

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

217960
(11) (B2)



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

{22} Přihlášeno 14 03 78
{21} {PV 6537-79}

{32} {31} {33} Právo přednosti od 11 10 77
{42315/77} a od 03 01 78 {75/78}
Velká Británie

{40} Zveřejněno 26 03 82

{45} Vydáno 15 01 85

{51} Int. Cl.⁵
C 07 D 501/04
C 07 D 501/20

{72}

Autor vynálezu

TAKAYA TAKAO, KAWANISHI, TAKASUGI HISASHI, TSUJI KIYOSHI,
OSAKA, CHIBA TOSHIYUKU, NARA [Japonsko]

{73}

Majitel patentu

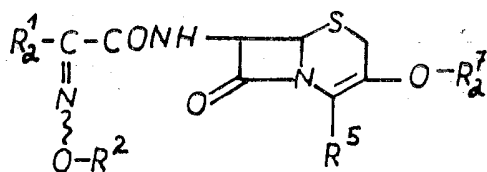
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., OSAKA [Japonsko]

{54} Způsob přípravy 7-substituovaných-3-cefem-4-karboxylových kyselin

1

2

Příprava 7-substituovaných-3-cefem-4-karboxylových kyselin probíhá podle vynálezu tak, že se zpracovává sloučenina obecného vzorce Ig



ve kterém znamená R_a^1 thiadiazolylovou skupinu, nebo thiazolylovou skupinu,

R^2 je atom vodíku, alkylová skupina, nebo substituovaná alkylová skupina, cykloalkylová skupina, alkenylová skupina nebo alkylylová skupina,

R^5 je karboxy skupina nebo farmaceuticky přijatelná esterová skupina, a

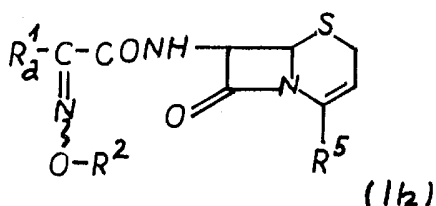
R_a^7 je acylová skupina, nebo sůl této sloučeniny, s anorganickou nebo organickou bazickou sloučeninou, přičemž potom popřípadě následuje další zpracování.

Sloučeniny připravené postupem podle uvedeného vynálezu projevují vynikající antimikrobiální účinky vůči různým druhům patogenních mikroorganismů včetně gram-negativních a gram-pozitivních druhů bakterií.

Vynález se týká způsobu přípravy nových cefemových sloučenin, konkrétně nových 7-substituovaných-3-cefem-4-karboxylových kyselin a farmaceuticky přijatelných solí těchto kyselin. Tyto sloučeniny projevují antimikrobiální účinek.

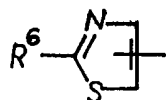
Cílem uvedeného vynálezu je navrhnout nový způsob přípravy těchto nových 7-substituovaných-3-cefem-4-karboxylových kyselin a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, které projevují vynikající antimikrobiální účinky vůči různým druhům patogenních mikroorganismů včetně gram-negativních a gram-pozitivních druhů bakterií.

Nové sloučeniny, tzn. 7-substituované-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, připravované postupem podle vynálezu mohou být znázorněny následujícím obecným vzorcem Ih



ve kterém znamená

R_a¹ thiadiazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu obecného vzorce:



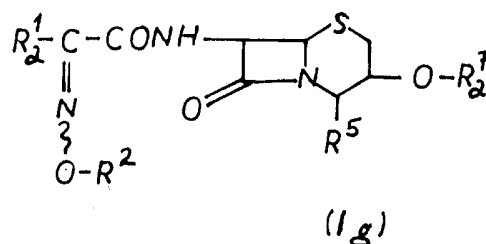
ve kterém znamená

R⁶ amino skupinu, trihalogen(C₂—C₆)-alkanamidovou skupinu nebo alkanamidovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R² je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, která může být substituována halogenem, karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, dále cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, a

R⁵ je karboxyskupina nebo farmaceuticky přijatelná esterová skupina, s výhodou (C₁—C₆)-alkanoyloxy(C₁—C₆)-alkoxykarbonylová skupina nebo nitrofenyl(C₁—C₆)-alkoxykarbonylová skupina, přičemž do rozsahu vynálezu rovněž náleží příprava farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin.

Podstata způsobu přípravy výše uvedených sloučenin podle vynálezu spočívá v tom, že se zpracovává sloučenina obecného vzorce Ig



ve kterém mají substituenty

R_a¹, R² a R⁵ již shora uvedený význam, a R_a⁷ je acylová skupina, s výhodou alkan-sulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo sůl této sloučeniny s anorganickou nebo organickou bazickou sloučeninou, přičemž potom popřípadě následuje:

— reakce výsledné sloučeniny, ve které je substituentem R² atom vodíku, s etherifikačním činidlem, za vzniku výsledné sloučeniny, ve které je substituentem R² alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, která může být substituována halogenem, karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, dále cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nebo alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nebo se

— výsledná sloučenina, ve které je substituentem R⁶ trihalogen(C₂—C₆)-alkanamidová skupina nebo (C₁—C₆)-alkanamidová skupina, podrobí eliminační reakci za vzniku výsledné sloučeniny, ve které je substituentem R⁶ aminoskupina, nebo

— výsledná sloučenina, ve které je substituentem R⁵ karboxyskupina, nebo reaktivní derivát této sloučeniny, reaguje s činidlem schopným tvořit farmaceuticky přijatelný ester, s výhodou (C₁—C₆)-alkanoyloxy(C₁—C₆)-alkoxykarbonylovou skupinu nebo nitrofenyl(C₁—C₆)-alkoxykarbonylovou skupinu, za vzniku výsledné sloučeniny, ve které je substituentem R⁵ (C₁—C₆)-alkanoyloxy(C₁—C₆)-alkoxykarbonylová skupina, nebo nitrofenyl(C₁—C₆)-alkoxykarbonylová skupina,

— nebo se převede ester výsledné sloučeniny, ve které je substituentem R⁵ farmaceuticky přijatelná esterová skupina, s výhodou (C₁—C₆)-alkanoyloxy(C₁—C₆)-alkoxykarbonylová skupina nebo nitrofenyl(C₁—C₆)-alkoxykarbonylová skupina, na karboxyskupinu, za vzniku výsledné sloučeniny, ve které je substituentem R⁵ karboxyskupina.

Výhodou postupu podle vynálezu je jeho

jednoduchost a snadná proveditelnost jak v laboratorním, tak i v průmyslovém měřítku, přičemž se tímto způsobem připraví nové sloučeniny, které projevují vynikající antimikrobiální účinky vůči různým druhům patogenních mikroorganismů včetně gram-negativních a gram-pozitivních druhů bakterií.

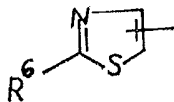
Ve výhodném provedení postupu podle vynálezu se zpracovává sloučenina výše uvedeného obecného vzorce Ig, ve kterém znamená

R^2 atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, karboxy(C_1-C_6)alkylovou skupinu nebo (C_5-C_7)alkoxykarbonyl(C_1-C_6)alkylovou skupinu,

R_6 je aminoskupina, trihalogen(C_2-C_6)-alkanamidová skupina nebo (C_1-C_6)alkanamidová skupina, a

R_a^1 , R^5 a R_a^7 jsou substituenty se stejným významem jako v předchozím textu, nebo sůl této sloučeniny, s organickou nebo anorganickou bazickou sloučeninou.

Podle dalšího výhodného provedení postupu přípravy sloučenin podle vynálezu se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce Ig, ve kterém znamená R_a^1 thiazolylovou skupinu obecného vzorce:



ve kterém

R^6 znamená aminoskupinu, trihalogen(C_2-C_6)alkanamidovou skupinu nebo (C_1-C_6)alkanamidovou skupinu,

R^2 je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R^5 je karboxy skupina nebo nitrofenyl(C_1-C_6)alkoxykarbonylová skupina, a

R_a^7 je (C_1-C_6)alkansulfonylová skupina, nebo sůl této sloučeniny s organickou nebo anorganickou bazickou sloučeninou.

Podle dalšího výhodného provedení postupu podle vynálezu se zpracovává sloučenina obecného vzorce Ig, ve kterém znamená

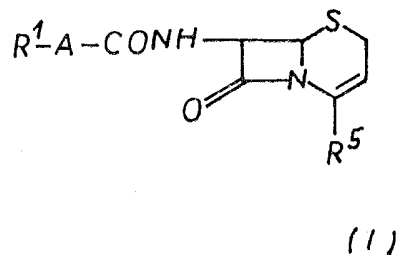
R^2 cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku nebo alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, a

R_a^1 , R^5 , R^6 a R_a^7 mají stejný význam jako v bodě 1, nebo sůl této sloučeniny s organickou nebo anorganickou bazickou sloučeninou.

Ve výhodném provedení podle vynálezu je možno připravit kyselinu 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou ve formě syn isomeru nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny, přičemž postup se provádí tak, že se zpracovává 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-acyl-[ve výhod-

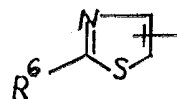
ném provedení (C_1-C_6)alkansulfonyl nebo (C_1-C_6)alkanoyl]-oxy-cefam-4-karboxylová kyselina nebo sůl této sloučeniny s organickou nebo anorganickou bazickou sloučeninou.

V alternativním provedení postupu podle vynálezu mohou být připraveny sloučeniny znázorněné obecným vzorcem I



ve kterém znamená

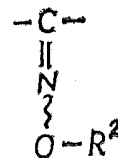
R^1 thiadiazolylovou skupinu nebo thiazolylovou skupinu obecného vzorce:



ve kterém znamená

R^6 aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu,

A je skupina obecného vzorce:

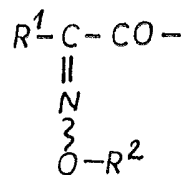


nebo alifatický uhlovodíkový zbytek, který může být substituován halogenem, karboxyskupinou nebo esterifikovanou karboxyskupinou, a

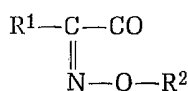
R^5 je karboxyskupina nebo funkčně modifikovaná karboxyskupina.

Jednotlivé termíny a definice, které byly použity pro charakterizaci substituentů u sloučenin připravovaných podle alternativního provedení postupu podle vynálezu, budou blíže osvětleny v následujícím:

a) Částečná struktura obecného vzorce:

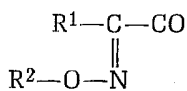


v uvedeném textu znamená obě geometrické formy, to znamená:



(S)

a



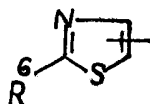
(A)

Struktura obecného vzorce (S) znamená „syn“ uspořádání a struktura obecného vzorce (A) znamená „anti“ uspořádání.

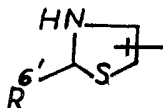
Vzhledem k výše uvedenému se isomer sloučeniny obsahující částečnou strukturu označovanou symbolem (S) nazývá „syn“ isomer a druhý isomer sloučeniny, která obsahuje alternativní strukturu označenou ve výše uvedeném textu jako (A), se nazývá „anti“ isomer.

Z hlediska vztahu struktury k aktivitě je třeba poznamenat, že syn isomer sloučeniny obecného vzorce I má mnohem vyšší antimikrobiální aktivitu než odpovídající anti isomer, a z tohoto výše uvedeného důvodu je syn isomer sloučeniny obecného vzorce I mnohem výhodnějším antimikrobiálním činidlem než odpovídající anti isomer pokud se týče profylaktické a terapeutické hodnoty.

b) Pokud se týče thiazolylové skupiny obecného vzorce:



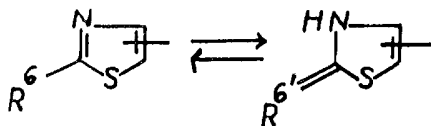
ve kterém má R^6 již shora uvedený význam, je velmi dobře známo, že přechází do tautomerní formy s thiazolinylovou skupinou obecného vzorce:



ve kterém znamená

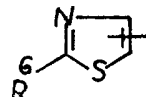
$\text{R}^{6'}$ iminoskupinu nebo chráněnou iminoskupinu.

Tautomerie mezi uvedenými thiazolylovou a thiazolinylovou skupinou může být znázorněna následujícím rovnovážným vztahem:



přičemž v uvedených vzorcích mají R^6 a $\text{R}^{6'}$ již shora uvedený význam.

Podle výše uvedeného je zřejmé, že obě uvedené skupiny jsou v podstatě stejné, přičemž obě tautomerní formy tvořené těmito skupinami jsou považovány za stejné sloučeniny, zvláště pokud se týče průmyslové chemické výroby. Z tohoto výše uvedeného důvodu jsou obě tautomerní formy sloučenin, které obsahují ve své molekule tyto výše uvedené skupiny, zahrnuty do rozsahu uvedeného vynálezu, přičemž obě formy jsou označovány pouze jedním termínem „thiazolylová skupina“, a jsou reprezentovány obecným vzorcem:



ve kterém substituent R^6 byl definován výše. Toto opatření bylo provedeno pouze z hlediska zjednodušení popisné části a definice předmětu vynálezu.

Ve výše uvedeném textu bylo pro specifikaci sloučenin v alternativních provedeních postupu přípravy použito celé řady termínů a definic, přičemž pro názornou ilustraci budou uvedeny praktické příklady významů jednotlivých termínů, a jednotlivé termíny budou rovněž podrobně rozebrány v následujícím textu.

Termínem „nižší“, který byl použit v tomto textu, se míní skupina, která obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, pokud nebude v konkrétním případě uvedeno jinak.

Termínem „thiadiazolyl“ v případě substituentu R^1 v alternativním provedení postupu přípravy podle uvedeného vynálezu, může být 1,2,3-thiadiazolyl (tzn. 1,2,3-thiadiazol-4-yl nebo 1,2,3-thiadiazol-5-yl), dále 1,3,4-thiadiazolyl nebo 1,2,4-thiadiazolyl, ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je to 1,2,3-thiadiazolyl, a nejvýhodněji je to 1,2,3-thiadiazol-4-yl.

„Alifatickým uhlovodíkovým zbytkem“ v případě substituentu R^2 v alternativním provedení postupu přípravy podle vynálezu může být jednomocný radikál nasyceného nebo nenasyceného, a přímého nebo rozvětveného eventuálně cyklického alifatického uhlovodíku, a konkrétně je možno uvést, že touto skupinou může být alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, cykloalkylová skupina a podobně, přičemž detailně jsou tyto termíny rozebrány v následujícím textu.

„Alkylem“ se míní zbytek přímého nebo rozvětveného alkanu, který obsahuje 1 až 12 atomů uhlíku, jako je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, t-butylová skupina, pentylová skupina, neopentylová skupina, hexylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina, decylová skupina, undecylová skupina, dodecylová skupina a podobně další skupiny, přičemž

ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je touto skupinou nižší alkylová skupina a ještě výhodněji alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Termínem „alkenyl“ se míní zbytek přímého nebo rozvětveného alkeny, který obsahuje až 12 atomů uhlíku, ve výhodném provedení postupu podle vynálezu se používá nižší alkenyl, jako je například vinylová skupina, allylová skupina, 1-propenyllová skupina, isopropenyllová skupina, butenyllová skupina, isobutenyllová skupina, pentenyllová skupina, hexenyllová skupina a podobné jiné skupiny, a ještě výhodněji se používá alkenyllová skupina obsahující až 4 atomy uhlíku.

Termínem „alkinyl“ se míní zbytek přímého nebo rozvětveného alkinu, který obsahuje maximálně 12 atomů uhlíku, a ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je to nižší alkinyl, jako například ethinyl, propargil, 1-propinyl, 3-butylin, 2-butylin, 4-pentinyl, 3-pentinyl, 2-pentinyl, 1-pentinyl, 5-hexinyl a podobné další skupiny, přičemž ještě výhodněji se podle uvedeného vynálezu používá alkinyllová skupina obsahující maximálně 4 atomy uhlíku.

Termínem „cykloalkyl“ se míní zbytek cykloalkanu, který obsahuje maximálně 8 atomů uhlíku, a ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je touto skupinou nižší cykloalkyllová skupina, jako je například cyklopropyllová skupina, cyklobutyllová skupina, cyklopentyllová skupina a cyklohexyllová skupina, a ještě výhodněji je to cyklohexyllová skupina.

Výše uvedené alifatické uhlovodíkové zbytky mohou být substituovány halogenovým atomem nebo atomy, karboxyskupinou nebo esterifikovanou karboxyskupinou nebo skupinami. Vzhledem k výše uvedenému může být „alifatický uhlovodíkový zbytek substituovaný atomem halogenu nebo atomy halogenu, karboxyskupinou nebo esterifikovanou karboxyskupinou nebo skupinami“ rovněž v alternativním vyjádření uváděn jako „halogenem substituovaný alifatický uhlovodíkový zbytek“, „karboxyskupinou substituovaný alifatický uhlovodíkový zbytek“ a „esterifikovanou karboxyskupinou substituovaný alifatický uhlovodíkový zbytek“, přičemž těmito uvedenými skupinami mohou být konkrétně například halogenalkyllová skupina, alkenyllová skupina, alkinyllová skupina a cykloalkyllová skupina, karboxyalkyllová skupina, alkenyllová skupina, alkinyllová skupina, a cykloalkyllová skupina, a dále esterifikovaná karboxyalkyllová skupina, alkenyllová skupina, alkinyllová skupina a cykloalkyllová skupina.

Jako vhodný příklad „halogenu“ je možno uvést chlor, brom, jod a fluor, jako vhodný příklad „esterifikované karboxyskupiny“ je možno uvést alkoxykarbonylovou skupinu nebo podobně, a výhodným příkladem alkylové, alkenyllové, alkinyllové, cykloalkyllové a alkylové části výše uvedené alkoxykarbony-

lové skupiny jsou odpovídající „nižší“ skupiny, jak již bylo uvedeno výše.

Jako výhodný příklad „halogenalkyllové skupiny, alkenyllové skupiny, alkinyllové skupiny a cykloalkyllové skupiny“ je možno uvést chlormethyllovou skupinu, brommethyllovou skupinu, jodmethyllovou skupinu, fluormethyllovou skupinu, trichlormethyllovou skupinu, trifluormethyllovou skupinu, 2-chlorethyllovou skupinu, 1,2-dichlorethyllovou skupinu, 2,2,2-trifluorethyllovou skupinu, 3-chlorpropyllovou skupinu, 4-jodbutyllovou skupinu, 5-fluorpenyllovou skupinu, 6-bromhexyllovou skupinu, 3-fluorallylovou skupinu, 3-chlorpropargyllovou skupinu, 4-fluorcyklohexyllovou skupinu nebo podobné další skupiny.

Jako výhodný příklad „karboxyalkyllové skupiny, alkenyllové skupiny, alkinyllové skupiny, a cykloalkyllové skupiny“ je možno uvést karboxymethyllovou skupinu, 1-karboxyethyllovou skupinu, 2-karboxyethyllovou skupinu, 1-karboxypropyllovou skupinu, 3-karboxypropyllovou skupinu, 4-karboxybutyllovou skupinu, 5-karboxypentyllovou skupinu, 6-karboxyhexyllovou skupinu, 1-karboxyizopropyllovou skupinu, 1-ethyl-1-karboxyethyllovou skupinu, 2-methyl-2-karboxypropyllovou skupinu, 3-karboxyallylovou skupinu, 3-karboxypropargyllovou skupinu, 4-karboxycyklohexyllovou skupinu nebo podobné další skupiny.

Jako výhodný příklad „esterifikované karboxyalkyllové skupiny, alkenyllové skupiny, alkinyllové skupiny a cykloalkyllové skupiny“ je možno uvést nižší alkoxykarbonyl-(nižší)alkyllovou skupinu, jako například methoxykarbonylmethyllovou skupinu, ethoxykarbonylmethyllovou skupinu, propoxykarbonylmethyllovou skupinu, t-butoxykarbonylmethyllovou skupinu, 2-ethoxykarbonylethyllovou skupinu, 2-ethoxykarbonylpropyllovou skupinu, 4-ethoxykarbonylbutyllovou skupinu, 1-t-butoxykarbonylizopropyllovou skupinu, 1-t-butoxykarbonyl-1-methylpropyllovou skupinu, 4-t-butoxykarbonylbutyllovou skupinu, 5-t-butoxykarbonylpentyllovou skupinu, 6-butoxykarbonylhexyllovou skupinu, atd., dále nižší alkoxykarbonyl-(nižší)alkenyllovou skupinu, jako je např. 3-methoxykarbonylallylovou skupinu, atd., dále nižší alkoxykarbonyl-(nižší)alkinyllovou skupinu, jako je např. 3-methoxykarbonylpropargyllová skupina atd., dále nižší alkoxykarbonyl-(nižší)cykloalkyllová skupina, jako je např. 4-methoxykarbonylcyklohexyllová skupina, atd., nebo podobné jiné další skupiny, přičemž v nejvýhodnějším provedení postupu podle uvedeného vynálezu je to nižší alkoxykarbonylmethyllová skupina, která byla již dříve uvedena jako příklad.

Termínem „acylová skupina“ se míní v alternativním provedení nižší alkanoylová skupina, jako je například formylová skupina, acetyllová skupina, propionyllová skupina, butyrylová skupina, isobutyrylová skupina, isovaleryllová skupina, pivaloylová skupi-

na, atd., dále aroylová skupina, jako je například benzoylová skupina, atd., nižší alkansulfonylová skupina, jako je například mesylová skupina, ethansulfonylová skupina, 1-methylethansulfonylová skupina, propensulfonylová skupina, butansulfonylová skupina, atd., arensulfonylová skupina, jako je například benzensulfonylová skupina, tosylová skupina, atd., nebo podobné další skupiny.

Termínem „chránicí skupina“ v případě termínu „chráněná aminoskupina“ u substituentu R^6 v alternativním provedení postupu podle vynálezu, se míní běžně užívaná N-chránicí skupina jako je substituovaná nebo nesubstituovaná ar(nižší)alkylová skupina, jako je například benzylová skupina, benzhydrylová skupina, tritylová skupina, 4-methoxybenzylová skupina, 3,4-dimethoxybenzylová skupina, atd., dále halogen(nižší)-alkylová skupina, jako je například trichlormethylová skupina, trichlorethylová skupina, trifluormethylová skupina, atd., dále tetrahydropyranylová skupina, substituovaná fenylthio skupina, substituovaná alkylidenová skupina, substituovaná aralkylidenová skupina, substituovaná cykloalkylidenová skupina, acylová skupina nebo podobné další skupiny.

Výše uvedenou vhodnou acylovou skupinou v případě chránicí skupiny může být substituovaná nebo nesubstituovaná nižší alkanoylová skupina, jako je například formylová skupina, acetylová skupina, chloracetylová skupina, trifluoracetylová skupina, atd., dále substituovaná nebo nesubstituovaná nižší alkoxykarbonylová skupina, jako je například methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, propoxykarbonylová skupina, 1-cyklopropylethoxykarbonylová skupina, isopropoxykarbonylová skupina, butoxykarbonylová skupina, t-butoxykarbonylová skupina, pentyloxykarbonylová skupina, t-pentyloxykarbonylová skupina, hexyloxykarbonylová skupina, trichlorethoxykarbonylová skupina, 2-pyridylmethoxykarbonylová skupina, atd., dále substituovaná nebo nesubstituovaná ar(nižší)alkoxykarbonylová skupina, jako je např. benzyloxykarbonylová skupina, benzhydryloxykarbonylová skupina, 4-nitrobenzyloxykarbonylová skupina, atd., dále nižší cykloalkoxykarbonylová skupina, jako je např. cyklopentyloxykarbonylová skupina, cyklohexyloxykarbonylová skupina, atd., dále 8-chinolyloxykarbonylová skupina, sukcinyllová skupina, ftaloylová skupina, nebo podobné další skupiny.

Dále je nutno uvést, že do chránicích skupin je možno zahrnout reakční produkt silanu, boru, hliníku nebo sloučenin fosforu. Jako vhodný příklad těchto uvedených sloučenin je možno uvést trimethylsilylchlorid, trimethoxysilylchlorid, chlorid boritý, butoxybordichlorid, chlorid hlinitý, diethoxyaluminiumchlorid, bromid fosforenatý, fenylfos-

fordibromid nebo podobné jiné další sloučeniny.

Termínem „funkčně modifikovaná karboxyskupina“ v případě substituentu R^5 v alternativním provedení postupu podle vynálezu, se míní esterová skupina, amidová skupina nebo podobné jiné další skupiny.

Jako vhodné příklady esterových skupin je možno uvést:

- alkylesterovou skupinu, jako je například methylesterová skupina, ethylesterová skupina, propylesterová skupina, isopropylesterová skupina, butylesterová skupina, isobutylesterová skupina, t-butylesterová skupina, pentylesterová skupina, t-pentylesterová skupina, hexylesterová skupina, heptylesterová skupina, oktylesterová skupina, 1-cyklopropylethylová skupina, atd.,

- alkenylesterová skupina, jako je například vinyllesterová skupina, allylesterová skupina, atd.,

- alkinylesterová skupina, jako je například ethinylesterová skupina, propinylesterová skupina, atd.,

- alkoxyalkylesterová skupina, jako je například methoxymethylesterová skupina, ethoxymethylesterová skupina, isopropoxymethylesterová skupina, terc.-methoxyethyllesterová skupina, 1-ethoxyethyllesterová skupina, atd.,

- alkylthioalkylesterová skupina, jako je například methylthiomethylesterová skupina, ethylthiomethylesterová skupina, ethylthioethyllesterová skupina, isopropylthiomethylesterová skupina, atd.,

- halogenalkylesterová skupina, jako je například 2-jodethyllová skupina, 2,2,2-trichlorethylesterová skupina, atd.,

- alkanoyloxyalkylesterová skupina, jako je například acetoxymethylesterová skupina, propionyloxymethylesterová skupina, butyryloxymethylesterová skupina, valeryloxymethylesterová skupina, pivaloyloxymethylesterová skupina, hexanoyloxymethylesterová skupina, 2-acetoxyethyllesterová skupina, 2-propionyloxyethyllesterová skupina, palmitoyloxymethylesterová skupina, atd.,

- alkansulfonylalkylesterová skupina, jako je např. mesylmethylesterová skupina, 2-mesyloethyllesterová skupina, atd.,

- substituovaná nebo nesubstituovaná aralkylesterová skupina, jako je např. benzylesterová skupina, 4-methoxybenzylesterová skupina, 4-nitrobenzylesterová skupina, fenylesterová skupina, tritylesterová skupina, benzhydrylesterová skupina, bis(methoxyfenyl)methylesterová skupina, 3,4-dimethoxybenzylesterová skupina, 4-hydroxy-3,5-di-t-butylbenzylesterová skupina, atd.,

- substituovaná nebo nesubstituovaná aryylesterová skupina, jako je např. fenylesterová skupina, tolylesterová skupina, t-butylfenylesterová skupina, xylylesterová skupina, mesitylesterová skupina, kumenylesterová skupina, salicylesterová skupina, atd.,

- ester silylové sloučeniny, jako je například trialkylsilylová sloučenina, dialkyl-

alkoxysilylová sloučenina nebo trialkoxysilylová sloučenina, například trialkylsilylesterová skupina, jako je například trimethylsilylesterová skupina, triethylsilylesterová skupina, atd., dále dialkylalkoxysilylesterová skupina, jako je například dimethylmethoxysilylesterová skupina, dimethylethoxysilylesterová skupina, diethylmethoxysilylesterová skupina, atd., nebo trialkoxysilylsloučenina, jako je například trimethoxysilylesterová skupina, triethoxysilylesterová skupina, atd., nebo podobné další skupiny.

Pokud se týče „chráněné aminoskupiny“ v případě substituentu R^6 a „funkční modifikované karboxyskupiny“ v případě substituentu R^5 v alternativním provedení postupu podle vynálezu, je třeba poznamenat, že tyto skupiny mají svůj veliký význam nejenom při syntetické přípravě sloučenin podle uvedeného vynálezu pomocí dále uvedených chemických postupů, ale mají rovněž vliv na fyziologické a farmaceutické vlastnosti sloučenin podle uvedeného vynálezu.

To znamená, že při syntetické přípravě sloučenin podle vynálezu může být volná aminoskupina v případě substituentu R^6 a/nebo volná karboxyskupina v případě substituentu R^5 v alternativním provedení postupu podle vynálezu převedena na „chráněnou aminoskupinu“ a/nebo na „funkčně modifikovanou karboxyskupinu“, jak již bylo uvedeno výše, před provedením samotného postupu přípravy, za účelem zabránění jakýchkoliv možných bočních reakcí nebo reakce, přičemž „chráněná aminoskupina“ a/nebo „funkčně modifikovaná karboxyskupina“ ve výsledné sloučenině může být převedena na volnou aminoskupinu a/nebo karboxyskupinu poté, co je reakce skončena. Toto opatření bude zřejmé z dalšího popisu provedení reakce podle uvedeného vynálezu.

Na druhé straně, pokud se týče fyziologických a farmakologických vlastností sloučenin podle vynálezu, potom je třeba poznamenat, že sloučeniny, které obsahují „chráněnou aminoskupinu“ a/nebo „funkčně modifikovanou karboxyskupinu“, je možno použít ke zlepšení takových vlastností jako je rozpustnost, stabilita, absorpční schopnost, toxicita, částečně aktivních sloučenin podle uvedeného vynálezu, které obsahují volnou aminoskupinu a/nebo karboxyskupinu.

Vhodnou výše uvedenou „farmaceuticky přijatelnou solí“ sloučenin připravovaných postupem podle vynálezu, obecného vzorce I v alternativním provedení nebo Ih v základním provedení, může být běžná netoxic-

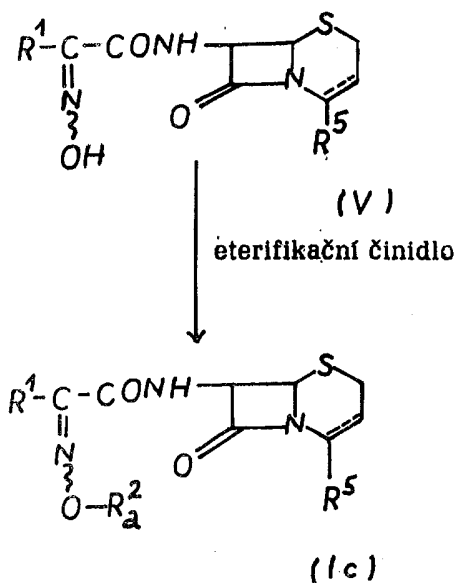
ká sůl, přičemž do těchto látek je možno zahrnout soli s anorganickými bazickými sloučeninami nebo kyselinami, například je možno uvést kovovou sůl jako je sůl alkalického kovu, jako je například sodná sůl, draselná sůl, atd., a soli kovů alkalických zemin, jako je například vápenatá sůl, hořečnatá sůl, atd., dále amonná sůl, sůl anorganické kyseliny, jako je například chlorid, bromid, síran, fosforečnan, uhličitán, hydrogen uhličitán. atd., dále sůl s organickou bazickou sloučeninou nebo kyselinou, například aminová sůl, jako je například trimethylaminová sůl, triethylaminová sůl, pyridinová sůl, prokainová sůl, pikolinová sůl, dicyklohexylaminová sůl, N,N'-dibenzylethylendiaminová sůl, N-methyl-N,N'-dibenzylethylendiaminová sůl, diethanolaminová sůl, triethanolaminová sůl, tris(hydroxymethylamino)methanová sůl, fenethylbenzylaminová sůl, atd., dále sůl s organickou karboxylovou kyselinou nebo se sulfonovou kyselinou, jako je např. acetát, maleát, mléčnan, vínan, mesylát, benzensulfonát, tosylát, atd., dále sůl s bazickou nebo kyselou aminokyselinou, jako je například argininová sůl, sůl s kyselinou asparágovou, sůl s kyselinou glutamovou, lysinová sůl, serinová sůl, atd., a podobné další soli.

Dále je třeba uvést, že z farmaceutického hlediska je velmi dobře známo, že aktivní léčiva v případě, že mají některé nežádoucí fyziologické nebo farmaceutické vlastnosti, jako je například rozpustnost, stabilita, absorpční schopnost, se převádějí na modifikované deriváty těchto sloučenin za účelem zlepšení těchto nežádoucích vlastností, přičemž se uvedené deriváty po podání pacientovi převedou v těle na původní formu, přičemž projevují svoji původní aktivitu. V této souvislosti se termínem „farmaceuticky přijatelný bioprekursor“, který je v tomto textu použit, míní v podstatě všechny modifikované deriváty, které mají strukturní vzorec rozdílný od strukturního vzorce aktivní sloučeniny připravované postupem podle uvedeného vynálezu, ovšem na aktivní formu jsou převedeny v těle pacienta po podání léčiva, přičemž vznikne sloučenina podle uvedeného vynálezu, a rovněž se tímto termínem míní deriváty, které jsou v některých případech fyziologicky odvozeny od sloučenin podle uvedeného vynálezu a vzniknou v těle pacienta a projevují antimikrobiální účinnost.

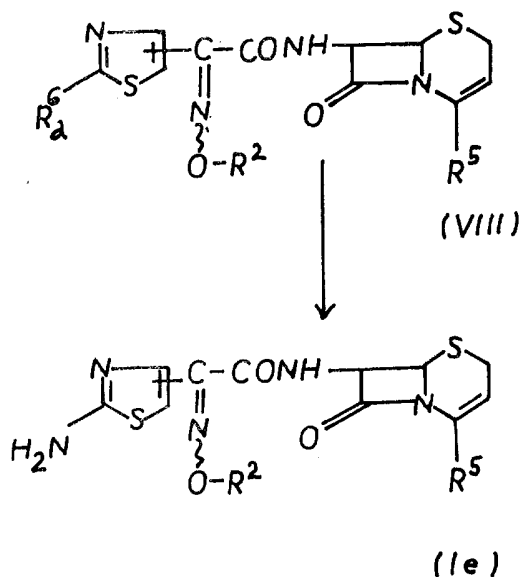
Postupy přípravy sloučenin podle základního postupu a podle alternativních provedení postupu podle vynálezu mohou být znázorněny následujícími schématy:

15

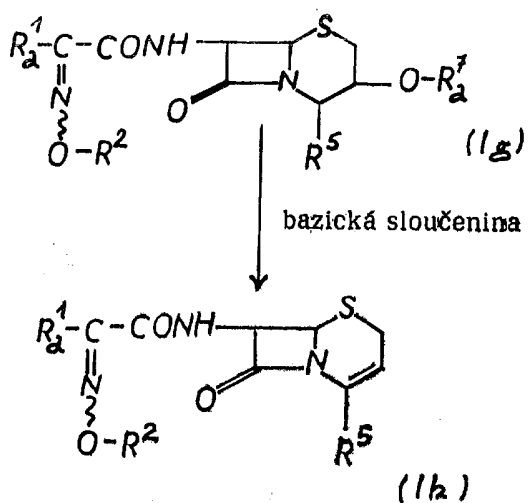
Postup A: éterifikace



Postup B: eliminace chránicí skupiny aminoskupiny

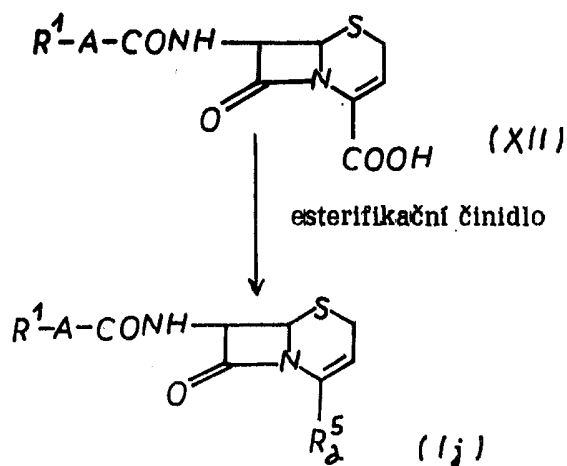


Postup C: tvorba 3-cefemové sloučeniny

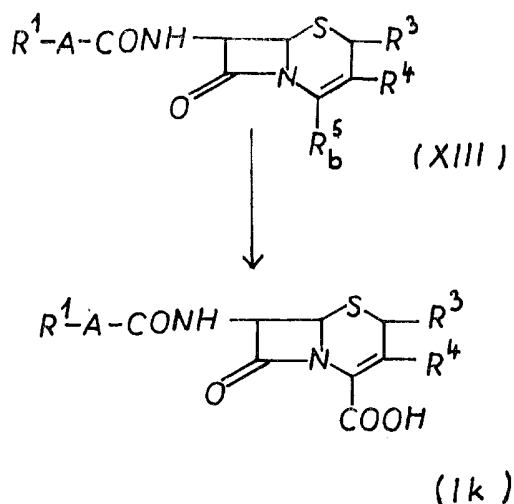


16

Postup D: esterifikace



Postup E: tvorba karboxysloučeniny



příčemž ve výše uvedených schématech znamená:

R_a^2 alifatický uhlovodíkový zbytek, který může být substituovaný halogenem, karboxyskupinou nebo esterifikovanou karboxyskupinou,

R_a^5 je esterifikovaná karboxyskupina,

R_b^5 je funkčně modifikovaná karboxyskupina,

R_a^6 je chráněná aminoskupina,

R_a^7 je acylová skupina, a

R^1 , R_a^1 , R^2 , R^5 a A mají již shora uvedený význam.

Výše uvedené fáze přípravy sloučenin podle vynálezu budou detailněji vysvětleny v následujícím.

Postup A: éterifikace

Podle tohoto provedení je možno předmětnou sloučeninu obecného vzorce Ic a její sůl připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce V nebo soli této sloučeniny s éterifikačním činidlem.

Výchozí sloučenina obecného vzorce V odpovídá sloučenině obecného vzorce I, ve

kteřé znamená substituent A n-hydroxyiminomethylenovou skupinu.

Jako vhodný příklad éterifikačního činidla je možno uvést běžný alkylační prostředek, jako je například dialkylsulfát (například dimethylsulfát, diethylsulfát, atd.), dále diazoalkan (jako je například diazomethan, diazoethan, atd.), dále alkylhalogenid (jako je například methyljodid, ethyljodid, ethylbromid, atd.), dále alkylsulfonát (jako je například methyltosylát, atd.), dále odpovídající alkenylační, alkynylační nebo cykloalkylační činidlo, ve kterém je alifatická uhlovodíková část případně substituována atomem halogenu, karboxyskupinou nebo esterifikovanou karboxyskupinou, jako je například alkenylhalogenid (například allyljodid, atd.), alkynylhalogenid (jako je například propargylbromid, atd.), dále cykloalkylhalogenid (jako je například cyklohexylbromid, atd.), dále nižší alkoxykarbonylalkylhalogenid (jako je například ethoxykarbonylmethyljodid, atd.) a podobné jiné další sloučeniny.

V případě, že se ve výše uvedené reakci podle vynálezu použije diazalkanu jako éterifikačního činidla, potom se reakce obvykle provádí v rozpouštědle jako je například diethylether, dioxan, nebo jakékoliv jiné další rozpouštědlo, které neovlivňuje nepříznivým způsobem výše uvedenou reakci, při teplotě pohybující se v rozmezí od teploty chlazení do teploty okolí.

V případě, kdy se použije jiných dalších éterifikačních činidel, potom se výše uvedená reakce obvykle provádí v přítomnosti rozpouštědla jako je například voda, aceton, ethanol, diethylether, dimethylformamid nebo jiné další rozpouštědlo, které neovlivňuje nepříznivým způsobem výše uvedenou reakci, při teplotách pohybujících se od teploty chlazení do teploty zahřívání, a ve výhodném provedení postupu podle vynálezu v přítomnosti bazické sloučeniny jako je například anorganická nebo organická bazická sloučenina, přičemž vhodné příklady těchto sloučenin byly již uvedeny a budou uvedeny pro bazickou hydrolýzu pro postup označený jako postup B, uvedený dále.

Některé z uvedených sloučenin obecného vzorce Ic a ze solí sloučenin, je možno použít jako antimikrobiální činidla, a některé z těchto sloučenin, a zvláště sloučenina ve které znamená R^1 halogenacetylovou skupinu, mohou být použity pro další postupy přípravy podobných sloučenin.

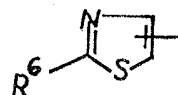
Výše uvedený postup je alternativním postupem pro přípravu sloučeniny obecného vzorce Ic, ve které R^1 znamená halogenacetylovou skupinu a rovněž je tento postup zvláště výhodný a vhodný pro přípravu sloučeniny obecného vzorce Ic, ve které znamená R^1 halogenacetylovou skupinu a R^2 představuje substituovanou nebo nesubstituovanou nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu nebo nižší alkynylovou skupinu, při-

čemž nejvýhodnější je nižší alkylová skupina.

Postup B: eliminace chránicí skupiny aminoskupiny

Podle tohoto provedení je možno sloučeninu obecného vzorce Ie a sůl této sloučeniny připravit postupem, při kterém se sloučenina obecného vzorce VIII nebo sůl této sloučeniny podrobí eliminační reakci, při které se odstraní chránicí skupina aminoskupiny v případě substituentu R_a^6 .

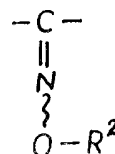
Výchozí sloučenina obecného vzorce VIII odpovídá sloučenině obecného vzorce I, ve kterém znamená R^1 thiazolylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém znamená

R_a^6 chráněnou aminoskupinu, a

A je skupina obecného vzorce:



ve kterém substituent R^2 byl definován již výše, přičemž tato sloučenina může být připravena například výše uvedeným postupem.

Výše uvedená eliminační reakce může být provedena běžným používaným způsobem, jako je například hydrolýza, redukce nebo podobné jiné postupy. Způsob provedení této redukce se vybere podle druhu chránicí skupiny, která má být eliminována.

Výše uvedená hydrolýza může být provedena postupem, při kterém se použije kyseliny (kyselá hydrolýza), bazické sloučeniny (bazická hydrolýza) nebo hydrazinu, a podobným jiným způsobem.

Mezi těmito postupy je třeba zvláště uvést hydrolýzu prováděnou za použití kyseliny, která je jednou z nejpoužívanějších metod a nejvýhodnějších metod pro odstraňování chránicí skupiny, kterou může být například acylová skupina, jako je například substituovaná nebo nesubstituovaná nižší alkanoylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná ar(nižší)alkoxykarbonylová skupina, nižší cykloalkoxykarbonylová skupina, substituovaná fenylthioskupina, substituovaná alkylidenová skupina, substituovaná aralkylidenová skupina, substituovaná cykloalkylidenová skupina nebo podobné jiné další skupiny, a zvláště je nutno uvést skupiny, které byly již uvedeny v souvislosti s N-chránící skupinou.

Jako příklad vhodných kyselin, které se

používají k provedení této výše uvedené kyselé hydrolýzy, je možno uvést anorganické nebo organické kyseliny, jako je například kyselina mravenčí, kyselina trifluorocetová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina chlorovodíková, kationtovýmenná pryskyřice a podobné další sloučeniny. Ve výhodném provedení postupu podle vynálezu se používá kyselina, která může být snadno oddělena od reakčního produktu běžně používaným způsobem, jako je například neutralizace, nebo destilace, prováděné za sníženého tlaku, přičemž těmito kyselinami může být například kyselina mravenčí, kyselina trifluorocetová, kyselina chlorovodíková nebo podobné jiné další sloučeniny. Výběr kyseliny, která je nejvýhodnější k provedení této výše uvedené hydrolýzy, se provede podle chemických vlastností výchozí sloučeniny a produktu a současně také s ohledem na druh chránicí skupiny, která má být eliminována. Kyselá hydrolýza může být provedena v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla. Vhodným rozpouštědlem může být k provedení této reakce použité běžné organické rozpouštědlo, voda nebo směs těchto látek, které nepůsobí nepříznivým způsobem na průběh výše uvedené reakce. Zvláště je třeba poznamenat, že v případě, kdy se hydrolýza provádí s trifluorocetovou kyselinou, potom může být reakce urychlena přidávkou anisolu.

Hydrolýza, při které se používá bazické sloučeniny, může být použita k eliminaci chránicí skupiny, jako je například acylová skupina, a ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je to například halogenalkoxylová skupina (například trifluoracetylová skupina, atd.) a podobné jiné další skupiny. Jako příklad vhodné bazické sloučeniny může být uvedena například anorganická bazická sloučenina, jako je například hydroxid alkalického kovu (jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný, atd.), hydroxid kovu alkalických zemin (jako je například hydroxid hořečnatý, hydroxid vápenatý, atd.), uhličitán alkalického kovu (jako je například uhličitán sodný, uhličitán draselný, atd.), uhličitán kovu alkalické zemin (jako je například uhličitán hořečnatý, uhličitán vápenatý, atd.), hydrogenuhličitán alkalického kovu (jako je například hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný, atd.), fosforečnan kovů alkalických zemin (jako je například fosforečnan hořečnatý, fosforečnan vápenatý, atd.), fosforečnan alkalického kovu v podobě hydrogenfosforečnanu (jako je například hydrofosforečnan sodný, hydrofosforečnan draselný, atd.), nebo podobné jiné další sloučeniny, a organické bazické sloučeniny, jako je například acetát alkalického kovu (jako je například acetát sodný, acetát draselný, atd.), dále trialkylamin (jako je například trimethylamin, triethylamin, atd.), pikolin, N-methyl-pyrrolidin, N-me-

thylmorfolin, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]-5-nonen, 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan, 1,5-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen, anionto-výmenná pryskyřice, nebo podobné jiné další sloučeniny. Hydrolýza prováděná s bazickou sloučeninou je často prováděna ve vodě nebo v běžném organickém rozpouštědle nebo ve směsi těchto látek.

Hydrolýza prováděná s použitím hydrazinu může být aplikována v případech eliminace chránicí skupiny, jako je například dvojsytná acylová skupina, například sukcinyllová skupina, ftaloylová skupina nebo podobné jiné další sloučeniny.

Hydrolýza prováděná s použitím redukce může být aplikována v případech provádění eliminace takové chránicí skupiny, jako je například acylová skupina, například halogen(nížejší)alkoxykarbonylová skupina (jako je například trichlorethoxykarbonylová skupina, atd.), substituovaná nebo nesubstituovaná ar(nížejší)alkoxykarbonylová skupina (jako je například benzyloxykarbonylová skupina, p-nitrobenzyloxykarbonylová skupina, atd.), dále 2-pyridylmethoxykarbonylová skupina, atd.), dále aralkylová skupina (jako je například benzylová skupina, benzhydrylová skupina, tritylová skupina, atd.), a podobné jiné další skupiny. Ve vhodném provedení postupu podle vynálezu se výše uvedená redukce provádí například s použitím borohydridu alkalického kovu (jako je například borohydrid sodný, atd.), dále běžnou katalytickou hydrogenolýzou a podobným jiným postupem.

Dále je třeba poznamenat, že takové chránicí skupiny, jako je například halogen(nížejší)alkoxykarbonylová skupina nebo 8-chinoloxycarbonylová skupina mohou být eliminovány zpracováváním s těžkými kovy, jako je například měď, zinek nebo podobné jiné další kovy.

Reakční teplota není v tomto případě rozhodující, přičemž je možno ji zvolit podle chemických vlastností výchozí sloučeniny a reakčního produktu, a současně také podle druhu N-chránicí skupiny a podle způsobu, kterým se uvedená hydrolýza provádí, přičemž ve výhodném provedení postupu podle vynálezu se uvedená reakce provádí za mírných podmínek, jako například za chlazení, při teplotě okolí nebo při mírně zvýšené teplotě.

Postup zde uvedený zahrnuje rovněž ve svém rozsahu případy, kdy je funkčně upravená karboxyskupina v případě substituentu R^5 současně převedena na volnou karboxyskupinu v průběhu výše uvedené reakce nebo při zpracovávání po provedení této reakce.

Pokud se týče tohoto kroku je zřejmé, že cílem této fáze je připravit všeobecně aktivnější sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém znamená R_a^1 aminothiazolylovou skupinu, přičemž se při tomto postupu eliminuje chránicí skupina z chráněné aminoskupiny sloučeniny obecného vzorce, která

se připraví postupy uvedenými již výše a současně postupy, které budou uvedeny dále.

Postup C: tvorba 3-cefemové sloučeniny

Postup podle tohoto provedení je postupem přípravy sloučeniny obecného vzorce I_h nebo soli této sloučeniny, která může být připravena zpracováním sloučeniny I_g nebo její soli s bazickou sloučeninou.

Jako příklad vhodné bazické sloučeniny je možno uvést anorganickou bazickou sloučeninu, jako je hydroxid alkalického kovu (jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný, atd.), dále uhličitán kovu (jako je například uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán hořečnatý, atd.), dále hydrogenuhličitán kovu (jako je například hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný, atd.), dále organická bazická sloučenina, jako je například terciární aminová sloučenina (jako je například trimethylamin, triethylamin, pyridin, atd.), a dále alkoxid alkalického kovu (jako je například methoxid sodný, ethoxid sodný, atd.) a podobné jiné další sloučeniny.

Výše uvedená reakce se obvykle provádí v přítomnosti běžného rozpouštědla, jako je například alkohol, dimethylformamid, chloroform, methylenchlorid nebo jakékoliv jiné další rozpouštědlo, které nepůsobí nepříznivě na průběh reakce, přičemž se uvedená reakce provádí při teplotách pohybujících se od teploty chlazení do teploty okolí nebo při poněkud zvýšených teplotách.

Postup D: esterifikace

Podle tohoto provedení se připraví esterová sloučenina obecného vzorce I_j a její sůl, přičemž se zlepší chemické, fyziologické a/nebo farmaceutické vlastnosti odpovídající sloučeniny obecného vzorce XII s volnou karboxyskupinou, která odpovídá 3-cefemové sloučenině obecného vzorce I, ve kterém představuje substituent R⁵ karboxyskupinu, nebo její soli.

Esterifikace podle tohoto provedení se provádí reakcí sloučeniny s volnou karboxyskupinou obecného vzorce XII, jejího reaktivního derivátu na karboxyskupině nebo soli této sloučeniny s esterifikačním činidlem.

Ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu je tímto reaktivním derivátem na karboxyskupině sloučeniny obecného vzorce XII derivát, který byl již jako příklad uveden v souvislosti se sloučeninou obecného vzorce III.

Ve výše uvedeném provedení může být uvedeným esterifikačním činidlem například hydroxysloučenina a její reakční ekvivalent.

Jako vhodný příklad hydroxysloučeniny je možno uvést substituovaný nebo nesubstituovaný alkohol, jako je například alkanol,

aralkanol, arenol nebo podobné jiné další sloučeniny, zvláště je možno uvést substituovaný alkohol,

— jako je například alkanoyloxy(nižší)alkanol (jako je například acetoxymethanol, propionyloxymethanol, butyryloxymethanol, pentanoyloxymethanol, hexanoyloxymethanol, acetoxyethanol, propionyloxyethanol, butyryloxyethanol, pentanoyloxyethanol, hexanoyloxyethanol, acetoxypropanol, propionyloxypropanol, hexanoyloxypropanol, hexanoyloxyhexanol, palmitoyloxymethanol, atd.),

— halogen(nižší)alkanol (jako je například mono-, di-, nebo tri-, chlorethanol, atd.),

— nižší cykloalkyl(nižší)alkanol, jako je například 1-cyklopropylethanol, atd.),

— substituovaný ar(nižší)alkanol, jako je například 4-nitrobenzylalkohol, 4-chlorbenzylalkohol, 4-methoxybenzylalkohol, 3,5-di-*tert*.butyl-4-hydroxybenzylalkohol, bis(methoxyfenyl)methanol, atd.,

— substituovaný arenol (jako je například 4-methoxyfenol, atd.), odpovídající nesubstituované alkoholy nebo podobné jiné další sloučeniny.

Jako vhodný reaktivní ekvivalent hydroxysloučeniny je možno uvést běžnou sloučeninu, jako je například halogenid, alkansulfonát, arensulfonát nebo sůl hydroxysloučeniny, diazoalkan, diazoaralkan a další sloučeniny.

Výhodným halogenidem uvedené hydroxysloučeniny může být chlorid, bromid nebo jodid.

Výhodným alkansulfonátem nebo arensulfonátem uvedené hydroxysloučeniny může být například methansulfonát, ethansulfonát, benzensulfonát, tosylát nebo podobné jiné sloučeniny.

Výhodnou solí uvedené hydroxysloučeniny může být například sůl alkalického kovu, jako je například lithná sůl, sodná sůl, draselná sůl nebo jiné podobné sloučeniny.

Výhodným diazoalkanem a diazoaralkanem může být například diazomethan, diazoethan, diazopropan, difenyldiazomethan nebo podobné jiné sloučeniny.

Výše uvedená reakce může být provedena v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla, přičemž jako vhodné rozpouštědlo je možno uvést N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo jakékoliv jiné další rozpouštědlo, které nepůsobí nepříznivě na průběh výše uvedené reakce, přičemž uvedená reakce se provádí při teplotách pohybujících se od teploty chlazení do teploty zahřívání. V případě výše uvedené reakce je možno rovněž jako rozpouštědlo použít kapalnou hydroxysloučeninu.

Výše uvedená reakce se ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu provádí v přítomnosti anorganické nebo organické bazické sloučeniny, přičemž příklad těchto sloučenin byl uveden v souvislosti s postupem B.

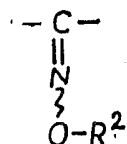
V případě přípravy substituované nebo

nesubstituované arylosterové sloučeniny obecného vzorce Ij, a zvláště v případě přípravy substituované nebo nesubstituované fenylesterové sloučeniny, se tato reakce provádí reakcí

a) sloučeniny obecného vzorce XII nebo její soli s fenolem nebo se solí fenolu v přítomnosti kondenzačního činidla, přičemž příklad těchto sloučenin byl uveden ve výše uvedených postupech, nebo

b) reaktivního derivátu sloučeniny obecného vzorce XII, ve výhodném provedení postupu podle vynálezu smíšeného kyselinového anhydridu sloučeniny obecného vzorce XII, s fenolem nebo jeho solí v přítomnosti bazické sloučeniny.

V případě, že sloučenina obecného vzorce XII, ve které substituentem A je skupina obecného vzorce:



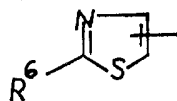
ve které znamená R^2 alifatický uhlovodíkový zbytek substituovaný karboxyskupinou, se použije jako výchozí sloučenina v této uvedené reakci, potom je možno uvedenou karboxyskupinu rovněž esterifikovat v závislosti na reakčním činidle, a reakčních podmínkách, a rovněž toto provedení spadá do rozsahu uvedeného vynálezu.

Dále je nutno uvést, že v případě, kdy je připravena 2-cefemová sloučenina odpovídající sloučenině obecného vzorce Ij, potom uvedená 2-cefemová sloučenina může být převedena na 3-cefemovou sloučeninu obecného vzorce Ij oxidací a potom redukcí výsledné oxidové sloučeniny běžným způsobem. Toto provedení rovněž náleží do rozsahu vynálezu.

Postup E: tvorba karboxysloučeniny

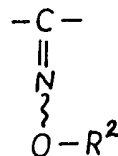
Podle tohoto provedení se připraví sloučenina s volnou karboxyskupinou obecného vzorce Ik nebo sůl této sloučeniny, a zvláště sloučenina obecného vzorce Ik, ve které znamená

R^1 thiadiazolylovou skupinu nebo thiazolylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém substituent R^6 byl definován již výše, a

A je skupina obecného vzorce:



ve které substituent R^2 byl definován již výše, která všeobecně projevuje větší antimikrobiální aktivitu ve srovnání s odpovídající funkčně modifikovanou karboxysloučeninou obecného vzorce XIII.

Z hlediska výše uvedeného je zřejmé, že význam funkčně upravené karboxyskupiny ve sloučenině obecného vzorce XIII se projevuje hlavně při syntetické přípravě pomocí chemických postupů uvedených výše.

Výše uvedený postup se provede převedením funkčně modifikované karboxyskupiny ve výchozí sloučenině obecného vzorce XIII na volnou karboxyskupinu, přičemž ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je touto funkčně modifikovanou karboxyskupinou v případě substituentu R_6^5 ve sloučenině XIII esterifikovaná karboxyskupina, která byla jako příklad uvedena v souvislosti se substituentem R^5 u sloučeniny obecného vzorce I.

Metoda jak provést tento postup zahrnuje běžně známé postupy, jako je například hydrolýza, redukce a podobné jiné další postupy.

Postup, při kterém se provádí hydrolýza, je možno provést běžným způsobem, při kterém se používá kyseliny, bazické sloučeniny, enzymu nebo enzymatického přípravku a podobně.

Jako příklad vhodných kyselin a bazických sloučenin je možno uvést sloučeniny, které byly jako příklad uvedeny ve výše uvedeném postupu, označeném jako postup B, přičemž kyselá hydrolýza nebo hydrolýza pomocí bazické sloučeniny mohou být provedeny podobným způsobem, jako bylo uvedeno v případě postupu označeném jako postup B.

Příkladem vhodného enzymu je esteráza a esterázové přípravky, které projevují esterázovou aktivitu, jako je například kultivační médium mikroorganismu nebo zpracovaná biomasa mikroorganismu, dále přípravky ze zvířecích nebo rostlinných tkání, nebo podobný jiný materiál, přičemž ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je to kultivační médium mikroorganismu nebo zpracovaná biomasa mikroorganismu.

Výše uvedená esteráza, která se používá na enzymatickou hydrolýzu, může být použita nejenom v čistém stavu, ale rovněž i v surovém stavu.

Tato uvedená esteráza se běžně vyskytuje například v různých druzích mikroorganismů, přičemž může být velmi snadno izolována ze vzorků půdy a jiných zdrojů a z ostatních zdrojů běžnými prostředky, a rov-

něž může dále být izolována z uložených kultur, které jsou uloženy k dispozici neomezenému okruhu osob ve sbírkách mikroorganismů jako jsou například:

ATCC (American Type Culture Collection, Maryland, USA),

IFC (Institute For Fermentation, Osaka, Japonsko),

IID (The Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo, Japonsko),

CBB (Centraalbureau voor Schimmelcultures, Beem, Holandsko),

FERM (Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Chiba, Japonsko), a

NRRL (Northern Utilization Research and Development Division, U. S. Department of Agriculture, Illinois, USA),

a podobné další instituce.

Pokud se týče mikroorganismů, které projevují esterázovou aktivitu, potom jako příklad mohou být uvedeny mikroorganismy, které náleží k rodu *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Flavobacterium*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Vibrio*, *Microbacterium*, *Escherichia*, *Arthrobacter*, *Azotobacter*, *Alcaligenes*, *Rhizobium*, *Brevibacterium*, *Kluyvera*, *Proteus*, *Sarcina*, *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Protaminobacter*, *Comamonas* a další.

Jako příklad výše uvedených mikroorganismů je možno uvést:

Bacillus subtilis IAM-1069, IAM-1107, IAM-1214,

Bacillus sphaericus IAM-1286,

Corynebacterium equi IAM-1308,

Micrococcus varians IAM-1314,

Flavobacterium rigeus IAM-1238,

Salmonella typhimurium IAM-1406,

Staphylococcus epidermidis IAM-1296,

Microbacterium flavum IAM-1642,

Alcaligenes faecalis ATCC-8750,

Arthrobacter simplex ATCC-6946,

Azobacter vinelandii IAM-1087,

Escherichia coli IAM-1101,

Rhizobium japonicum IAM-0001,

Vibrio Metchnikovii IAM-1039,

Brevibacterium helvolum IAM-1637,

Protaminobacter albobiflavum IAM-1040,

Comamonas terrigena IFC-12 685,

Sarcina lutea IAM-1099,

Pseudomonas schuylii liensis IAM-1055,

Xanthomonas trifolii ATCC-12 287,

nebo podobné další mikroorganismy.

Při provádění enzymatické hydrolýzy může být výše uvedená esteráza výhodně použita ve formě kultivačního prostředí, které se získá kultivací mikroorganismů, které

mají esterázovou aktivitu, jakýmkoliv vhodným způsobem, nebo ve formě zpracované biomasy.

Kultivace mikroorganismů může být usku-tečněna všeobecně jakýmkoliv vhodným způsobem. Při tomto pěstování je třeba použít kultivačního média, přičemž může být použito živné prostředí, které obsahuje zdroje asimilovatelného uhlíku a dusíku a anorganických solí. Jako výhodný zdroj uhlíku je možno uvést například glukózu, sacharózu, laktózu, cukry, glycerin a škrob. Výhodným zdrojem dusíku jsou například masový výtazek, pepton, glutenová moučka, kukuřičná moučka, moučka z bavlníkových semen, moučka ze sóji, kukuřičný výluh, kvasnicové extrakty, kaseinový hydrolyzát a aminokyseliny, a stejně tak je možno použít anorganické a organické dusíkové sloučeniny, jako jsou například amonné soli (jako je síran amonný, dusičnan amonný, fosforečnan amonný, atd.), dále dusitan sodný nebo podobné jiné další sloučeniny. V případech, kdy je to nezbytné, je možno rovněž použít i další minerální soli, jako jsou například uhličitán vápenatý, fosforečnan sodný nebo draselný, soli hořčíku a mědi, a dále různé vitamíny.

Vhodná hodnota pH kultivačního média, vhodná kultivační teplota a vhodná kultivační doba se mění s použitým druhem mikroorganismu. Požadovaná hodnota pH kultivačního prostředí obvykle leží v rozmezí od pH 5 do pH 8. Použitá teplota se obvykle pohybuje v rozmezí přibližně od 20 do asi 35 °C. Doba kultivace se obvykle pohybuje v rozmezí od 20 do 120 hodin.

Kultivační prostředí takto získané a jeho zpracovaná biomasa mohou být použity pro enzymatickou hydrolýzu podle uvedeného vynálezu v takovém stavu v jakém jsou. Termínem „zpracovaná biomasa“ kultivačního média se míní jakýkoliv přípravek, který projevuje esterázovou aktivitu, která je zpracovávána běžným způsobem, za účelem zvýšení její esterázové aktivity.

Esterázová aktivita kultivačního média je soustředěna v buňkách (intracelulárně) a/nebo vně buněk (extracelulárně).

V případě, kdy je aktivita soustředěna hlavně v buňkách, potom je možno použít například následující přípravky jako zpracované biomasy kultivačního média:

1. buňky v surovém stavu: oddělené od kultivačního média běžným způsobem, jako je například filtrace nebo odstředování,

2. buňky v suchém stavu: získané sušením uvedeného materiálu obsahujícího buňky v surovém stavu běžným způsobem, jako je například lyofilizace a vakuové sušení,

3. bezbuněčný extrakt: získaný rozrušením uvedených buněk v surovém stavu nebo sušených buněk běžným způsobem (jako je například rozemílání buněk za pomoci aluminu, mořského písku, atd., nebo zpracováním buněk ultrazvukem), nebo

4. enzymový roztok: získaný čištěním ne-

bo částečným čištěním uvedeného bezbuněčného extraktu běžným způsobem.

V případě, kdy je aktivita soustředěna hlavně vně buněk, potom je možno použít následujících přípravků jako zpracované biomasy:

1. kapalina nad usazeninou nebo filtrát: získané z kultivačního média běžným způsobem, nebo

2. enzymový roztok: získaný čištěním nebo částečným čištěním uvedené kapaliny nad usazeninou nebo filtrátu běžným způsobem.

Uvedená enzymatická hydrolýza se provádí tak, že se do kontaktu uvede sloučenina obecného vzorce XIII s kultivačním médiem mikroorganismu nebo s jeho zpracovanou biomasou ve vodném prostředí, jako je například voda nebo tlumivý roztok (jako je například fosfátový tlumič, atd.), a ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu v přítomnosti běžného povrchově aktivního činidla. To znamená, že se výše uvedená reakce obvykle provádí přidáním sloučeniny obecného vzorce XIII do kultivačního média mikroorganismu nebo do jeho kapalně zpracované biomasy (jako je například kapalina nad usazeninou, filtrát, enzymový roztok, atd.), nebo do roztoku nebo suspenze kultivačního média, nebo do jeho zpracované biomasy ve vodném prostředí. V některých případech je výhodné provádět míchání uvedené reakční směsi.

Výhodná hodnota pH reakční směsi, koncentrace substrátu, reakční doba a reakční teplota se může měnit s charakteristikami jeho zpracované biomasy, která se v daném případě použije, nebo s charakteristikami a vlastnostmi sloučeniny obecného vzorce XIII, která se v daném případě použije. Přesto je možno uvést, že výhodné reakční podmínky ve výhodném provedení postupu podle vynálezu jsou následující: hodnota pH se pohybuje v rozmezí od 20 do 50 °C, a ještě výhodněji od 25 do 35 °C, a reakční doba se pohybuje od 1 do 100 hodin. Koncentrace výchozí sloučeniny obecného vzorce XIII, která se v daném případě použije jako substrát v reakční směsi, se může pohybovat v rozmezí od 0,1 do 100 miligramů na mililitr, a ve výhodném provedení se toto množství pohybuje v rozmezí od 1 do 20 miligramů na mililitr.

Provedení redukce v případě postupu podle vynálezu, může být uskutečněno podobným způsobem, jako to bylo uvedeno ve výše uvedeném postupu B.

Postup podle uvedeného vynálezu zahrnuje ve svém rozsahu také ty případy, kdy je chránicí skupina v chráněné aminoskupině v případě substituentu R⁶, který je substituentem na thiazolylové skupině v případě substituentu R¹, eliminována a/nebo esterifikovaná karboxyskupina, která je případným substituentem v uhlovodíkovém alifatickém zbytku v případě substituentu R², vztahujícím se ke skupině A, je převedena

na volnou karboxyskupinu, v průběhu provádění reakce nebo po provedení této reakce.

Sloučeniny, které se získají postupem shora uvedeným, mohou být izolovány a čištěny běžnými postupy.

V případech, kdy předmětná sloučenina podle vynálezu obecného vzorce I obsahuje volnou karboxyskupinu v případě substituentu R⁵ a/nebo volnou aminoskupinu v případě substituentu R⁶, potom může být převedena na farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny běžným způsobem.

Sloučeniny, které jsou předmětem postupu podle vynálezu obecného vzorce I, farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin a bioprekursory uvedených sloučenin projevují vysokou antimikrobiální aktivitu v souvislosti s inhibováním růstu různých druhů patogenních mikroorganismů, včetně gram-pozitivních a gram-negativních bakterií, přičemž je možno těchto sloučenin výhodně použít jako antimikrobiálních prostředků.

Postupem podle vynálezu je možno konkrétně připravit následující sloučeniny:

7-[2-(1,2,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, (syn isomer),

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isobutyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, (syn isomer),

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),

- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxykarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-karboxymethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 7-[(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (anti isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-oktyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2,3,3-trifluoro-2-propenyloxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 8 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-pentyl-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-lauroyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-trifluormethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- dále odpovídající funkčně modifikované deriváty, jako jsou následující sloučeniny:

hexanoyloxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer),

pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer),

4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer),

a dále odpovídající soli těchto sloučenin, jako jsou například:

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn isomer),

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát vápenatý (syn isomer),

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát hořečnatý (syn isomer),

argininová sůl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (syn isomer),

lysinová sůl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (syn isomer),

hydrochlorid kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové (syn isomer).

Použitelnost sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I a jejich aktivita bude ukázána na následujících testech a výsledcích, prováděných s několika reprezentativními sloučeninami obecného vzorce I':

1. Antibakteriální aktivita in vitro:

(1) Testovací metoda:

Antibakteriální aktivita sloučenin podle vynálezu byla stanovena metodou dvojnásobného zředění na agarové desce, jak bude popsáno v následujícím.

Očko se 100násobně zředěnou kulturou, pěstovanou přes noc, každého pěstovaného druhu v triptikázo-sójovém médiu, bylo položeno na agar s nálevem ze srdeční svaloviny (HI-agar), který obsahoval zvyšující se koncentrace testovaných sloučenin, a inkubace byla prováděna při teplotě 37 °C po dobu 20 hodin. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) byla vyjádřena v µg/ml.

(2) Testované sloučeniny:

C.

1 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina, (syn isomer),

2 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),

3 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),

- 4 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-propoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 5 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 6 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 7 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),

oxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),

- 9 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 10 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 11 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),
- 12 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer).

(3) Výsledky testu:

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Testované druhy

Sloučenina č.

	1	2	3	4	5	6
Staphylococcus aureus 209P JC-1	6,25	0,39	3,13	1,56	0,78	1,56
Escherichia coli NIHJ JC-2	$\leq 0,025$	0,1	0,05	0,2	0,39	0,1
Proteus vulgaris IAM-1025	$\leq 0,025$	0,1	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,05	$\leq 0,025$
Klebsiella pneumoniae 20	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,2	$\leq 0,025$
Proteus mirabilis 18	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,1	0,2	$\leq 0,025$
Pseudomonas aeruginosa NCTC-10 490	0,39	6,25	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$
Serratia marcescens 35	1,56	12,5	0,78	3,13	6,25	1,56

(3) Výsledky testu — pokračování:

Testované druhy

Sloučenina č.

	7	9	10	11	12	13
Staphylococcus aureus 209P JC-1	1,56	0,39	1,56	0,39	1,56	1,56
Escherichia coli NIHJ JC-2	0,1	3,13	1,56	3,13	0,1	0,2
Proteus vulgaris IAM-1025	$\leq 0,025$	0,39	0,2	0,78	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
Klebsiella pneumoniae 20	$\leq 0,025$	0,2	0,05	0,39	0,1	0,05
Proteus mirabilis 18	$\leq 0,025$	1,56	0,78	1,56	0,2	0,2
Pseudomonas aeruginosa NCTC-10 490	$\leq 1,56$	3,13	1,56	1,56	1,56	1,56
Serratia marcescens 35	3,13	3,13	12,5	12,5	12,5	6,25

2. Ochranný účinek vůči pokusné infekci u myši

(1) Testovací metoda:

Samečkové myši druhu ICR, ve stáří 4 týdnů, přičemž hmotnost každého jedince se pohybovala v rozmezí od 18,5 do 21,5 g, byly soustředěny do skupiny po 10 jedincích. Testované bakterie byly pěstovány přes noc při teplotě 37 °C v triptikázo-sójovém agaru a potom byly suspendovány v 5% mucinu, přičemž byla získána suspenze. Výše uvedené myši byly dávkovány intraperitoneálně 0,5 ml výše uvedené suspenze. Roztok, který obsahoval testovanou sloučeninu, byl podáván subkutánně výše uvedeným my-

(3) Výsledky testu:

Testovací bakterie	Apliko- vané buňky/ /myš	ED ₅₀ (s. c.) (mg/kg)		Množství inokula	MIC (μg/ml)	
		Testované sloučeniny 1	kontrolní		Testované sloučeniny 1	kontrolní
Escherichia coli 54	1,1 × 10 ⁷	0,95	2,8	10 ⁰ *1 10 ⁻² *2	0,78 0,05	3,13 0,1
Klebsiella pneumoniae	8 × 10 ⁶	0,98	0,995	10 ⁰ 10 ⁻²	0,39 ≤ 0,025	3,13 0,05
Proteus rettgeri 24	9,9 × 10 ⁶	0,39	1,171	10 ⁰ 10 ⁻²	1,56 ≤ 0,025	50 0,1
Serratia marcescens 58	1,2 × 10 ⁷	3,562*3	31,427*3	10 ⁰ 10 ⁻²	25 0,39	50 1,56

*1: kultura pěstovaná přes noc,

*2: 100násobně zředěná kultura pěstovaná přes noc,

*3: ošetřování dvěma oddělenými dávkami po 1 hodině a po 3 hodinách po infekci.

3. Akutní toxicita

(1) Testovací metoda:

Deset sameček a deset samiček krys, ve stáří 6 týdnů (druh JCL-SD) bylo soustředěno do skupiny. Testované sloučeniny byly

(3) Výsledky testu:

Testovaná zvířata	Pohlaví	LD ₅₀ (mg/kg)	
		s. c.	i. v.
krysy	samečkové samičky	8000	asi 8000
		8000	8000

4. Absorpční schopnost

(1) Testovací metoda:

Testované sloučeniny byly podány orálně skupině 5 krys (druh JCL-SD, ve stáří 6 týdnů, samečkové), které byly předtím udržovány v půstu. Po asi 0 až 6 hodinách a po 6 až 24 hodinách byly těmto zvířatům odebrány vzorky žluči a moči. Koncentrace těchto testovaných sloučenin byla ve vzorcích stanovena biozkouškou (disková metoda), přičemž bylo jako testovacího organis-

šim v různých dávkách jednu hodinu po oddělení buněk. Hodnoty ED₅₀ byly zjišťovány na základě počtu myši, které přežily pro každou dávku po čtyřech dnech pozorování.

(2) Testované sloučeniny:

Č.

1 ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer),

kontrolní ... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]cefalospolnová kyselina (syn isomer).

rozpuštěny v destilované vodě a potom byly podány subkutánně a intravenózně uvedeným jedincům. Uvedená zvířata byla pozorována po dobu 7 dní po dávkování. Hodnoty LD₅₀ byly zjišťovány na základě počtu zemřelých zvířat Litchfield-Wilsoxonovou metodou.

(2) Testované sloučeniny:

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer).

mu použito Bacillus subtilis ATCC-6633, a potom bylo stanoveno zužitkování ve vzorcích žluči a moči.

(2) Testované sloučeniny:

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer).

(3) Výsledky testu:

Celková zužitkovatelnost v moči a žluči po 24 hodinách byla 22,8 %.

V případě profylaktického a/nebo terapeutického podávání aktivních sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I je třeba poznamenat, že je možno je podávat ve formě běžných farmaceutických přípravků, které obsahují uvedené sloučeniny jako účinnou složku, dále ve směsi s farmaceuticky přijatelnými nosičovými látkami, jako jsou například organické nebo anorganické pevné nebo kapalné látky, které jsou vhodné pro orální, parenterální nebo enterální podávání. Farmaceutické přípravky mohou být v pevné formě, jako jsou například kapsle, tablety, dražé, masti nebo čípky, nebo v kapalné formě, jako jsou například roztoky, suspenze nebo emulze. V případě, kdy to je nezbytné, je možno do výše uvedených přípravků přidat různá přídavná činidla, stabilizační činidla, smáčecí činidla nebo emulgační činidla, dále tlumící prostředky a další všeobecně známé přídavné prostředky.

Podávané množství sloučenin podle vynálezu se může pohybovat v širokých mezích, přičemž toto množství závisí na stáří a stavu pacienta, na druhu nemoci a stupni infekce, a rovněž na druhu aktivní sloučeniny obecného vzorce I, která má být k léčbě použita, atd., přičemž pro ošetřování pacientů s infekčními onemocněními, způsobenými patogenními bakteriemi postačují průměrně jednotlivé dávky asi 50 ml, 100 ml, 250 ml a 500 ml. Všeobecně je možno uvést, že účinné sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I mohou být podávány v množství pohybujícím se mezi 1 mg/kg a 100 mg/kg, a ve výhodném provedení od 5 mg/kg do 50 mg/kg.

Dále uvedené příklady provedení bližším způsobem dále objasňují podstatu vynálezu, aniž by tuto podstatu jakýmkoliv způsobem omezovaly.

Příklad 1

1. Podle tohoto provedení se rozpustí p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru v množství 0,8 g ve smíchaném roztoku methanolu v množství 30 ml a tetrahydrofuranu v množství 60 ml. K tomuto roztoku se potom přidá 10% paládium nanosené na uhlí v množství 0,4 g, přičemž takto připravená směs se podrobí katalytické redukci prováděné při teplotě okolí a za atmosférického tlaku. Použitý výše uvedený katalyzátor se potom odfiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. K takto vzniklému zbytku se přidá voda v množství 30 ml a směs se upraví tak, aby hodnota pH činila 7,5, přičemž tato úprava se provede vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po odstranění nerozpustných látek z této uvedené směsi, což se provede odfiltrováním, se získaný filtrát promyje ethylesterem kyseliny octové v množství 50 ml. K získanému roztoku se potom přidá 70 ml

ethylesteru kyseliny octové, a hodnota pH směsi se potom upraví na 1,5, přičemž tato úprava se provede 10% roztokem kyseliny chlorovodíkové, a získaná směs se potom dobře protřepe. Po odstranění ethylacetátové vrstvy se vodná vrstva podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové v množství 30 ml, přičemž uvedená extrakce se provede dvakrát. Tímto krokem získaná ethylacetátová vrstva a extrakty se spojí, potom se promyje vodným roztokem nasyceného chloridu sodného, usuší se pomocí síranu hořečnatého a potom se provede zkoncentrování za sníženého tlaku, přičemž tímto postupem se získá jako konečný produkt kyselina 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,48 g. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 165 do 174 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3250, 1780, 1730, 1690, 1660, 1550 cm^{-1} .

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

3,57 (2H, pásmo s),
3,91 (3H, s),
5,30 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$),
5,88 (1H, dd, $J = 5, 8 \text{ Hz}$),
7,44 (1H, s),
8,52 (1H, s),
9,78 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),
12,60 (1H, s).

2. Podle tohoto provedení se kyselina 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 0,4 g suspenduje v methanolu v množství 15 ml. Potom se k této suspenzi přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 0,16 g, směs se míchá při teplotě okolí po dobu 2,5 hodiny. Z takto získané výsledné směsi se za sníženého tlaku oddestiluje methanol, čímž vznikne zbytek, který se rozpustí v 15 ml vody. Vzniklý roztok se potom promyje ethylesterem kyseliny octové v množství 30 ml a dichlormethanem v množství 30 ml. Do takto získané vodné vrstvy se potom zavede dusík za účelem odstranění zbytků organického rozpouštědla a tento roztok se potom lyofilizuje, přičemž konečným produktem je hydrochlorid kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,35 g. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 170 do 180 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3300, 1780, 1730, 1670, 1630, 1545 cm^{-1} .

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

- 3,88 (2H, AB-q, $J = 17$ Hz),
- 3,94 (3H, s),
- 5,26 (1H, d, $J = 5$ Hz),
- 5,80 (1H, dd, $J = 5, 8$ Hz),
- 6,92 (1H, s),
- 9,88 (1H, d, $J = 8$ Hz).

3. Podle tohoto provedení se hydrochlorid kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 1,5 g a hydrogenuhlčitan sodný v množství 0,56 g, rozpustí ve vodě v množství 50 ml při teplotě okolí za míchání a potom se provede lyofilizace. K tomuto produktu, získanému shora uvedeným postupem, se po kapkách přidá roztok jodmethylhexanoátu v množství 0,93 g v dimethylformamidu v množství 5 ml, přičemž přídavek je prováděn po kapkách k roztoku výše uvedeného produktu v dimethylformamidu v množství 15 ml při teplotě -5°C a roztok se míchá při téže uvedené teplotě po dobu 30 minut.

K výslednému roztoku se přidá ethylester kyseliny octové v množství 50 ml a voda v množství 100 ml a vzniklá ethylacetátová vrstva se oddělí. Tímto shora uvedeným postupem získaná vodná vrstva se extrahuje ethylesterem kyseliny octové v množství 50 ml, přičemž uvedená extrakce se provede celkem dvakrát. Získané extrakty se spojí s ethylacetátovou vrstvou, potom se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, přičemž toto promývání se provede celkem třikrát, potom se provede sušení za pomoci síranu hořečnatého, zpracování s aktivním uhlím a nakonec se roztok zkoncentruje za použití sníženého tlaku. Poté se takto získaný koncentrát promyje n-hexanem v množství 50 ml, a ke zbytku se přidá n-hexan v množství 50 ml a diethylether v množství 25 ml a roztok se ponechá stát v chladicím zařízení přes noc. Tímto shora uvedeným postupem se vysráží prášek, který se oddělí filtrací, potom se promyje n-hexanem a usuší se za vzniku směsi n-hexanoyloxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a n-hexanoyloxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-2-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek této směsi je 1,0 g.

Příklad 2

1. Podle tohoto provedení se kyselina 7-[2-(2-(2,2,2-trifluoracetamido)-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2,3-dimethyl-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 0,86 g rozpustí ve vodném roztoku o hmotnosti 9 ml, který obsahuje trihydrát acetátu sodného v množství 2,3 g, a tento roztok se potom míchá

při teplotě okolí po dobu 19 hodin. Tímto postupem vznikne nerozpustná látka, která se z výsledné směsi odstraní odfiltrováním, a takto získaný filtrát se upraví tak, aby hodnota pH činila 2,5, přičemž uvedená úprava se provede za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové za současného chlazení na ledové lázni. Tímto shora uvedeným postupem se získá sraženina, která se oddělí filtrací, potom se promyje vodou a usuší se, přičemž konečným produktem je kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2,3-dimethyl-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru. Výtěžek tohoto produktu činí 0,16 g.

Charakteristika produktu:

I. R. ν_{max} (nujol):

- 3320, 3200, 1770 (rozmezí), 1670,
- 1630 cm^{-1} .

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

- 1,44 (3H, d, $J = 7$ Hz),
- 1,98 (3H, s),
- 3,57 (1H, q, $J = 7$ Hz),
- 3,82 (3H, s),
- 5,18 (1H, d, $J = 5$ Hz),
- 5,73 (1H, dd, $J = 5, 8$ Hz),
- 6,76 (1H, s),
- 9,63 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 3

Podle tohoto provedení se roztok skládající se z kyseliny 7-[2-(2-(2,2,2-trifluoracetamido)-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru v množství 0,55 g, a acetátu sodného ve formě trihydrátu v množství 1,76 g, ethylesteru kyseliny octové v množství 3 ml, tetrahydrofuranu v množství 3 ml a vody v množství 5,5 ml, míchá při teplotě okolí přes noc. Po tomto opatření vznikne vodná vrstva, která se oddělí od výsledné směsi, promyje se dichlormethanem, a potom se odpaří za sníženého tlaku za účelem odstranění organického rozpouštědla. Hodnota pH vodného roztoku se potom upraví na 4,2 za současného chlazení na vodné lázni, a roztok se potom přečistí v chromatografické koloně naplněné pryskyřicí Diaion HP-20 (což je obchodní označení výrobku, který vyrábí firma Mitsubishi Chemical Industries, Ltd.) v množství 15 ml. Po promytí kolony vodou se předmětná sloučenina eluuje pomocí 20% vodného roztoku isopropylalkoholu. Získaný eluát se potom zkoncentruje za použití sníženého tlaku a takto získaný zbytek se lyofilizuje, přičemž výsledným produktem provedení je kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 0,4 g. Teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 185 do 190°C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):3300, 1770, 1660, 1630, 1540 cm^{-1} .N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

3,60 (2H, pásmo s),
 3,75 (3H, s),
 3,83 (3H, s),
 5,12 (1H, d, $J = 4$ Hz),
 5,55 (1H, dd, $J = 4, 8$ Hz),
 6,82 (1H, s),
 9,52 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 4

1. Podle tohoto provedení se k roztoku, který se skládá z p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 1,25 g v methanolu v množství 40 ml a tetrahydrofuranu v množství 50 ml, přidá 10% paládium na uhlí v množství 0,65 g, a takto připravená směs se podrobí katalytické redukci při teplotě okolí a za atmosférického tlaku, která probíhá po dobu 3,5 hodiny. Potom se z výsledné reakční směsi odstraní katalyzátor, a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se připraví zbytek, ke kterému se přidá 80 ml vody a takto získaná směs se upraví na hodnotu pH 7,5, přičemž tato úprava se provede pomocí vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po tomto zákroku se vytvoří nerozpustné látky, které se odfiltrují. Vzniklý filtrát se promyje ethylesterem kyseliny octové v množství 50 ml a k získanému roztoku se potom přidá 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Hodnota pH tohoto roztoku se potom upraví na hodnotu 1,5 za pomoci 10-procentního roztoku kyseliny chlorovodíkové, a vzniklá ethylacetátová vrstva se oddělí. Po tomto oddělení zůstane vodná fáze, která se podrobí extrahování ethylesterem kyseliny octové v množství 80 ml, přičemž uvedená extrakce se provede celkem dvakrát, a získané extrakty se spojí s ethylacetátovou vrstvou, která byla získána shora uvedeným postupem. Potom se tento roztok promyje vodným roztokem chloridu sodného, usuší se pomocí síranu hořečnatého a potom se nakonec zkoncentruje za sníženého tlaku. Tímto shora uvedeným postupem se získá jako konečný produkt kyselina 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu činí 0,60 g. Teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 176 do 183 $^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):3250, 1780, 1690, 1660, 1550 cm^{-1} .N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

3,63 (2H, d, $J = 4$ Hz),
 3,93 (3H, s),
 5,10 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5,90 (1H, q, $J = 5, 8$ Hz),
 6,53 (1H, t, $J = 4$ Hz),
 7,47 (1H, s),
 8,57 (1H, s),
 9,70 (1H, d, $J = 8$ Hz),
 12,63 (1H, s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 95 mg, suspenduje v methanolu o objemu 4 ml. K takto připravené suspenzi se potom přidá koncentrovaný roztok kyseliny chlorovodíkové v množství 110 mg a tento roztok se potom míchá při teplotě okolí po dobu 4 hodin. Potom se v další fázi tohoto postupu z tohoto roztoku odstraní methanol oddestilováním za sníženého tlaku. Vznikne zbytek, který se rozpustí ve vodě v množství 30 ml a tento vodný roztok se v dalším postupu promyje ethylesterem kyseliny octové v množství 10 ml a dichlormethanem v množství 15 ml. Do tohoto vodného roztoku se potom zavede dusík za účelem odstranění posledních zbytků organického rozpouštědla, a tento vodný roztok se potom lyofilizuje, přičemž výsledkem postupu podle tohoto provedení je hydrochlorid kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a ve výtěžku 83 mg. Teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 180 do 190 $^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):3300, 1770, 1710, 1660, 1630 cm^{-1} .N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

3,64 (2H, pásmo s),
 3,95 (3H, s),
 5,14 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5,82 (1H, t, $J = 4$ Hz),
 6,95 (1H, s),
 9,80 (1H, d, $J = 8$ Hz).

3. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok skládající se z kyseliny 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 10,8 g, dále z koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 11 g a z methanolu v množství 350 ml, míchá při teplotě okolí po dobu 4 hodin. Výsledný roztok se potom zkoncentruje za sníženého tlaku, a k takto získanému zbytku se potom přidá ethylester kyseliny octové. Hodnota pH tohoto výše uvedeného roztoku se potom upraví na hodnotu 8,0 za pomoci nasyceného vodného roztoku

hydrogenuhlíčitanu sodného. Tímto postupem vzniklá vodná vrstva se oddělí a promyje diethyletherem. V dalším postupu podle tohoto provedení se do vodného roztoku přivádí dusík a tento dusík probublává uvedeným vodným roztokem, přičemž hodnota pH vodného roztoku se potom upraví na hodnotu 4,0 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto postupem se vytvoří sraženina, která se oddělí filtrací a potom se vysrážené látky promyje vodou. Výsledným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 8,2 g. Teplota tání tohoto produktu je větší než 290 °C.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3470, 3280, 3200, 1780, 1695, 1655,
1622 cm^{-1} .

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

3,60 (2H, pásmo s),
3,84 (3H, s),
5,12 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$),
5,84 (1H, dd, $J = 8 \text{ Hz}$),
6,52 (1H, pásmo t),
6,76 (1H, s),
7,26 (2H, pásmo s),
9,65 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

4. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se hydrogenuhlíčitan sodný v množství 1,04 g přidá k roztoku, tvořenému hydrochloridem kyseliny 7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylavé ve formě syn isomeru a v množství 2,6 g, ve vodě o objemu 100 ml, přičemž tímto roztokem se míchá a přídavek se uskuteční za teploty okolí k roztoku na ledové lázni. Takto získaný výsledný roztok se lyofilizuje, přičemž konečným produktem je 7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný ve formě syn isomeru.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3100, 1760, 1650, 1590, 1530 cm^{-1} .

N. M. R. δ (D_2O , ppm):

3,60 (2H, pásmo q),
4,00 (3H, s),
5,22 (1H, d),
5,88 (1H, d),
6,35 (1H, q),
7,03 (1H, s),

5. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se produkt, získaný shora uvedeným postupem, rozpustí v suchém N,N-dimethylformamidu v množství 20 ml. K takto získa-

nému roztoku se potom po kapkách přidá roztok jedmethyl-n-hexanoátu v množství 1,33 g a suchý N,N-dimethylformamid v množství 5 ml, přičemž tento přídavek se provede při teplotě -40°C během intervalu 5 minut. V dalším postupu se tento roztok míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu 40 minut a potom ještě po dobu 45 minut za současného chlazení na ledové lázni. Takto připravený roztok se potom přidá k míchanému roztoku skládajícímu se z ethylesteru kyseliny octové v množství 60 ml a vody v množství 125 ml. Tímto postupem se vytvoří ethylacetátová vrstva, která se oddělí, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného ve vodě a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se provede sušení za pomoci síranu hořečnatého a nakonec se tento roztok zpracuje aktivním uhlím. Po odstranění ethylesteru kyseliny octové z uvedeného roztoku, se získaný zbytek trituruje s diethyletherem. Konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je n-hexanoyloxymethyl 7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek činí 750 miligramů.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3170, 1780, 1750 (rozmezí),
1670, 1630, 1530 cm^{-1}

N. M. R. δ (CDCl_3 , ppm):

0,68 — 1,84 (9H, m),
2,20 — 2,48 (2H, t),
3,20 — 3,80 (2H, m),
4,02 (3H, s),
5,04 (1H, d),
5,60 — 6,20 (3H, m),
6,62 (1H, q),
6,80 (1H, s),
7,72 (1H, d).

6. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se p-nitrobenzyl-7-[2-[2-formamido-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 1,1 gramu suspenduje ve směsi ethanolu v množství 10 mililitrů a vody v množství 15 mililitrů. K takto připravené suspenzi se potom po kapkách přidává 1N vodný roztok hydroxidu draselného v množství 6 mililitrů, přičemž tento přídavek se uskutečňuje při teplotě pohybující se v rozmezí od 5 do 7 °C během 10 minut, a potom se provádí míchání s touto směsí po dobu 10 minut. Hodnota pH tohoto výsledného roztoku se potom upraví na pH 7,5 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové, přičemž potom se v dalším postupu provádí promývání pomocí roztoku ethylesteru kyseliny octové a nakonec se hodnota pH znovu upraví na hodnotu 2,5 opět pomocí 10% roztoku kyseliny chloro-

vodíkové. Tímto postupem se vysráží krystalky, které se oddělí filtrací, přičemž výsledkem tohoto provedení je směs kyseliny 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru v množství 0,32 gramu a kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru, přičemž tato sloučenina je přítomna v množství 0,035 g.

7. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-amino-4-karboxylová)] ve formě syn isomeru a v množství 5 g postupně přidává k vodnému roztoku o celkovém objemu 30 ml hydrogenuhličitanu sodného v množství 1,04 g, přičemž toto přidávání se uskutečňuje při teplotě pohybující se v rozmezí od 35 do 40 °C. V dalším postupu se potom tento roztok míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od 50 do 53 °C po dobu 30 minut. Tímto postupem se vytvoří nerozpustné látky, které se z výsledného roztoku odstraní filtrací, a vzniklý filtrát se zpracuje aktivním uhlím v množství 0,3 g, a nakonec se provede filtrace tohoto roztoku. Potom se získaný filtrát lyofilizuje a konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle uvedeného vynálezu je 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 4,2 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3300 — 3100, 1760, 1670, 1595,
1530 cm^{-1}

N M R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):
3,50 (2H, pásmo s),
3,83 (3H, s),
5,00 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,68 (1H, dd, $J = 5$ Hz),
6,13 (1H, pásmo s),
6,73 (1H, s),
7,3 (2H, pásmo s),
9,60 (1H, d, $J = 8$ Hz).

8. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 1,15 g přidá k vodnému roztoku hydroxidu vápenatého, kterého je přítomno 0,111 g ve 100 ml vody, přičemž takto získaný výsledný roztok se míchá při teplotě okolí po dobu 10 minut. Potom se tento roztok zfiltruje a získaný filtrát se lyofilizuje, přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát vápenatý ve formě syn isomeru a ve výtěžku 1,2 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3350, 1760, 1670, 1590,
1535, 1465 cm^{-1}

N. M. R. δ (D_2O , ppm):
3,51 (1H, d, $J = 5$ Hz),
3,59 (1H, d, $J = 3$ Hz),
3,97 (3H, s),
5,15 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,82 (1H, d, $J = 5$ Hz),
6,33 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 3 Hz),
6,95 (1H, s).

9. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 1,15 g, přidá k suspenzi hydroxidu hořečnatého v množství 0,088 g ve 100 ml vody. Takto připravená směs se potom míchá při teplotě 70 °C po dobu v intervalu 30 minut, za účelem přípravy roztoku. Po tomto zákroku se výsledný roztok zfiltruje a získaný filtrát se lyofilizuje, přičemž konečným produktem postupu podle tohoto provedení je 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát hořečnatý, ve formě syn isomeru a ve výtěžku 1,1 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3350, 1760, 1660, 1610,
1530, 1460 cm^{-1}

N. M. R. δ (D_2O , ppm):
3,53 (1H, d, $J = 5$ Hz),
3,59 (1H, d, $J = 3$ Hz),
3,96 (3H, s),
5,16 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,84 (1H, d, $J = 5$ Hz),
6,32 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 3 Hz),
7,98 (1H, s).

10. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 1,15 g přidá k roztoku argininu v množství 0,523 g ve vodě o objemu 50 ml, přičemž takto vzniklý roztok se míchá při teplotě okolí po dobu 10 minut.

Tímto postupem se vytvoří směs, která se zfiltruje a získaný filtrát se lyofilizuje, přičemž výsledným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je argininová sůl kyseliny 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 1,35 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3350, 3150, 1770, 1650 (pásmo),
1580, 1530, 1460 cm^{-1}

N. M. R. δ (D_2O , ppm):
1,4 — 2,1 (4H, m),
3,22 (2H, t, $J = 6$ Hz),
3,55 (1H, d, $J = 6$ Hz),
3,65 (1H, d, $J = 3$ Hz),
3,82 (1H, d, $J = 6$ Hz),
3,97 (3H, s),
5,18 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,85 (1H, d, $J = 5$ Hz),
6,33 (1H, dd, $J = 6$ Hz, 3 Hz),
7,00 (1H, s).

11. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 1,21 g, přidá k roztoku tvořenému lysinem ve formě hydrochloridu v množství 0,55 g ve vodě o objemu 12 ml. Tímto způsobem získaný roztok se v dalším postupu lyofilizuje, přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je lysinová sůl kyseliny 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,6 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3350, 3150, 1770, 1600 (pásmo),
1530, 1460 cm^{-1}

N. M. R. δ (D_2O , ppm):
1,3 — 2,1 (6H, m),
3,03 (2H, t, $J = 7$ Hz),
3,54 (1H, d, $J = 5$ Hz),
3,64 (1H, d, $J = 3$ Hz),
3,80 (1H, d, $J = 6$ Hz),
3,97 (3H, s),
5,17 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,84 (1H, d, $J = 5$ Hz),
6,32 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 3 Hz),
6,99 (1H, s).

12. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 20% roztok hydroxidu sodného ve vodě přidá k suspenzi kyseliny 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 15 g, ve směsi ethanolu v množství 8 ml a vody v množství 8 ml, při teplotě okolí, za účelem přípravy roztoku o hodnotě pH 7,5. V dalším postupu se potom tento roztok zfiltruje a promyje, přičemž vzniklý filtrát a použitá promývací kapalina se spojí [tato směs obsahuje 18,3 mililitru vody] a potom se přidá po kapkách do ethanolu o objemu 46 ml při teplotě pohybující se v rozmezí od 20 do 25 °C, přičemž se provádí míchání směsí a v dal-

ším postupu se i nadále míchá směsí při téže uvedené teplotě po dobu 30 minut. K této výše uvedené směsi se potom po kapkách přidá ethanol v množství 28 ml během intervalu 30 minut. V dalším postupu se touto směsí míchá při téže uvedené teplotě po dobu 2 hodin. Tímto postupem se vysráží pevné látky, které se oddělí filtrací, promyje se ethanolem o objemu 20 ml a usuší se za použití vakua při teplotě okolí, přičemž výsledným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je dihydrát 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu sodného ve formě syn isomeru, a ve výtěžku 13,5 g. Teplota tání takto připraveného produktu je 260 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3430, 3250, 1760 (rozmezí), 1745, 1650,
1630 (rozmezí), 1590, 1540 cm^{-1}

13. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný ve formě syn isomeru a v množství 15 g, rozpustí ve vodě o objemu 13 ml při teplotě pohybující se v rozmezí od 35 do 45 °C, přičemž uvedený přídatek se uskuteční za míchání. Potom se v další fázi postupu přidá po kapkách k tomuto míchanému roztoku teplý ethanol v množství 52 mililitrů a o teplotě 30 °C, a dále se v míchání pokračuje při stejné výše uvedené teplotě po dobu 5 minut a potom při teplotě okolí po dobu 2 hodin. Tímto postupem se vysráží sraženina, která se oddělí filtrací, potom se promyje ethanolem a nakonec se suší za sníženého tlaku, přičemž konečným produktem tohoto postupu podle uvedeného vynálezu je dihydrát 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu sodného ve formě syn isomeru a ve výtěžku 13,45 g.

14. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 4N vodný roztok hydroxidu sodného opatrně přidá po kapkách k míchané suspenzi, která se skládá z kyseliny 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 52 g ve vodě o objemu 100 ml, přičemž se pracuje při teplotě ležící pod 5 °C za účelem přípravy roztoku o hodnotě pH pohybující se v rozmezí od 7,0 do 7,5. Po provedení tohoto postupu se vysráží pevné látky, které se odfiltrují a promyjí a získaný filtrát a promývací kapalina se spojí a tato směs v množství 200 mililitrů se potom přidá po kapkách k ethanolu o objemu 2 litry, přičemž tento přídatek se uskuteční za míchání během intervalu 30 minut, a v míchání se potom pokračuje při teplotě okolí po dobu 15 minut a potom při teplotě pohybující se v rozmezí

od 5 do 10 °C po dobu jedné hodiny. Tímto postupem se vysráží hmota, která se oddělí filtrací, potom se promyje ethanolem o objemu 200 ml a nakonec se provede sušení ve vakuu při teplotě 30 °C, přičemž výsledkem tohoto provedení podle vynálezu je amorfni 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný ve formě syn isomeru, a výtěžek tohoto produktu činí 46,3 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3400, 3300, 3170, 1750, 1650,
1580 cm^{-1}

15. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný ve formě syn isomeru a v množství 10 gramů, v methanolu o objemu 250 mililitrů, zpracovává v ultrazvukové aparatuře, za účelem vyčištění tohoto výše uvedeného roztoku. Tento roztok se potom ponechá stát při teplotě okolí a potom se míchá při téže výše uvedené teplotě po dobu 3 hodin. Po tomto postupu vznikne v roztoku sraženina, která se oddělí filtrací a promyje se methanolem, přičemž podle tohoto provedení postupu podle vynálezu se získá amorfni 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný ve formě syn isomeru.

16. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se krystalky získané postupem podle shora uvedeného příkladu 4-(12) suší za pomoci kysličníku fosforečného a ve vakuu po dobu jednoho dne při teplotě okolí, přičemž tímto postupem podle uvedeného vynálezu se získá 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný ve formě syn isomeru.

Příklad 5

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 10% paládium na uhlíku v množství 0,6 g přidá k roztoku p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě anti isomeru a v množství 1,16 g v methanolu o objemu 20 ml a tetrahydrofuranu o objemu 40 ml, a potom se takto připravená směs podrobí katalytické redukci při teplotě okolí a za atmosférického tlaku, přičemž tato redukce probíhá po dobu 5 hodin. Po provedení této reakce se z reakční směsi odstraní katalyzátor a vzniklý filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. K takto vzniklému zbytku se přidá voda v množství 30 ml a ethylester kyseliny octové v množství 60 ml, přičemž hodnota pH této výsledné směsi se upraví na hodnotu 7,5 za pomoci vodného roztoku hydrogenuhlíkatu sodného a potom se v dalším

postupu tento roztok řádně protřepe. Po tomto zpracování se vytvoří vodná vrstva, která se oddělí a k vodnému roztoku se potom přidá ethylester kyseliny octové v množství 90 ml. Hodnota pH této výše uvedené vodné vrstvy se potom upraví na hodnotu 2,5 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové, přičemž tato fáze probíhá za míchání a za současného chlazení na vodní lázni, přičemž se vytvoří ethylacetátová vrstva, která se oddělí. Zůstane vodná vrstva, která se podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové v množství 30 ml, přičemž tímto způsobem se získá extrakt, který se spojí s výše uvedenou ethylacetátovou vrstvou, potom se provede promytí za pomoci vodného roztoku chloridu sodného, sušení a nakonec se uvedený roztok zkoncentruje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se potom promyje diisopropyletherem, přičemž tímto shora uvedeným postupem se získá kyselina 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová kyselina ve formě anti isomeru, přičemž výtěžek činí 0,47 g. Tato výše uvedená sloučenina se zbarvila při teplotě 210 °C a rozložila se při teplotě vyšší než 250 °C.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3250, 1780, 1720 (pásmo),
1670 až 1690 cm^{-1}

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

3,8 (2H, AB-q, $J = 17 \text{ Hz}$),
4,0 (3H, s),
5,21 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$),
5,83 (1H, dd, $J = 5,8 \text{ Hz}$),
8,05 (1H, s),
8,47 (1H, s),
9,55 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),
12,55 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě anti isomeru v množství 0,4 g, suspenduje v methanolu o objemu 15 ml. K takto připravené suspenzi se potom přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 0,16 g, a takto vzniklá směs se potom míchá při teplotě okolí po dobu 5 hodin. Tímto shora uvedeným postupem vznikne sraženina, která se oddělí filtrací, potom se promyje směsným roztokem methanolu a diethyletheru v poměru 1:1, a usuší se, přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle uvedeného vynálezu je hydrochlorid kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylové ve formě anti isomeru a ve výtěžku 0,31 g. Teplota tání takto připravené sloučeniny je vyšší než 250 °C.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3250, 3200, 1788, 1720, 1680,
1640 cm^{-1}

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):
3,81 (2H, AB-q, $J = 17$ Hz),
4,08 (3H, s),
5,22 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,7 (1H, dd, $J = 5,8$ Hz),
7,59 (1H, s),
9,5 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 6

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 10% paládium nanášené na aktivním uhlíku v množství 0,85 g, přidá k roztoku p-nitrobenzyl-7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 1,65 g, v methanolu o objemu 70 ml a tetrahydrofuranu v množství 90 ml, a tato výše uvedená směs se potom podrobí katalytické redukci, která se provede při teplotě okolí a za atmosférického tlaku po dobu 3,5 hodiny. Po provedení této reakce se katalyzátor odstraní od reakční směsi odfiltrováním, a získaný filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá zbytek, do kterého se přidá voda a takto vzniklá směs se upraví na hodnotu pH pohybující se v rozmezí od 7 do 8 za pomoci hydrogenuhličitanu sodného, potom se v dalším postupu provede promytí tohoto roztoku ethylesterem kyseliny octové, dále se provede opět úprava hodnoty pH za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové na hodnotu 1,5, a nakonec se tento uvedený výsledný roztok podrobí extrahování za pomoci ethylesteru kyseliny octové. Tímto shora uvedeným způsobem se získá extrakt, který se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, potom se provede sušení za pomoci síranu hořečnatého a potom se tento roztok zfiltruje. Získaný filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku, přičemž se získá zbytek, který se rozmělní s diethyletherem. Tímto postupem vysrážená hmota se oddělí filtrací a potom se usuší, přičemž výsledným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě žlutého prášku a ve formě syn isomeru ve výtěžku 0,3 g. Teplota tohoto výše uvedeného produktu se pohybuje v rozmezí od 200 do 210 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3250, 2550 až 2600, 1785, 1715,
1655, 1630, 1600 cm^{-1}

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

3,58 (2H, AB-q, $J = 14$ Hz),
4,00 (3H, s),
5,15 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,90 (1H, dd, $J = 5,8$ Hz),
6,52 (1H, t, $J = 5$ Hz),
9,38 (1H, s),
9,84 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 7

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se p-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 7,8 g, suspenduje se ve směsi ethanolu o objemu 60 ml a vody o objemu 60 ml. K této výše uvedené suspenzi se potom přidá 1N vodný roztok hydroxidu draselného v množství 45 ml, přičemž tento přídatek se provede po kapkách a za míchání, přičemž se současně provádí chlazení pomocí ledové lázně, během intervalu 10 minut, a potom se v míchání pokračuje při teplotě 5 °C po dobu 15 minut. Takto připravený výsledný roztok se potom upraví na hodnotu pH 7,0 za pomoci koncentrované kyseliny chlorovodíkové, v dalším postupu se promyje ethylesterem kyseliny octové a dále se zkoncentruje za sníženého tlaku na polovinu svého počátečního objemu. Takto získaný koncentrovaný roztok se upraví na hodnotu pH 5,0 a potom se podrobí zpracovávání v chromatografické koloně, která je naplněna makroporézním, neionogenním adsorpčním pryskyřicovým materiálem „Diaion HP-20” (což je obchodní označení výrobku vyráběného firmou Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) v množství 80 ml, přičemž jako elučního činidla se v tomto případě použije 5% vodného roztoku isopropylalkoholu. Frakce, které obsahují předmětnou sloučeninu podle vynálezu se spojí a potom se upraví hodnota pH na 3,2, za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem vzniknou krystalky, které se oddělí filtrací a usuší se a konečným produktem tohoto postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 2,3 g.

Příklad 8

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se paládium nanášené na uhlí v množství 1,0 g, zvlhčené vodou v množství 3 ml, přidá k roztoku 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru v množství 2,3 g ve směsi tetrahydrofuranu v množství 30 ml a methanolu v množství 15 ml a kyseliny octové v množství 0,3 ml, a takto připravená suspenze se podrobí katalytické redukci prováděné při teplotě okolí a za obvyklého tlaku, přičemž tato redukce probíhá po dobu 2 hodin. Po

provedené redukci se odstraní použitý katalyzátor z výše uvedené reakční směsi filtrací a takto získaný filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. K takto získanému zbytku se potom v dalším postupu přidá ethylester kyseliny octové, a hodnota pH se potom upraví na 7,5 za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem se vytvoří nerozpustná látka, která se oddělí odfiltrováním, vodný roztok se separuje, promyje se ethylesterem kyseliny octové, hodnota pH se upraví na 5,5, a potom se tento roztok zpracuje aktivním uhlím. Po provedení tohoto kroku se vodný roztok upraví na hodnotu pH 3,2, čímž se vysráží hmota, která se oddělí filtrací a potom se usuší, přičemž tímto konečným produktem podle tohoto provedení vynálezu je kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,6 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3500, 3300, 3200, 1785,
1625, 1600 cm^{-1}

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

1,20 (3H, t, J = 7 Hz),
3,57 (2H, m),
4,08 (2H, q, J = 7 Hz),
5,08 (1H, d, J = 5 Hz),
5,83 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),
6,47 (1H, m),
6,73 (1H, s),
7,20 (2H, m),
9,58 (1H, d, J = 8 Hz).

Příklad 9

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok sloučeniny, získané shora uvedeným způsobem, v množství 1 g v methanolu o objemu 15 ml, tetrahydrofuranu o objemu 5 ml a v koncentrované kyselině chlorovodíkové v množství 0,72 g, míchá při teplotě okolí po dobu jedné hodiny. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá diethylether v množství 100 ml a potom se provede tritace. Tímto způsobem se vyloučí z roztoku krystalky, které se oddělí filtrací a konečným takto získaným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát ve formě hydrochloridu a ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 0,65 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3180, 1780, 1680, 1670, 1640 cm^{-1}

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

3,2 — 4,0 (2H, m),
3,97 (3H, s),
5,27 (1H, d, J = 4 Hz),
5,41 (2H, s),
5,60 (1H, dd, J = 4 Hz, 8 Hz),
7,10 (1H, s),
7,66 (2H, d, J = 9 Hz),
8,25 (2H, d, J = 9 Hz),
9,73 (1H, d, J = 8 Hz).

Příklad 10

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se suspenze paládia na aktivním uhlí v množství 0,8 g ve vodě v množství 5 ml, přidá do směsi 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru v množství 2,0 g, kyseliny octové v množství 0,6 ml a tetrahydrofuranu v množství 60 ml a takto získaná suspenze se potom podrobí katalytické redukci, která se provede za obvyklého tlaku a při teplotě okolí po dobu 3 hodin. Po provedení redukce se katalyzátor odstraní odfiltrováním a získaný filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá zbytek, ke kterému se potom přidá ethylester kyseliny octové v množství 50 ml, hodnota pH takto získaného roztoku se upraví na 7,4 za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, čímž se vytvoří nerozpustný podíl, který se oddělí odfiltrováním. V dalším postupu podle uvedeného vynálezu se upraví hodnota pH na 6,0 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové, přičemž potom se odstraní organické rozpouštědlo za použití sníženého tlaku. Takto získaný vodný roztok se potom podrobí zpracování v chromatografické koloně, která je naplněna makroporézním materiálem „Diaion HP-20“ (obchodní označení výrobku firmy Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), v množství 30 ml. Potom se kolona promyje vodou a eluuje se 5% vodným roztokem isopropylalkoholu. Získaný eluát se lyofilizuje, přičemž takto získaným konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylát sodný ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,3 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3350, 3200, 1770, 1675, 1620 cm^{-1}

N. M. R. δ_{ppm} (D_2O):

1,33 (3H, t, J = 7 Hz),
3,76 (2H, q, J = 18 Hz, 30 Hz),
4,30 (2H, q, J = 7 Hz),
5,33 (1H, d, J = 5 Hz),
5,83 (1H, d, J = 5 Hz),
7,06 (1H, s).

Příklad 11

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina octová v množství 1 ml, a suspenze 10% paládia na uhlí v množství 2,0 g ve vodě o objemu 8 ml, přidá do roztoku 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru v množství 5,0 g v tetrahydrofuranu v množství 150 ml, a takto získaná suspenze se podrobí katalytické redukci, přičemž tato redukce se provede při teplotě okolí a za obvyklého tlaku. Po provedené redukci se katalyzátor odstraní filtrací a získaný filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. K takto získanému zbytku se přidá ethylester kyseliny octové v množství 80 ml, a potom se hodnota pH upraví na 7,5 za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem se vytvoří organická vrstva, která se oddělí a potom se podrobí extrakci za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po této extrakci se získá extrakt, který se spojí s vodnou vrstvou, získanou shora uvedeným způsobem, potom se hodnota pH tohoto roztoku upraví na 3,0 za pomoci koncentrované kyseliny chlorovodíkové a potom se provede extrakce tetrahydrofuranem. Takto získaný extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, potom se suší pomocí síranu hořečnatého a nakonec se zkoncentruje za sníženého tlaku.

Tímto shora uvedeným postupem se vysráží krystalky, které se oddělí odfiltrováním a potom se usuší, přičemž takto získaným konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 0,8 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3320, 1780, 1670, 1635 cm^{-1}

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

1,20 (6H, d, $J = 6 \text{ Hz}$),
3,55 (2H, m),
4,30 (1H, q, $J = 6 \text{ Hz}$),
5,08 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$),
5,82 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$),
6,45 (1H, m),
6,68 (1H, m),
7,10 (2H, m),
10,08 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

Příklad 12

Podle tohoto provedení se 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 5,0 g, zpraco-

vává podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 11, přičemž tímto shora uvedeným postupem se získá kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a výtěžek tohoto produktu je 0,9 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3250, 1770, 1650, 1660, 1620 cm^{-1}

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

0,93 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$),
1,67 (2H, sextet, $J = 7 \text{ Hz}$),
3,60 (2H, m),
4,03 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$),
5,13 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$),
5,83 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$),
6,48 (2H, t, $J = 4 \text{ Hz}$),
6,70 (1H, s),
7,18 (2H, m),
9,53 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

Příklad 13

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 34,5 g, dále tetrahydrofuran v množství 345 ml, 10% paládium nanesené na uhlí, v množství 14 g, methanol v množství 140 ml, kyselina octová v množství 2,5 ml a voda v množství 50 ml, podrobí katalytické redukci, přičemž tato redukce se provede za obvyklého tlaku a při teplotě okolí, celkem po dobu 3 hodin. Tímto způsobem získaná výsledná směs se zfiltruje, a potom se promyje tetrahydrofuranem. Takto získaný filtrát se zkoncentruje za použití vakua a získaný zbytek se rozpustí ve směsi ethylesteru kyseliny octové a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem se vytvoří nerozpustný podíl, který se oddělí filtrací. Potom se ethylacetátová vrstva oddělí a podrobí se extrakci za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, přičemž vodná vrstva a vodný extrakt se spojí. V dalším postupu se vodný roztok promyje ethylesterem kyseliny octové a potom diethyletherem, načež se získaný roztok upraví na hodnotu pH 2,0 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom se tento roztok míchá po dobu 30 minut. Takto získaná vysrážená hmota se oddělí filtrací, potom se promyje vodou a nakonec se usuší za pomoci síranu hořečnatého, přičemž tímto způsobem se získá konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 18,3 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3330, 3040, 1780, 1725, 1695,
1655 cm^{-1}

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):
0,90 (3H, t, $J = 7$ Hz),
1,1 — 1,9 (4H, m),
3,58 (2H, d, $J = 5$ Hz),
4,12 (2H, t, $J = 7$ Hz),
5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,86 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 8 Hz),
6,46 (1H, t, $J = 4$ Hz),
7,40 (1H, s),
8,50 (1H, s),
9,63 (1H, d, $J = 8$ Hz),
12,57 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru v množství 12,7 g, dále koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 9,6 ml, methanolu v množství 9,5 ml a tetrahydrofuranu v množství 9,5 ml, míchá při teplotě okolí po dobu 3 hodin. Takto získaný výsledný roztok se potom zkoncentruje za použití vakua, přičemž získaný zbytek se suspenduje ve vodě. Hodnota pH suspenze se potom upraví na 3,5 za pomoci hydrogenuhlčitanu sodného a za chlazení na ledové lázni, a potom se provádí míchání při téže teplotě po dobu 30 minut. Tímto postupem se vysráží nerozpustný podíl, který se oddělí filtrací a usuší se pomocí síranu hořečnatého, přičemž vznikne prášek v množství 10 g. Takto získaný prášek se suspenduje ve vodě v množství 300 ml a potom se hodnota pH upraví na 7,0 za pomoci hydrogenuhlčitanu sodného. Hodnota pH takto získaného roztoku se potom upraví na 6,0 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom se podrobí zpracování v chromatografické koloně, která je naplněna materiálem „Diaion HP-20“, což je obchodní označení výrobku firmy Mitsubishi Chemical Industries Ltd., v množství 300 ml, a jako elučního činidla se použije 10% roztok isopropylalkoholu ve vodě. Získaný eluát se upraví na hodnotu pH 3,5 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové za současného chlazení na ledové lázni, přičemž se získá vysrážený podíl, který se potom oddělí filtrací, promyje se vodou a usuší se za vzniku konečného produktu, kterým je podle tohoto provedení kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 7,2 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3320, 1775, 1660 cm^{-1}

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):
0,88 (3H, t, $J = 7$ Hz),

1,1 — 1,9 (4H, m),
3,58 (2H, pásmo s),
4,05 (2H, t, $J = 7$ Hz),
5,08 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,80 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 8 Hz),
6,44 (1H, pásmo s),
7,18 (2H, s),
9,51 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 14

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát v podobě syn isomeru v množství 14,2 g, dále 10% paládium nanesené na uhlí v množství 5,7 gramů, methanol v množství 57 mililitrů, tetrahydrofuran v množství 142 ml, kyselina octová v množství 1 ml a voda v množství 10 ml, se zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 13-(1), přičemž podle tohoto provedení postupu podle vynálezu se připraví kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová v podobě syn isomeru a ve výtěžku 4,24 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3260, 1790, 1725, 1670 cm^{-1}

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):
0,92 (6H, d, $J = 6$ Hz),
1,6 — 2,3 (1H, m),
3,61 (2H, d, $J = 4$ Hz),
3,91 (2H, d, $J = 6$ Hz),
5,14 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,88 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 8 Hz),
6,50 (1H, t, $J = 5$ Hz),
7,40 (1H, m),
8,56 (1H, s),
9,64 (1H, d, $J = 8$ Hz).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-iso-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 4,1 g, a dále koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 3,65 g a methanol v množství 61,5 ml zpracovávají podobným způsobem jako je to uvedeno v příkladu 13-(2), přičemž tímto způsobem se připraví kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-iso-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 2,4 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3330, 1780, 1665, 1630, 1545 cm^{-1} N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

0,89 (6H, d, $J = 7$ Hz),
 1,6 — 2,2 (1H, m),
 3,58 (2H, pásmo s),
 3,84 (2H, d, $J = 7$ Hz),
 5,10 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5,82 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz),
 6,46 (1H, pásmo s),
 6,68 (1H, s),
 7,20 (2H, s),
 9,53 (1H, d, $J = 9$ Hz).

Příklad 15

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 2,0 g, a dále 10% paládium naneseném na uhlí v množství 0,8 g, methanol v množství 8 ml, tetrahydrofuran v množství 20 ml, kyselina octová v množství 0,14 ml a voda v množství 1,4 ml, zpracovávají podobným postupem jako je uvedeno v příkladu 13-(1), přičemž podle uvedeného tohoto příkladu se připraví kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,77 g.

Charakteristika produktu:

I. R. ν_{max} (nujol):3275, 3070, 1780, 1675 cm^{-1} .N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

0,8—2,2 (10H, m),
 3,62 (2H, pásmo s),
 4,12 (1H, m),
 5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5,87 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz),
 6,47 (1H, pásmo s),
 7,37 (1H, s),
 8,50 (1H, s),
 9,58 (1H, d, $J = 9$ Hz),
 12,61 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 0,72 g, a dále methanol v množství 10,8 ml, a koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 0,61 g, zpracovávají podobným způsobem jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 13-(2), přičemž konečným produktem podle tohoto postupu provedení je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek činí 0,28 g.

Charakteristika produktu:

I. R. ν_{max} (nujol):3350, 1775, 1665, 1620, 1540 cm^{-1} .N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

0,8—2,2 (10H, m),
 3,60 (2H, pásmo s),
 4,04 (1H, m),
 5,09 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5,83 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz),
 6,45 (1H, t, $J = 4$ Hz),
 6,67 (1H, s),
 7,19 (2H, s),
 9,48 (1H, d, $J = 9$ Hz).

Příklad 16

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se suspenze 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě anti isomeru a v množství 4,2 g, dále 10% paládium naneseném na uhlí v množství 1,7 g, kyseliny octvé v množství 0,63 ml, vody v množství 6,3 ml, methanolu v množství 42 ml a tetrahydrofuranu v množství 84 ml, podrobí katalytické redukci ve vodíkové atmosféře, přičemž tato redukce se provede při teplotě okolí a po dobu 2 hodin. Po provedené redukci se katalyzátor odstraní od-filtrováním, získaný filtrát se zkoncentruje na objem asi 15 ml za použití sníženého tlaku. K takto získanému koncentrovanému roztoku se potom přidá voda v množství 30 ml a ethylester kyseliny octvé v množství 50 ml, a hodnota pH takto získaného roztoku se potom upraví na hodnotu 8,0 za pomoci hydrogenuhlčitanu sodného, přičemž se provádí míchání. Tímto postupem se vytvoří nerozpustný podíl, který se odstraní filtrací, a vzniklá vodná vrstva se oddělí a promyje ethylesterem kyseliny octvé v množství 50 ml. Takto získaný roztok se potom zpracuje aktivním uhlím, a potom se hodnota pH upraví na 2,2 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové, přičemž se současně provádí chlazení na ledové lázni. Tímto způsobem se vytvoří sraženina, která se odstraní filtrací a potom se promyje vodou, přičemž tímto konečným produktem tohoto postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě anti isomeru, přičemž výtěžek činí 2,52 g.

Charakteristika produktu:

I. R. ν_{max} (nujol):3300 (pásmo), 1780, 1680, 1670, 1550 cm^{-1} .N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

3,63 (2H, pásmo s),
 4,08 (3H, s),
 5,15 (1H, d, $J = 5$ Hz),
 5,87 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 8 Hz),
 6,55 (1H, t, $J = 4$ Hz),
 8,09 (1H, s),

8,52 (1H, s),
9,46 (1H, d, J = 8 Hz).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se suspenze kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě anti isomeru a v množství 2,5 g, dále kyseliny chlorovodíkové koncentrované v množství 2,5 ml a methanolu v množství 38 ml, míchá při teplotě okolí po dobu dvou hodin. Potom se takto připravený roztok zpracovává aktivním uhlím a získaný zbytek se nechá vykrystalovat v diisopropyletheru v množství 100 ml a získaná vzniklá hmota se oddělí filtrací a potom se promyje diisopropyletherem v množství 30 ml, přičemž se tímto postupem v této fázi získá hydrochlorid kyseliny 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě anti isomeru a v množství 2,1 g. Takto získané krystalky se potom přidají do vody o objemu 20 ml a hodnota pH takto vzniklého roztoku se potom upraví na 6,0 hydrogenuhlíčitane sodným. Takto připravený roztok se potom podrobí zpracování v chromatografické koloně, která se naplní neionogenním adsorpčním, pryskyřicovým materiálem „Diaion HP-20“ [což je obchodní označení výrobku firmy Mitsubishi Chemical Industries Ltd.], v množství 75 ml, přičemž jako elučního činidla se použije 10% diisopropyletheru. Tímto způsobem se získá eluát, jehož hodnota pH se upraví na 3,5 za pomoci 10% kyseliny chlorovodíkové, a vysrážená hmota se potom oddělí filtrací a usuší se, přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě anti isomeru a ve výtěžku 0,7 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3400—3200 (pásmo), 1770, 1680, 1640, 1520 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

3,60 (2H, d, J = 5 Hz),
4,00 (3H, s),
5,10 (1H, d, J = 5 Hz),
5,82 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),
6,48 (1H, t, J = 4 Hz),
7,13 (2H, pásmo),
7,47 (1H, s),
9,42 (1H, d).

Příklad 17

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se suspenze 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 2,4 gramu, dále 10% paládía naneseném na

uhlí v množství 1,0 g, methanolu v množství 24 ml, vody v množství 3,6 ml, a tetrahydrofuranu v množství 48 ml, podrobí katalytické redukci, která se provede za obvyklého tlaku a při teplotě okolí. Po proběhnuté redukci se odstraní nerozpustný materiál filtrací a získaný filtrát se zkoncentruje za použití vakua. K takto získanému zbytku se potom přidá voda a methylester kyseliny octové, přičemž hodnota pH takto připraveného roztoku se upraví na 8 za pomoci nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Tímto způsobem vznikne nerozpustná látka, která se odstraní filtrací a rovněž vzniklá vodná vrstva se oddělí. K takto získanému roztoku se potom přidá ethylester kyseliny octové a hodnota pH tohoto roztoku se upraví na 2,0 za pomoci kyseliny chlorovodíkové a potom se provede extrakce ethylesterem kyseliny octové. Získaný ethylacetátový roztok a extrakt se spojí, potom se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a usuší se síranem hořečnatým. Takto získaný roztok se zkoncentruje za použití vakua a takto vzniklý zbytek se potom trituruje diethyletherem a pevná hmota se oddělí filtrací, přičemž konečným produktem takto získaným podle tohoto provedení je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,6 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3300—3150, 1780, 1720, 1685, 1650, 1540 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

0,93 (3H, t, J = 7 Hz),
1,72 (1H, m),
3,88 (2H, q, J = 18 Hz),
4,08 (2H, q, J = 7 Hz),
5,33 (1H, d, J = 5 Hz),
5,92 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),
7,43 (1H, s),
8,57 (1H, s),
9,73 (1H, d, J = 8 Hz).

2. Podle tohoto provedení se suspenze kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 1,5 g, dále koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 0,7 ml a methanolu v množství 30 ml, míchá při teplotě okolí po dobu 1,5 hodiny. Z takto získaného výsledného roztoku se potom odstraní methanol za použití vakua, přičemž se k takto vzniklému zbytku přidá voda v množství 30 ml. Potom se hodnota pH tohoto roztoku upraví na hodnotu 7,5 pomocí nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, čímž vznikne nerozpustný podíl, který se v další fázi odstraní filtrací. Hod-

nota pH takto získaného filtrátu se upraví na hodnotu 3 pomocí 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem se vytvoří sraženina, která se oddělí filtrací, potom se usuší kyslíčným fosforečným a získá se konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 0,6 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3300, 1780, 1670, 1630, 1530 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

0,92 {3H, t, J = 7 Hz},
1,67 {1H, m},
3,70 {2H, q, J = 18 Hz},
4,00 {2H, q, J = 7 Hz},
5,25 {1H, d, J = 5 Hz},
5,83 {1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz},
6,75 {1H, s},
9,63 {1H, d, J = 8 Hz}.

Příklad 18

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 8 g, a dále 10% paládium nanesené na uhlí v množství 3,6 g, methanol v množství 36 ml, tetrahydrofuran v množství 90 ml, kyselina octová v množství 0,63 g a voda v množství 6,3 ml, zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 13-(1), přičemž podle tohoto provedení postupu podle vynálezu se připraví kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru v množství 3,4 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3275, 3075, 1795, 1700, 1660, 1630 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

0,6—2,0 {9H, m},
3,60 {2H, d, J = 4 Hz},
4,12 {2H, t, J = 6 Hz},
5,14 {1H, d, J = 5 Hz},
5,87 {1H, dd, J = 5 Hz, 9 Hz},
6,49 {1H, t, J = 3 Hz},
7,40 {1H, s},
8,53 {1H, s},
9,64 {1H, d, J = 9 Hz},
12,68 {1H, s}.

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isome-

ru a v množství 3,3 g, a dále koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 2,80 g, tetrahydrofuran v množství 20 ml a methanol v množství 50 ml, zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 13-(2), přičemž podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je konečným produktem kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 2,3 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3300—1775, 1650, 1540 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

0,6—2,0 {9H, m},
3,56 {2H, d, J = 2 Hz},
4,03 {2H, t, J = 6 Hz},
5,08 {1H, d, J = 5 Hz},
5,81 {1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz},
6,46 {1H, t, J = 4 Hz},
6,69 {1H, s},
7,20 {2H, s},
9,15 {1H, d, J = 8 Hz}.

Příklad 19

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxykarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 2,52 g, a množství 1,3 g, ethanol v množství 13 ml, tetrahydrofuran v množství 25 ml, kyselina octová v množství 0,22 ml a voda v množství 2,2 ml, zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 13-(1), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle uvedeného vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxykarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,4 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3250, 3060, 1780, 1750, 1690, 1660 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

1,23 {3H, t, J = 7 Hz},
3,61 {2H, pásmo s},
4,15 {2H, q, J = 7 Hz},
4,73 {2H, s},
5,13 {1H, d, J = 5 Hz},
5,87 {1H, dd, J = 5 Hz, 9 Hz},
6,48 {1H, pásmo s},
7,43 {1H, s},
8,50 {1H, s},
9,62 {1H, d, J = 9 Hz},
12,58 {1H, s}.

2. Podle tohoto provedení se postupuje

tak, že se roztok kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxykarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 0,35 g, a dále koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 0,39 g, v ethanolu v množství 5,3 ml a tetrahydrofuranu v množství 8 ml, míchá při teplotě okolí po dobu 4,5 hodiny. Takto získaný výsledný roztok se potom zkoncentruje za použití vakua, a vzniklý zbytek se rozpustí ve vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a potom se zpracuje tento roztok aktivním uhlím a zfiltruje se. Takto získaný filtrát se upraví na hodnotu pH 3,5 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové za současného chlazení na ledové lázni. Tímto postupem se vytvoří sraženina, která se oddělí filtrací, potom se promyje vodou a usuší se, čímž vznikne konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ethoxykarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 0,1 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3250, 3050, 1775, 1720, 1660, 1630,
1550 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):
1,21 (3H, t, $J = 7$ Hz),
3,59 (2H, s),
4,14 (2H, q, $J = 7$ Hz),
4,66 (2H, s),
5,10 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,83 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 8 Hz),
6,47 (1H, pásmo s),
6,87 (1H, s),
7,23 (2H, s),
9,52 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 20

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se suspenze kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 1,5 g, dále koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 1,3 ml, tetrahydrofuranu v množství 10 ml a methanolu v množství 30 ml zpracovává podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 17-(2), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek je 1,1 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3450, 3300, 1780, 1660, 1625, 1590,
1550 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):
3,60 (2H, pásmo s),
4,70 (2H, q, $J = 8,5$ Hz),
5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,87 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 8 Hz),
6,52 (1H, t, $J = 4$ Hz),
6,87 (1H, s),
9,80 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 21

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 1,8 g, a dále koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 1,6 g, methanol v množství 27 ml a tetrahydrofuran v množství 40 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je uvedeno v případě postupu podle příkladu 13-(2), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 1,4 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3440, 3300, 3070, 1780, 1660, 1625,
1555 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):
3,60 (2H, s),
3,80 (2H, t, $J = 6$ Hz),
4,30 (2H, t, $J = 6$ Hz),
5,10 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,83 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz),
6,47 (1H, s),
6,78 (1H, s),
7,24 (2H, s),
9,58 (1H, d, $J = 9$ Hz).

Příklad 22

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-karboxymethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 1,35 g, a dále koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 3,926 g, methanol v množství 20 ml, a voda v množství 10 ml a tetrahydrofuran v množství 40 ml, míchá při teplotě 30 °C po dobu 6 hodin. Takto získaný výsledný roztok se zkoncentruje za použití vakua za účelem odstranění methanolu, a takto získaný vodný roztok se upraví na hodnotu pH 4,2 za pomoci 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. Takto získaný roztok se potom upraví na hodnotu pH 3,0 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem vznikne sraženina, která se oddělí filtrací a suší se, čímž se získá konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu kyselina 7-[2-(2-

-aminothiazol-4-yl]-2-karboxymethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,8 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3300 (pásmo), 3200 (pásmo), 1775, 1670, 1635 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

3,64 (2H, s),
4,64 (2H, s),
5,13 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,86 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 7 Hz),
6,49 (1H, t, $J = 4$ Hz),
6,82 (1H, s),
7,33 (2H, s),
9,57 (1H, d, $J = 9$ Hz).

Příklad 23

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se suspenze 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru v množství 1,8 g, a dále 10% paládium nanášené na uhlí v množství 0,9 g v methanolu v množství 20 ml a tetrahydrofuranu v množství 20 ml, zpracovává podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 17-(1), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 1,0 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3250, 1780, 1690, 1655, 1530 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

3,86 (2H, q, $J = 17$ Hz),
4,80 (2H, q, $J = 8,5$ Hz),
5,35 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,92 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 8 Hz),
7,53 (1H, s),
8,53 (1H, s),
9,93 (1H, d, $J = 8$ Hz),
12,70 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 0,7 g, a dále koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 0,43 ml a methanol v množství 16 ml zpracovávají podobným způsobem, jako to bylo uvedeno v případě postupu podle příkladu 17-(2), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-

-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,65 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3320, 3150, 1775, 1720, 1660, 1645, 1600, 1345 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

3,87 (2H, q, $J = 18$ Hz),
4,80 (2H, q, $J = 8,5$ Hz),
5,30 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,83 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 8 Hz),
7,05 (1H, s),
10,00 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 24

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 2,7 g, a dále 10% paládium nanášené na uhlí v množství 1,3 g, voda v množství 4 ml, kyselina octová v množství 0,4 ml, methanol v množství 27 ml a tetrahydrofuran v množství 54 ml zpracovává podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 17-(1), přičemž podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je konečným produktem kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,4 gramu a produkt je ve formě žlutého prášku.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3250, 2400—2600, 1780, 1700, 1690, 1650, 1610 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

0,90 (3H, m),
1,2—1,70 (4H, m),
3,88 (2H, AB-q, $J = 19$ Hz),
4,0—4,25 (2H, m),
5,32 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,90 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz),
7,42 (1H, s),
8,50 (1H, s),
9,73 (1H, d, $J = 8$ Hz),
12,60 (1H, s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 1,3 g, a dále koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 1,3 ml a methanolu v množství 20 ml zpracovává podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu

17-(2), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,2 g a produkt je ve formě světle žlutého prášku.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3300, 2500—2600, 1785, 1730, 1665, 1630 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

0,90 (3H, m),
1,2—1,75 (4H, m),
3,88 (2H, AB-q, $J = 19$ Hz),
5,17 (2H, m),
5,33 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,83 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 8 Hz),
6,93 (1H, s),
9,50 (2H, pásmo s),
9,85 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 25

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 1,7 g, a dále 10% paládium nanášené na uhlí v množství 1 g, voda v množství 3 ml, kyselina octová v množství 0,3 ml, methanol v množství 20 ml a tetrahydrofuran v množství 35 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 13-(1), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 1 g, přičemž tento produkt má podobu žlutého prášku.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3200—3250, 2600, 1775, 1700, 1690, 1650 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

1,0 (3H, m),
1,2—1,75 (4H, m),
3,67 (2H, pásmo s),
3,86 (3H, s),
4,0—4,3 (2H, m),
5,23 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,68 (1H, dd, $J = 4$ Hz, 8 Hz),
7,50 (1H, s),
8,58 (1H, s),
9,63 (1H, d, $J = 8$ Hz).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-

-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylové v podobě syn isomeru a v množství 0,9 g, dále koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 0,8 ml a methanolu v množství 13,5 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 13-(2), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,4 g, přičemž výsledný produkt je v podobě žlutavě bílého prášku.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3200—3300, 2600, 1770, 1705, 1670, 1620 cm^{-1} .

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

0,90 (3H, m),
1,2—1,65 (4H, m),
3,60 (2H, s),
3,96 (3H, s),
4,0—4,16 (2H, m),
5,12 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,55 (1H, d, d, $J = 4$ Hz, 8 Hz),
6,80 (1H, s),
7,2—7,6 (2H, pásmo s),
9,50 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 26

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok diazomethanu v diethyletheru přidá po malých částech k roztoku 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-bromacetyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu v množství 0,9 g v tetrahydrofuranu v množství 30 ml, přičemž se provádí chlazení ledem, dokud se reakce neukončí, a k takto získanému výslednému roztoku se potom přidá kyselina octová za účelem rozložení přebytečného diazomethanu. Takto získaný výsledný roztok se zkoncentruje za sníženého tlaku, přičemž se získá konečný produkt, ve formě pěny, přičemž tímto konečným produktem, získaným podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-bromacetyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,9 g.

Příklad 27

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 10% paládium nanášené na uhlí v množství 0,35 g přidá k roztoku 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 0,7 g v methanolu v množství 70 ml, a takto získaná směs se potom podrobí katalytické redukci, která se provede při teplotě okolí a za atmosférického tlaku po dobu 1,5 hodiny. Tímto způsobem se získá konečná směs, která

se zfiltruje a získaný filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá zbytek, který se přidá do vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a tímto postupem vznikne nerozpustný podíl, který se zfiltruje. Takto získaný filtrát se promyje ethylesterem kyseliny octové a methylenchloridem, potom se nechá probublat dusíkem a potom se lyofilizuje. Tímto způsobem se získá zbytek, který se rozpustí ve vodě o objemu 30 ml, a hodnota pH takto připraveného roztoku se upraví na 3,8 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tento roztok se potom zpracuje v chromatografické koloně, která se naplní makroporézním, neionogenním adsorpčním pryskyřicovým materiálem „Diaion HP-20“ (což je obchodní označení výrobku firmy Mitsubishi Chemical Industries, Ltd.) v množství 20 ml, potom se provede promytí vodou a potom se provede eluování pomocí 40% vodného roztoku acetonu. Ze získaného eluátu se odstraní aceton za sníženého tlaku a zbytek se lyofilizuje, čímž se získá konečný produkt, který je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 0,25 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3350 až 3200, 1770, 1670, 1630 cm^{-1} .

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

3,60 (2H, pásmo s),
5,10 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,83 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 8 Hz),
6,47 (1H, t, $J = 4$ Hz),
6,67 (1H, s),
9,47 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 28

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok diazomethanu v diethyletheru přidá po částech k roztoku 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 0,3 g v methanolu v množství 30 ml, dokud se reakce neukončí. Takto získaný výsledný roztok se potom zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se rozmělní s diethyletherem a vysrážený podíl se oddělí filtrací a usuší se, čímž se získá konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, a výtěžek tohoto produktu je 0,26 g. Tento produkt byl identifikován porovnáním se stejným vzorkem.

Příklad 29

Postupem obdobným postupu podle příkladu 28 se připraví následující sloučeniny podle vynálezu:

1. 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru,
2. 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru,
3. 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru.

Příklad 30

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se borohydrid sodný v množství 160 mg přidá k suspenzi 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 1 g v tetrahydrofuranu v množství 10 ml, kyselině octové v množství 3 ml a vodě v množství 1 ml, přičemž tento přídatek se provede při teplotě 0 °C během 10 minut. Takto získaným roztokem se potom míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od 0 do 3 °C po dobu 55 minut. K takto zpracovanému roztoku se potom přidá voda a tento roztok se potom podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové. Získaný extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, potom nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nakonec nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, a potom se provede sušení za pomoci síranu hořečnatého. Takto získaný roztok se potom zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se rozmělní s diethyletherem, a takto se získá konečný produkt tohoto provedení podle vynálezu, kterým je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxycefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 0,77 g. Teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 172 do 175 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3250, 1775, 1745, 1660 cm^{-1} .

N. M. R. δ_{ppm} (DMSO- d_6):

2,76 (1H, dd, $J = 14$ Hz, 3 Hz),
3,17 (1H, dd, $J = 14$ Hz, 13 Hz),
3,92 (3H, s),
4,03 (1H, m),

4,72 (1H, d, J = 6 Hz),
 5,24 (1H, d, J = 4 Hz),
 5,37 (2H, s),
 5,56 (1H, dd, J = 9 Hz, 4 Hz),
 6,07 (1H, d, J = 4 Hz),
 7,44 (1H, s),
 7,72 (2H, d, J = 8 Hz),
 8,27 (2H, d, J = 8 Hz),
 8,54 (1H, s),
 9,67 (1H, d, J = 9 Hz).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se mesylchlorid v množství 0,406 g přidává po kapkách k míchané směsi 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxycefam-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 1 g, a dále N,N-dimethylformamidu v množství 10 ml a uhličitanu draselného v množství 0,732 g, přičemž tento přídavek se provede při teplotě pohybující se v rozmezí od 0 do 5 °C během 2 minut, a takto získaný roztok se míchá při teplotě okolí po dobu 2,5 hodin. K takto získanému roztoku se potom přidá ethylester kyseliny octové a voda a takto získaný roztok se potom podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové. Zbylý vodný roztok se potom opět podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové. Takto získaný ethylacetátový extrakt ve formě roztoku se potom promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, potom se provede sušení za pomoci síranu hořečnatého a nakonec se roztok zkoncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá zbytek, který se podrobí zpracovávání v chromatografické koloně, která se neplní silikagelem v množství 30 g a jako elučního činidla se použije směsi chloroformu a ethylesteru kyseliny octové. Takto získaný eluát se zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, a výtěžek tohoto produktu činí 0,12 g. Teplota tání tohoto produktu je 224 °C (za rozkladu).

Příklad 31

Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se oxychlorid fosforečný v množství 704 mg přidá po kapkách k roztoku N,N-dimethylformamidu v množství 336 mg v ethylesteru kyseliny octové v množství 8 ml, přičemž se tento přídavek provede při teplotě ležící pod 5 °C a tento roztok se potom míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu 30 minut. K takto získanému roztoku se potom přidá kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 1 g, a potom se tímto roztokem míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od 5 do 10 °C po dobu jedné hodiny. Takto připravený roztok se potom

přidá po kapkách k roztoku kyseliny 7-amino-3-hydroxycefam-4-karboxylové v množství 872 g a trimethylsilylacetamidu v množství 1,05 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 20 ml, přičemž tento přídavek se provede při teplotě -20 °C během 5 minut, a tímto roztokem se potom míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od -20 do -25 °C po dobu jedné hodiny. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 50 ml a hodnota pH tohoto roztoku se potom upraví na 7,0 za pomoci hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem se vytvoří vodná vrstva, která se oddělí, a ethylacetátová vrstva se potom podrobí extrakci vodou v množství 10 ml. Takto získané vodné extrakty se potom spojí, hodnota pH se upraví na 6 a potom se provede adsorbování na makroporézním neionogenním adsorpčním materiálu, kterým je pryskyřice „Diaion HP-20“ v množství 50 ml (což je obchodní označení výrobku firmy Mitsubishi Chemical Industries Ltd.). Chromatografická kolona se potom promyje vodou v množství 50 ml a eluuje se 30% vodným roztokem isopropylalkoholu. Takto získaný eluát, obsahující předmětnou sloučeninu podle vynálezu, se upraví na hodnotu pH 6,5 a potom se provede zkoncentrování za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se lyofilizuje, čímž vznikne konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle uvedeného vynálezu 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxycefam-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,1 g.

Charakteristika produktu:

N. M. R. δ (D₂O, ppm):

2,72—3,18 (2H, m),
 4,02 (3H, s),
 4,02—4,28 (1H, m),
 4,54 (1H, d, J = 4 Hz),
 5,28 (1H, d, J = 4 Hz),
 5,53 (1H, d, J = 4 Hz),
 7,50 (1H, s),
 8,53 (1H, s).

Příklad 32

Fermentace:

Inokulační prostředí:

triptikázo-sójové méidum (BBL).

Kultivační prostředí:

glycerin	3 g
pepton	1 g
kukuřičný extrakt	1 g
suché kvasnice	2 g
uhličitan sodný	0,1 g
KH ₂ PO ₄ · 12 H ₂ O	2,15 g

[Výše uvedené složky byly rozpuštěny ve

vodě, přičemž celkový objem byl upraven na 100 ml, a hodnota pH tohoto média byla upravena na 7,2.]

Kultivační prostředí bylo umístěno v množství 100 ml do Sakaguchi-nádoby o objemu 500 ml a sterilizováno při teplotě 120 °C po dobu 20 minut. Do tohoto výše uvedeného média bylo potom inokulováno kultivační médium o objemu 1 ml každého z mikroorganismů, které budou uvedeny níže, které byly pěstovány při teplotě 30 °C po dobu 18 hodin v inokulačním prostředí a potom bylo provedeno protřepání kultury při teplotě 30 °C po dobu 48 hodin.

Reakce:

Do výše uvedeného kultivačního prostředí o objemu 1 ml se potom přidá substrát o hmotnosti 0,1 g, jehož charakteristika bude uvedena dále, suspendovaný v 0,1 M fosfátovém tlumiči o hodnotě pH 7,2 a o objemu 1 ml, a potom se směs protřepává při teplotě 30 °C po dobu 48 hodin.

Identifikace a zkouška:

Po proběhnuté reakci, za účelem identifikace vzniklého produktu v reakční směsi, který vznikl výše uvedeným postupem, byla tato směs podrobena chromatografování v Eastmanově chromatogramu 6065 na bázi celulózy, přičemž tento postup se provede při teplotě okolí. Jako vyvolávacího činidla bylo v tomto případě použito:

- Horní vrstvy směsi n-butanolu, ethanolu a vody v poměru 4 : 1 : 5 (obj.), a
- směsi n-propanolu a vody v objemovém poměru 7 : 3.

Hodnota R_f byla stanovena indexem antimikrobiální aktivity vůči senzitivním druhům *Escherichia coli* ES 111, a jako výsledek byla pozorována pouze jedna skvrna, ukazující Produkt I a II, na Eastmanově chromatogramu 6065 na bázi celulózy, aniž byla pozorována jakákoliv skvrna Substrátu I a II. Hodnoty R_f jsou uvedeny v následující tabulce.

TABULKA

	Vyvolávací činidlo	
	A	B
Reakční směs (Produkt I)	0,85	0,90
Kontrolní vzorek (Substrát I)	0,39	0,60
Reakční směs (Produkt II)	0,90	0,92
Kontrolní vzorek (Substrát II)	0,36	0,54

Poznámka:

Substrát I:

4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru,

Produkt I:

kyselina 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-karboxylová ve formě syn isomeru,

Substrát II:

4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru.

Produkt II:

kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru.

Produkt vzniklý ve výše uvedené směsi, který se vytvoří po provedení shora uvedeného postupu, byl zjištěn metodou s papírovou kotoučovou deskou, přičemž bylo současně využito senzitivních druhů mikroorganismů *Escherichia coli* ES 111, které byly pěstovány při teplotě 37 °C po dobu 16 hodin, přičemž byl zjištěn výtěžek postupu podle tohoto provedení. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

TABULKA

Mikroorganismy použité pro enzymatickou hydrolýzu

Bacillus subtilis IAM 1069
 Bacillus sphaericus IAM 1286
 Bacillus subtilis IAM 1107
 Bacillus subtilis IAM 1214
 Corynebacterium equi IAM 1038
 Micrococcus varians IAM 1314
 Flavobacterium rigens IAM 1238
 Salmonella typhimurium IAM 1406
 Staphylococcus epidermidis IAM 1296
 Microbacterium flavum IAM 1642

Produkt I

Výtěžek (%)

Produkt II

75	60
75	20
75	95
85	20
95	95
70	20
85	90
90	20
90	95
90	95

V následujícím textu jsou uvedeny příklady farmaceutických směsí, připravené postupem podle uvedeného vynálezu, které obsahují kyselinu 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou ve formě syn isomeru (sloučenina A) jako aktivní složku.

Příklad 33

Lyofilizační přípravek pro injekce

Podle tohoto provedení se sodná sůl sloučeniny A (účinnost 20 g), rozpustí ve vodě v množství 200 ml a tento roztok v množství 5 ml se naplní do 10 mililitrových zkumavek. Tyto zkumavky se nechají zmraznout a potom se provede sušení ve vakuu (lyofilizace).

Příklad 34

Suspenze pro injekce:

Sloučenina A	25 g
methylcelulóza	0,5 g
4-oxobenzoát methylnatý	0,1 g
Polysolvate 80	0,1 g
Lidocain hydrochlorid	0,5 g

Pro tyto injekce se doplní celkový objem vodou na 100 ml.

Tato vodná suspenze je vhodná pro intramuskulární injekce.

Příklad 35

Tablety pro orální použití

Sloučenina A	500 mg
laktóza	375,5 mg
hydroxypropylcelulóza	2 mg
stearát hořečnatý	22,5 mg

Tato směs je vhodná pro přípravu tablet pro orální použití při ošetřování infekčních onemocnění způsobených patogenními bakteriemi.

Příklad 36

Kapsle pro orální použití

Sloučenina A	500 mg
stearát hořečnatý	10 mg

Tato směs je vhodná pro přípravu kapek pro orální použití v případě ošetřování infekčních onemocnění způsobených patogenními bakteriemi.

Příklad 37

1. Podle tohoto provedení se směs 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 5,6 g, a dále kyseliny octové v množství 0,4 ml, 10% paládia naneseném na uhlí v množství 2,24 g, vody v množství 4 ml, methanolu v množství 23 ml, a tetrahydrofuranu v množství 56 mililitrů, se zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 17-(1), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle uvedeného vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a výtěžek tohoto produktu je 2,5 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):3225, 1785, 1690, 1650 cm^{-1} N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

0,6 — 2,0 (11H, m),
 3,86 (2H, q, $J = 18 \text{ Hz}$),
 4,13 (2H, t, $J = 6 \text{ Hz}$),
 5,30 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$),
 5,88 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$),
 7,41 (1H, s),
 8,54 (1H, s),
 9,70 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),
 12,68 (1H, s).

2. Podle tohoto provedení se směs kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 2,4 g, a dále koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 1,84 g, methanolu v množství 36 ml a tetrahydrofuranu v množství 30 ml, míchá při teplotě 30 °C po dobu 2 hodin. Takto získaný výsledný roztok se zkoncentruje za použití vakuu. Tímto způsobem se získá zbytek, ke kterému se přidá voda v množství 60 ml a následkem tohoto opatření se vysráží pevný podíl, který se oddělí filtrací, promyje se vodou a usuší se za pomoci kysličníku fosforečného, čímž se získá konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle uvedeného vynálezu kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek je 1,86 gramu.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3300, 1780, 1665, 1535 cm^{-1}

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):
0,6 — 2,0 (1H, m),
3,84 (2H, q, $J = 18$ Hz),
4,08 (2H, t, $J = 7$ Hz),
5,28 (1H, d, $J = 5$ Hz),
5,82 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 8 Hz),
6,77 (1H, s),
9,66 (1H, d, $J = 8$ Hz),
6,0 — 8,0 (2H, pásmo s).

Příklad 38

Podle tohoto provedení se směs kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 0,9 g, a dále koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 0,9 ml a methanolu v množství 13,5 ml, míchá při teplotě okolí po dobu 4 hodin. Potom se výsledný roztok zkoncentruje za použití vakuu při teplotě 35 °C, čímž se získá zbytek, který se rozpustí ve vodě a promyje se ethylesterem kyseliny octové. Hodnota pH tohoto vodného roztoku se potom upraví na 7,0 za pomoci hydrogenuhličitanu sodného a potom se promyje tento roztok ethylesterem kyseliny octové a diethyletherem. Tímto způsobem se vytvoří roztok, z něhož se v další fázi odstraní rozpouštědlo probubláváním dusíkem, a vzniklý roztok se upraví na hodnotu pH 3,0 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom se provádí míchání za současného chlazení na ledové lázni. Tímto shora uvedeným postupem se vysráží pevný podíl, který se oddělí filtrací, potom se promyje vodou a usuší se, čímž vznikne konečný produkt, kterým je v tomto provedení postupu podle vynálezu

kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 0,25 gramu a produkt má formu bělavě žlutého prášku.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3300, 2500 — 2600, 2120, 1775,
1710, 1670, 1620 cm^{-1}

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):
3,52 (1H, m),
3,82 (3H, s),
4,77 (2H, d, $J = 2$ Hz),
5,17 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,58 (1H, dd, $J = 4$ Hz, 8 Hz),
6,93 (1H, s),
7,1 — 7,3 (2H, pásmo s),
9,67 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 39

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 1,4 g, a dále koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 1,4 ml a methanolu v množství 20 ml, zpracovává podobným způsobem, jako to bylo uvedeno v případě postupu podle příkladu 37-(1), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 0,7 gramu a produkt má podobu žlutavě bílého prášku.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):
3350, 2500 — 2600, 2130, 1775,
1710, 1670, 1630 cm^{-1}

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):
4,38 (1H, m),
4,48 (2H, AB-q, $J = 19$ Hz),
4,72 (2H, d, $J = 2$ Hz),
5,28 (1H, d, $J = 4$ Hz),
5,80 (1H, dd, $J = 4$ Hz, 8 Hz),
6,78 (1H, s),
9,73 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Příklad 40

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 5,0 g, a dále 10% paládium nanesené na uhlí v množství 3,0 gramu, methanol v množství 100 ml, voda v množství

10 ml a tetrahydrofuran v množství 150 ml, zpracovávají podobným způsobem, jako to bylo uvedeno v případě postupu podle příkladu 27, přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle uvedeného vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, a výtěžek takto získaného produktu je 1,28 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3330, 1775, 1675, 1630 cm^{-1}

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

3,72 (2H, m),

5,24 (1H, d, $J = 5$ Hz),

5,80 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 8,2 Hz),

6,66 (1H, s),

9,50 (1H, d).

Příklad 41

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-4-n-oktyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v

množství 8,0 g, a dále koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 6,23 g, tetrahydrofuran v množství 15 ml a methanol v množství 120 ml, zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 17-(2), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-oktyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, a výtěžek tohoto produktu je 6,95 g.

Charakteristika produktu:

I. R. $\nu_{\max}$ (nujol):

3320 (pásmo s), 1785, 1660,

1630, 1535 cm^{-1}

N. M. R. δ (DMSO- d_6 , ppm):

0,6 — 2,0 (15H, m),

3,62 (2H, pásmo s),

4,07 (2H, t, $J = 6$ Hz),

5,12 (1H, d, $J = 5$ Hz),

5,83 (1H, dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz),

6,48 (1H, s),

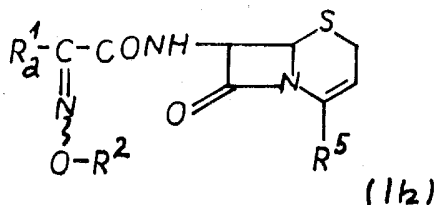
6,72 (1H, s),

7,22 (2H, s),

9,53 (1H, d, $J = 9$ Hz).

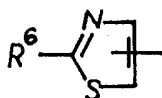
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 7-substituovaných-3-cefem-4-karboxylových kyselin obecného vzorce 1h



ve kterém znamená

R_a^1 thiadiazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu obecného vzorce



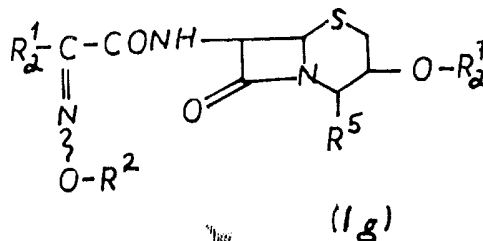
ve kterém je

R^6 aminoskupina, trihalogen(C_2-C_6)alkanamidová skupina nebo alkanamidová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R^2 je atom vodíku; alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, která může být substituována halogenem, karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové části; dále cykloalkylová skupina obsa-

hující 5 až 7 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, a

R^5 je karboxyskupina nebo farmaceuticky přijatelná esterová skupina, s výhodou (C_1-C_6)alkanoyloxy(C_1-C_6)alkoxykarbonylová skupina nebo nitrofenyl(C_1-C_6)alkoxykarbonylová skupina, a farmaceuticky přijatelných solí této sloučeniny, vyznačující se tím, že se zpracovává sloučenina obecného vzorce 1g



ve kterém mají substituenty

R_a^1 , R^2 a R^5 již shora uvedený význam, a R_a^7 je acylová skupina, s výhodou (C_1-C_6)alkansulfonylová skupina nebo alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo sůl této sloučeniny s anorganickou nebo organickou bazickou sloučeninou, přičemž potom popřípadě následuje reakce výsledné sloučeniny, ve které je substituentem R^2 atom vodíku, s etherifikačním

činidlem, za vzniku výsledné sloučeniny, ve které je substituentem R^2 alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, která může být substituována halogenem, karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, dále cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nebo alkinyllová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nebo se výsledná sloučenina, ve které je substituentem R^6 trihalogen(C_2-C_6)alkanamidová skupina nebo (C_1-C_6)-alkanamidová skupina, podrobí eliminační reakci, za vzniku výsledné sloučeniny, ve které je substituentem R^6 aminoskupina, nebo výsledná sloučenina, ve které je substituentem R^5 karboxyskupina, nebo reaktivní derivát této sloučeniny reaguje s činidlem schopným tvořit farmaceuticky přijatelný ester, s výhodou (C_1-C_6)alkanoyloxy(C_1-C_6)alkanoyloxy(C_1-C_6)alkoxykarbonylovou skupinu nebo nitrofenyl(C_1-C_6)alkoxykarbonylovou skupinu, za vzniku výsledné sloučeniny, ve které je substituentem R^5 (C_1-C_6)alkanoyloxy(C_1-C_6)alkoxykarbonylová skupina nebo nitrofenyl(C_1-C_6)alkoxykarbonylová skupina, nebo se převede ester výsledné sloučeniny, ve které je substituentem R^5 farmaceuticky přijatelná esterová skupina, s výhodou (C_1-C_6)alkanoyloxy(C_1-C_6)alkoxykarbonylová skupina nebo nitrofenyl(C_1-C_6)alkoxykarbonylová skupina, na karboxyskupinu, za vzniku výsledné sloučeniny, ve které je substituentem R^5 karboxyskupina.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se zpracovává sloučenina obecného vzorce Ig, ve které znamená

R^2 atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, karboxy(C_1-C_6)alkylovou skupinu nebo (C_1-C_6)alkoxykarbonyl(C_1-C_6)alkylovou skupinu,

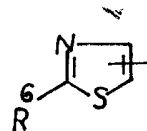
R^6 je aminoskupina, trihalogen(C_2-C_6)alkanamidová skupina nebo (C_1-C_6)alkanamidová skupina, a

R_a^1 , R^5 a R_a^7 jsou substituenty se stejným

významem jako v bodě 1 nebo sůl této sloučeniny, s organickou nebo anorganickou bazickou sloučeninou.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se zpracovává sloučenina obecného vzorce Ig, ve které znamená

R_a^1 thiazolylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém R^6 je aminoskupina, trihalogen(C_2-C_6)alkanamidová skupina nebo (C_1-C_6)alkanamidová skupina,

R^2 je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R^5 je karboxyskupina nebo nitrofenyl(C_1-C_6)alkoxykarbonylová skupina, a

R_a^7 je (C_1-C_6)alkansulfonylová skupina, nebo sůl této sloučeniny s organickou nebo anorganickou bazickou sloučeninou.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se zpracovává sloučenina obecného vzorce Ig, ve kterém znamená

R^2 cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku nebo alkinyllovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, a substituenty

R_a^1 , R^5 , R^6 a R_a^7 mají stejný význam jako v bodě 1, nebo sůl této sloučeniny s organickou nebo anorganickou bazickou sloučeninou.

5. Způsob přípravy 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve formě syn isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, vyznačující se tím, že se zpracovává 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-acyl-oxy-cefam-4-karboxylová kyselina, kde acylem je účelně (C_1-C_6)alkansulfonyl nebo (C_1-C_6)alkanoyl, nebo sůl této sloučeniny s organickou nebo anorganickou bazickou sloučeninou.