) v ethanolu (10 ml) přidá thiomocovina (0,068 g) a směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Získaná reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. V dalším postupu se ke zbytku přidá ethylester kyseliny octové a voda za neustálého míchání a potom se ethylacetátová vrstva oddělí. Hodnota pH zbývajících vodných vrstev se upraví na hodnotu 7 a tato vrstva se podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové. Získaná ethylacetátová vrstva a extrakt se spojí dohromady, promyje se vodou, usuší se za pomoci síranu hořečnatého a potom se směs zkoncentruje. Vzniklý zbytek se rozmělní v diethyletheru a pevná fáze se oddělí filtrací. Tato pevná hmota se usuší, čímž se získají světle hnědé práškovité částičky předmětné sloučeniny, to znamená 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylátu, ve formě syn-isomeru, přičemž tato sloučenina může být vyjádřena rovněž jako 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát (syn-isomer), přičemž teplota tání této sloučeniny se pohybuje v rozmezí od 175 do 178 °C (za rozkladu).

IR spektrum (nujol)

3300, 1785, 1740, 1710—1670, 1540, 1280, 1215, 1045, 715 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

1,45 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$),
3,94 (1H, m),
5,06 (2H, s),
5,20 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
5,94 (1H, dd, $J = 5$ a 9Hz)
6,64 (1H, s),
7,08 (2H, pásmo s),
9,47 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$),
11,28 (1H, s).

Podobným způsobem jako byl uveden výše se připraví následující sloučeniny:

1. p-nitrobenzyl 2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn-isomeru, který je možno rovněž vyjádřit jako p-nitrobenzyl-2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-isomer, ve formě prášku.

IR spektrum (nujol)

3400, 3280, 3200, 1770, 1710, 1700, 1650, 1620 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

ppm 1,44 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$),
3,6—4,2 (1H, m),
5,25 (1H, d, $J = 4, 5\text{Hz}$),
5,43 (2H, s),
5,97 (1H, dd, $J = 4,5$ a 9Hz),
6,73 (1H, s),
6,76 (1H, d, $J = 7\text{Hz}$),
7,74 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$),
8,29 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$),
9,59 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$).

2. kyselina 2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer,

3. kyselina 2-methyl-7-[2-ethoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž znázorněna jako kyselina 2-methyl-7-[2-ethoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer,

IR spektrum (nujol)

3350, 3240, 3190, 1775, 1700, 1650, 1620 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)

1,28 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$),
1,47 (3H, d, $J = 8\text{Hz}$),
3,68—4,2 (1H, m),
4,18 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$),
5,15 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
5,94 (1H, d, d, $J = 5$ a 8Hz),
6,58 (7H, d, $J = 6\text{Hz}$),
7,40 (1H, s),
8,52 (1H, s),
9,65 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$),
11,64 (1H, pásmo).

4. kyselina 2-methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-

-4-yl]acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer,
IR spektrum (nujol)
3480, 3300, 3180, 1780, 1740, 1700, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)
1,14 (6H, d, $J=7\text{Hz}$),
1,4 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),
3,8 (1H, m),
4,35 (1H, m),
5,1 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,87 (1H, d, d, $J=5$ a 8Hz),
6,5 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
7,35 (1H, d),
8,45 (1H, s),
9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

5. hydrochlorid kyseliny 2-methyl-7-[2-ethoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer, která může být rovněž vyjádřena jako hydrochlorid kyseliny 2-methyl-7-[2-ethoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, syn-isomer,

IR spektrum (nujol)
3350, 1790, 1730, 1670, 1630 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)
1,30 (3H, t, $J=6\text{Hz}$),
1,47 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),
3,6–4,5 (1H, m),
4,25 (2H, q, $J=6\text{Hz}$),
5,17 (2H, d, $J=6\text{Hz}$),
5,92 (1H, d, d, $J=5$ a 8Hz),
6,60 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
6,97 (1H, s),
9,82 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

6. kyselina 2-methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer],

IR spektrum (nujol)
3350, 1780, 1670, 1600 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)
1,20 (6H, d, $J=6\text{Hz}$),
1,43 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
3,83 (1H, m),
4,27 (1H, m),
5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,87 (1H, d, d, $J=5$ a 9Hz),
6,55 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
6,72 (1H, s),
7,23 (2H, pásmo),
9,49 (1H, d, $J=9\text{Hz}$).

7. kyselina 2-methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acet-

amido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer,

IR spektrum (nujol)
3450, 3300, 3050, 1780, 1730, 1690, 1660 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)
0,96 (3H, t, $J=6\text{Hz}$),
1,48 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),
1,68 (2H, m),
3,85 (1H, m),
4,02 (2H, t, $J=6\text{Hz}$),
5,14 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,96 (1H, d, d, $J=5$, 9Hz),
6,6 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
7,42 (1H, s),
8,56 (1H, s),
9,70 (1H, d, $J=9\text{Hz}$).

8. kyselina 2-methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer,

IR spektrum (nujol)
3300, 3080, 1780, 1670 cm^{-1}

9. kyselina 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer,

IR spektrum (nujol)
3300, 3200, 1780, 1670, 1630 cm^{-1}

10. kyselina 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer,

IR spektrum (nujol)
3270, 3180, 1790, 1700, 1655 cm^{-1}

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ)
0,6–2,1 (14H, m),
3,6–4,4 (3H, m),
5,15 (1H, d, $J=5$),
5,93 (1H, d, d, $J=5$, 8Hz),
6,57 (1H, d, $J=6$),
7,40 (1H, s),

8,54 (1H, s),
9,62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
12,7 (1H, s).

11. hexanoyloxymethyl 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-isomer, který může být rovněž vyjádřen jako hexanoyloxymethyl 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-isomer,

IR spektrum (nujol)

3340, 3200 (pásmo), 3150 (pásmo), 1790 (pásmo), 1750—1790, 1680, 1630 cm^{-1} .

12. kyselina 2-methyl-7-[2-butoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-butoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer,

13. kyselina 2-methyl-7-[2-isobutoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-isobutoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-isomer.

Příklad 2

Podle tohoto příkladu se ke směsi skládající se z 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-3-oxo-4-brombutyramido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě směsi syn-isomeru a anti-isomeru (0,94 g) a ethanolu (10 ml) přidá thiomocovina (0,12 g) a směs se potom míchá po dobu 40 minut při teplotě místnosti. Takto připravená reakční směs se potom zkoncentruje za sníženého tlaku a vzniklý zbytek se protřepe ethylesterem kyseliny octové a vodou. Získaná ethylacetátová vrstva se oddělí a zbývající vodná vrstva se neutralizuje za pomoci kyselého uhlíčitanu sodného a potom se podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové.

Výše uvedeným postupem získané ethylacetátové vrstvy se spojí dohromady, promyjí se vodou, usuší se síranem hořečnatým, zpracují se aktivním dřevěným uhlím a potom se konečný roztok zkoncentruje za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozmělní v diethyletheru, pevná fáze se oddělí filtrací a potom se usuší, čímž se získá 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn-isomeru, přičemž tato sloučenina může být vyjádřena rovněž jako 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydro-

thiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát (syn-izomer, 0,6 g). Tato sloučenina se podrobí v dalším postupu rozdělování v chromatografické koloně za použití silikagelu a směsi rozpouštědel, skládajících se z benzenu, ethylesteru kyseliny octové a kyseliny octové v poměru 10:10:1, jako elučního činidla. Získané eluáty obsahující předmětnou sloučeninu se oddělí, promyjí se vodou, usuší se síranem hořečnatým a potom se zkoncentrují za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se rozmělní v diethyletheru, pevná fáze se oddělí filtrací a potom se usuší za vzniku světle hnědého prášku předmětné sloučeniny v čistém stavu ve formě izomeru. Výtěžek postupu je 0,16 g, přičemž teplota tání takto získaného produktu se pohybuje v rozmezí od 128 do 149 °C (za rozkladu).

IR spektrum (nujol):

3100—3500, 1785, 1735, 1675, 1620, 1530, 1280, 1218, 710 cm^{-1} .

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ):

1,45 (3H, d, $J=7\text{Hz}$),
3,82 (3H, s),
3,92 (1H, m),
5,05 (2H, s),
5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,97 (1H, dd, $J=5$ a 9Hz),
6,73 (1H, s),
6,77 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
7,10 (2H, pásmo s),
9,65 (1H, d, $J=9\text{Hz}$).

Podobným způsobem se mohou připravit následující sloučeniny:

1. kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, jejíž struktura může být vyjádřena rovněž jako kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž teplota tání této sloučeniny se pohybuje v rozmezí od 174 do 204 °C (za rozkladu).

2. kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, jejíž struktura může být vyjádřena rovněž jako kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž teplota tání této látky je vyšší než 241 °C.

3. pivaloyloxymethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-izomer, jehož struktura může být vyjádřena rovněž jako pivaloyloxymethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-izomer, přičemž teplota tání této sloučeniny se pohybuje v rozmezí od 165 do 170 °C (za rozkladu).

Příklad 3

Podle tohoto provedení se k roztoku octanu sodného (11,6 g) ve vodě (43 ml) přidá kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-trifluoracetylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn-izomeru, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-trifluoracetylmino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová (syn-izomer, 2,1 g), za míchání, a pH směsi se potom upraví na hodnotu 6 za pomoci 5% vodného roztoku kyselého uhličitanu sodného. Takto připravená směs se potom míchá přes noc při teplotě místnosti. Po proběhnutí reakci se potom reakční směs upraví na hodnotu pH 2,8 až 3 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom se směs ochladí. Vysrážená pevná látka se potom oddělí filtrací a usuší, přičemž se získá kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn-izomeru, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer (1,1 g), přičemž teplota tání takto připravené sloučeniny je vyšší než 241 °C. Stejnou sloučeninu, ovšem v množství 0,25 g, je možno dále získat z výše uvedeného filtrátu obvyklým způsobem.

IR spektrum (nujol):

3470, 3320, 3190, 2380, 1783, 1690, 1655, 1662, 1530 cm^{-1} .

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ):

1,44 (3H, d, $J=8\text{Hz}$, 2-CH₃),
3,7–4,0 (1H, m, 2-H),
3,84 (3H, s, OCH₃),
5,12 (1H, d, $J=6\text{Hz}$, 6-H),
5,89 (1H, dd, $J=6$ a 8Hz , 7-H),
6,57 (1H, d, $J=7\text{Hz}$, 3-H),
6,77 (1H, s, 5-H na thiazolovém kruhu),
9,62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, 7-CONH).

Příklad 4

Podle tohoto příkladu se k suspenzi kyseliny 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn-izomeru, která může být vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová (syn-izomer, 9,0 g) v methanolu (90 ml) přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (2,12 ml) za míchání při teplotě místnosti a tato směs se potom míchá po dobu 7 hodin při stejné teplotě. K této reakční směsi se potom postupně přidává diethylether, dokud se nezačnou tvořit krystalky. Takto získaná směs se potom ponechá stát po dobu 30 minut a

vzniklé krystalky se oddělí odfiltrováním, potom se promyje diethyletherem a nakonec se usuší, přičemž vzniknou bílé krystalky hydrochloridu kyseliny 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn-izomeru, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako hydrochlorid kyseliny 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž výtěžek činí 7,9 g.

Zbytkový filtrát se zkoncentruje na poloviční objem. K tomuto zkoncentrovanému filtrátu se potom postupně přidává diethylether, dokud se z roztoku nezačnou vylučovat první krystalky, a směs se potom ponechá stát po dobu 1 hodiny. Vyloučené krystalky se potom oddělí odfiltrováním, potom se promyje diethyletherem a nakonec se usuší, přičemž vznikne stejná sloučenina, jako je uvedeno shora, ovšem ve výtěžku 0,5 g.

IR spektrum (nujol):

3300, 3295, 1780, 1720, 1660, 1630, 1300 cm^{-1} .

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ):

1,44 (3H, d, $J=7\text{Hz}$),
3,70–4,14 (1H, m),
3,94 (3H, s),
5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,84 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
6,59 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
6,94 (1H, s).

K suspenzi hydrochloridu kyseliny 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn-izomeru, která může být rovněž vyjádřena jako hydrochlorid kyseliny 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové (syn-izomer, 7,7 g), ve vodě (77 ml) se přidá nasycený vodný roztok kyselého uhličitanu sodného (44 ml). Hodnota pH takto získaného roztoku se v dalším postupu upraví na 3 za pomoci 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a získaný roztok se ponechá stát po dobu 1 hodiny na chladném místě. Následkem tohoto opatření se počnou tvořit krystalky, které se oddělí filtrací, dále se promyje vodou a potom se usuší, čímž vznikne práškovitá kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn-izomeru, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž výtěžek činí 6,67 g a teplota tání takto připravené sloučeniny se pohybuje v rozmezí od 196 do 250 °C (za rozkladu).

IR spektrum (nujol):

3470, 3310, 3280, 1790, 1655, 1620, 1530, 1295, 1055 cm^{-1} .

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ):

1,48 (3H, d, $J=8\text{Hz}$),
3,65–4,08 (1H, m),
3,84 (3H, s),
5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,84 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
6,54 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
6,72 (1H, s).

Podobným způsobem se mohou připravit následující sloučeniny:

1. hydrochlorid kyseliny 2-methyl-7-[2-hydroxy-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, přičemž tato sloučenina může být vyjádřena rovněž jako hydrochlorid kyseliny 2-methyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, o teplotě tání větší než 250°C ,

2. 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-izomer, který může být vyjádřen rovněž jako 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-izomer, přičemž teplota tání této sloučeniny se pohybuje v rozmezí od 128 do 149°C (za rozkladu),

3. 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn-izomeru, přičemž tato sloučenina může být vyjádřena rovněž jako 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-izomer, a teplota tání této sloučeniny se pohybuje v rozmezí od 175 do 178°C (za rozkladu),

4. p-nitrobenzyl 2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, ve formě syn-izomeru, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako p-nitrobenzyl 2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-izomer, ve formě prášku,

5. 2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, syn-izomer, která může být rovněž vyjádřena jako 2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, syn-izomer,

6. kyselina 2-methyl-7-[2-ethoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě svého hydrochloridu, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako hydrochlorid kyseliny 2-methyl-7-[2-ethoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, syn-izomer,

IR spektrum (nujol):

3350, 1790, 1730, 1670, 1630 cm^{-1} .

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ):

1,30 (3H, t, $J=6\text{Hz}$),
1,47 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),
3,6–4,5 (1H, m),
4,25 (2H, q, $J=6\text{Hz}$),
5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,92 (1H, d, d, $J=5$ a 8Hz),
6,60 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
6,97 (1H, s),
9,82 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7. kyselina 2-methyl-7-[2-izopropoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být vyjádřena rovněž jako kyselina 2-methyl-7-[2-izopropoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer,

IR spektrum (nujol):

3350, 1780, 1670, 1600 cm^{-1} .

NMR spektrum (d_6 -dimethylsulfoxid, δ):

1,20 (6H, d, $J=6\text{Hz}$),
1,43 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
3,83 (1H, m),
4,27 (1H, m),
5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,87 (1H, d, d, $J=5$ a 9Hz),
6,55 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
6,72 (1H, s),
7,23 (2H, pásmo),
9,49 (1H, d, $J=9\text{Hz}$),

8. kyselina 2-methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být vyjádřena rovněž jako kyselina 2-methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer,

9. kyselina 2-methyl-7-[2-butoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-butoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer,

10. kyselina 2-methyl-7-[2-isobutoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-isobutoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer,

11. kyselina 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer.

IR spektrum (nujol):
3300, 3200, 1780, 1670, 1630 cm^{-1} .

12. hexanoyloxymethyl 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako hexanoyloxymethyl 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-izomer.

IR spektrum (nujol):
3340, 3200 (pásmo), 3150 (pásmo), 1790 (pásmo), 1750–1790, 1680, 1630 cm^{-1} .

Příklad 5

Podle tohoto příkladu se k roztoku 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn-izomeru, jehož struktura může být rovněž vyjádřena jako 2,2,2-trichlorethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát (syn-izomer, 0,1 g), v tetrahydrofuranu (2 ml) a ledové kyselině octové (0,25 ml) přidá zinkový prášek (0,1 g), přičemž vytvořenou směsí se neustále míchá a současně se tato směs udržuje na teplotě pod 25 °C účinkem ledové lázně a potom se směs míchá po dobu 1 hodiny při teplotě okolí. K takto připravené směsi se opět přidá zinkový prášek (0,1 g) a vytvořená směs se dále míchá po dobu 1 hodiny při téže uvedené teplotě. Tato reakční směs se potom zfiltruje a nerozpustný materiál se promyje malým množstvím tetrahydrofuranu. Potom se filtrát a promývací kapalina spojí dohromady, rozpuštědlo se z této směsi oddestiluje a ke zbytku se přidá 5% vodný roztok kyselého uhlíčitanu sodného a ethylester kyseliny octové a potom se sleduje, až hodnota pH vodné vrstvy dosáhne hodnoty v rozmezí 7 až 8. Konečná směs se potom zfiltruje a vzniklá vodná vrstva se oddělí. Hodnota pH této oddělené vodné vrstvy se potom upraví na 2 až 3 za pomoci 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom se roztok slabě zkoncentruje. Výše uvedeným postupem získaná vodná vrstva se podrobí oddělování v chromatografické koloně (která je naplněna neionogenním adsorpčním pryskyřicovým materiálem Diston HP 20, připraveným společností Mitsubishi Chemical Industries), přičemž kolona se nejdříve promyje vodou a potom se eluuje 20% methanolem a potom 40% methanolem. Potom se eluáty, obsahující předmětnou sloučeninu podle uvedeného vynálezu, oddělí a lyofilizují, čímž se získá bílý prášek, to znamená kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn-izomeru, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-metho-

xyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, a výtěžek je 0,015 gramů. Teplota tání takto připravené sloučeniny se pohybuje v rozmezí od 230 do 235 °C (za rozkladu).

Podobným způsobem se mohou připravit následující sloučeniny:

1. kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, jejíž struktura může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž teplota tání takto připravené sloučeniny se pohybuje v rozmezí od 174 do 204 °C (za rozkladu),

2. hydrochlorid kyseliny 2-methyl-7-[2-hydroxy-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, jejíž struktura může být rovněž vyjádřena jako hydrochlorid kyseliny 2-methyl-7-[2-hydroxy-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, přičemž teplota tání této sloučeniny je vyšší než 250 °C,

3. kyselina 2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer,

IR spektrum (nujol):
3250, 1765, 1625 cm^{-1} ,

NMR spektrum (de-dimethylsulfoxid, δ):
ppm

1,42 (3H, d, $J=6$, 8Hz),
3,54–3,94 (1H, m),
5,23 (1H, d, $J=6$ Hz),
5,82 (1H, dd, $J=6$ a 8Hz),
6,40 (1H, d, $J=6$, 8Hz),
6,64 (1H, s),
9,44 (1H, d, $J=8$ Hz),

4. kyselina 2-methyl-7-[2-ethoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-ethoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer,

IR spektrum (nujol):
3350, 3240, 3190, 1775, 1700, 1650, 1620 cm^{-1} ,

5. kyselina 2-methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být vyjádřena rovněž jako kyselina 2-methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydro-

thiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer.

IR spektrum (nujol):

3480, 3300, 3180, 1780, 1740, 1700, 1660 cm^{-1} .

6. hydrochlorid kyseliny 2-methyl-7-[2-ethoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako hydrochlorid kyseliny 2-methyl-7-[2-ethoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové, syn-izomer,

IR spektrum (nujol):

3350, 1790, 1730, 1670, 1630 cm^{-1} .

7. kyselina 2-methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-isopropoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer,

IR spektrum (nujol):

3350, 1780, 1670, 1660 cm^{-1} .

8. kyselina 2-methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer,

IR spektrum (nujol):

3450, 3300, 3050, 1780, 1730, 1690, 1660 cm^{-1} .

9. kyselina 2-methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-propoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer,

IR spektrum (nujol):

3330, 3080, 1780, 1670 cm^{-1} .

10. kyselina 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, která může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer,

IR spektrum (nujol):

3300, 3200, 1780, 1670, 1630 cm^{-1} .

11. kyselina 2-methyl-7-[2-hexyloxy-

imino-2-(2-formylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer, přičemž tato sloučenina může být rovněž vyjádřena jako kyselina 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-formylimino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, syn-izomer,

IR spektrum (nujol):

3270, 3180, 1790, 1700, 1655 cm^{-1} .

Příklad 6

Podle tohoto příkladu se k suspenzi kyseliny 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn-izomeru, přičemž tato sloučenina se může rovněž vyjádřit jako kyselina 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová (syn-izomer, 4,8 g), ve vodě (48 ml) přidává po kapkách 1 N roztok hydroxidu sodného ve vodě v takovém množství, aby hodnota pH směsi nebyla vyšší než 7. Takto získaná směs se potom zfiltruje a lyofilizuje, přičemž vznikne 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný ve formě syn-izomeru, přičemž struktura této sloučeniny může být vyjádřena rovněž jako 2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn-izomer, 4,8 g), přičemž teplota této sloučeniny je vyšší než 250 °C. Takto získaná sloučenina se potom suspenduje v suchém dimethylformamidu (20 ml) a k vytvořené suspenzi se potom přidá jed-methylpivalát (2,30 g) za intenzivního míchání a chlazení na teplotu pohybující se v rozmezí od 3 do 5 °C, přičemž potom se směs míchá po dobu 20 minut při stejné teplotě. Potom se takto získaná směs nalije do směsi ethylesteru kyseliny octové (60 ml) a ledové vody (10 ml), a tato směs se důkladně protřepe. Vznikne ethylacetátová vrstva, která se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem kyselého uhličitánu sodného, potom vodou a opět nasyceným vodným roztokem kyselého uhličitánu sodného. V dalším postupu se ethylacetátová vrstva usuší za pomoci síranu hořečnatého a potom se ethylacetát oddestiluje z roztoku za sníženého tlaku. Zbytkové množství olejovité hmoty se rozmělní v diethyletheru (25 ml), pevná fáze se oddělí filtrací a potom se suší, přičemž vznikne konečný produkt, to znamená pivaloyloxymethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn-izomeru, přičemž tato sloučenina může být vyjádřena rovněž jako pivaloyloxymethyl-2-methyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát (syn-izomer, 1,44 g), přičemž teplota tání takto získá-

ného produktu se pohybuje v rozmezí od 165 do 170 °C (za rozkladu).

IR spektrum (nujol):

3340, 1787, 1757, 1678, 1637, 1634, 1283, 1218, 1158, 1132, 1098, 1034, 996 cm^{-1} .

NMR spektrum (de-dimethylsulfoxid, δ):

1,18 (9H, s),
1,47 (3H, d, $J=7\text{Hz}$),
3,6–4,1 (3H, s),
5,18 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
5,78–5,96 (3H, m),
6,70 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
6,76–6,88 (1H, s),
9,65 (1H, pásmo s, $J=8\text{Hz}$).

Podobným způsobem se může připravit následující sloučenina:

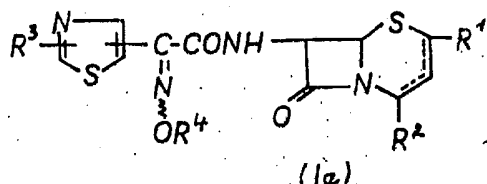
hexanoyloxymethyl 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-izomer, přičemž struktura této sloučeniny může být rovněž vyjádřena jako hexanoyloxymethyl 2-methyl-7-[2-hexyloxyimino-2-(2-imino-2,3-dihydrothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát, syn-izomer,

IR spektrum (nujol):

3340, 3200 (pásmo), 3150 (pásmo), 1790 (pásmo), 1750–1790, 1680, 1630 cm^{-1} .

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 2-níže alkylové-7-substituované-2 nebo 3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce Ia,



ve kterém

R^1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

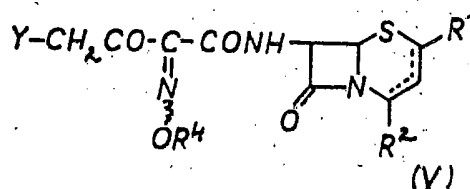
R^2 je karboxyskupina, (C1 až C6)alkoxykarboxylová skupina, která může obsahovat 1 až 3 atomy halogenu, (C1 až C6)alkanoyloxy(C1 až C6)alkoxykarboxylová skupina nebo fenyl(C1 až C6)alkoxykarboxylová skupina, která může obsahovat nitroskupinu,

R^3 je aminoskupina nebo (C1 až C6)alkanoylaminoskupina, která může obsahovat 1 až 3 halogenové atomy, a

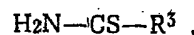
R^4 je vodík nebo (C1 až C6)alkylová skupina,

nebo soli této sloučeniny, vyznačující se

tím, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce V,



ve kterém mají substituenty R^1 , R^2 a R^4 již shora uvedený význam, a Y je zbytek kyseliny, nebo soli této sloučeniny, se sloučeninou obecného vzorce VI



(VI)

ve kterém má substituent R^3 význam již shora uvedený, a popřípadě potom následuje v případě, kdy je aminoskupina a/nebo karboxyskupina nebo skupiny chráněna, eliminace této chránicí skupiny nebo skupin, a v případě potřeby následuje esterifikace volné karboxyskupiny ve výše uvedeném významu substituentu R^2 .