



**ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY**

(22) Přihlášeno 17 01 78

(21) (PV 8042-78)

(32) (31) (33) Právo prednosti od 11 02 77
(20173 A/77) Itálie

(40) Zveřejněno **31 10 79**

(45) Vydáno 15 07 83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 501/60

C 07 D 501/04 //

A 61 K 31/545

(72)
Autor vynálezu

NANNINI GIULIANO, PERRONE ETTORE, BRESSO,
SEVERINO DINO, VEDASCO DI STRESA, MEINARDI GIUSEPPE,
MONTI GISELLA, BIANCHI ALBERTA, FORGIONE ANGELO, MILÁN
e CONFALONIERI CARLO, CUSANO MILANINO (Italie)

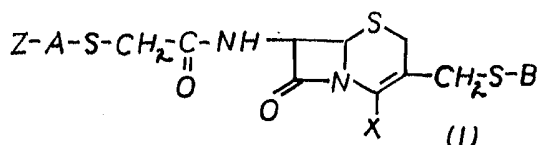
(73)
Majitel patentu

FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MILÁN (Italie)

[54] Způsob výroby heteromonocyklických a heterobicyklických derivátů nenasyčené kyseliny 7-acylamido-3-cefem-4-karboxylové

Vynález se týká způsobu výroby heteromonocyklických a heterocyklických derivátů nenasycené kyseliny 7-acylamido-3-cefem-4-karboxylové.

Sloučeniny podle vynálezu mají obecný vzorec I



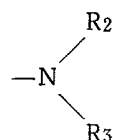
ve kterém

Z znamená kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu nebo —COOR , kde R značí vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

A znamená přímý nebo rozvětvený nenasycený alifatický uhlovodíkový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku, který je popřípadě substituován jedním nebo několika substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující

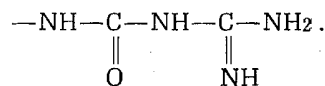
- a) hydroxyskupinu,
- b) halogen,
- c) kyanoskupinu,
- d) $-\text{COOR}$, kde R má shora uvedený význam,
- e) $-\text{COR}$, kde R má shora uvedený význam.

f) R_1-SO_2- , kde R_1 znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

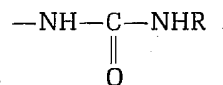


kde každý ze zbytků R₂ a R₃, které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R₂ a R₃ tvoří spolu s atomem dusíku heteromonocyklický nasycený nebo nenasyčený kruh o pěti nebo šesti atomech, který popřípadě obsahuje dusík, síru a kyslík,

h)

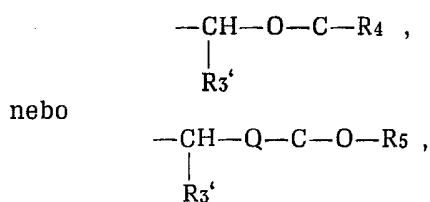


i)

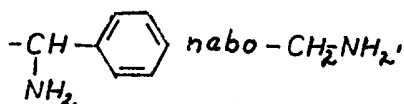
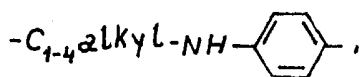
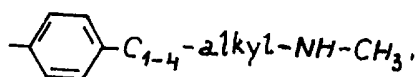


kde R má shora uvedený význam,

X znamená volnou karboxylovou skupinu nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu obecného vzorce $-\text{COOM}$, v němž M je zbytek



v nichž R_{3'} značí atom vodíku nebo C₁₋₆alkyl, Q je atom kyslíku nebo skupina —NH, R₄ je C₁₋₆alkyl, popřípadě substituovaný alespoň jednou aminoskupinou, která je popřípadě substituována, nebo aralkyl, například benzyl, substituovaný alespoň jednou aminoskupinou, která je popřípadě substituovaná, například R₄ značí —C₁₋₄alkyl—NH—CH₃,



R₅ značí C₁₋₆alkyl, fenyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl, pyridyl, indanyl nebo benzyl,

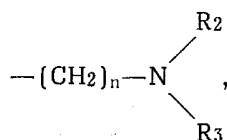
B znamená 1. tetrazolylový zbytek, který je substituován

a') alkylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku,

b') alkenylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku, skupinou

c') —CH₂CN,

d')



kde n představuje nulu nebo celé číslo od 1 do 3 a R₂ a R₃ mají shora uvedený význam,

e') —(CH₂)_n—COOR, kde n a R mají shora uvedený význam,

f') —CH=CH—COOR, kde R má shora uvedený význam,

g') —(CH₂)_n—CO—NH₂, kde n má shora uvedený význam,

h') —CH₂—CH=NO—CH₂—COOR, kde R má shora uvedený význam,

i') —CH=CH—CONH₂,

l') —(CH₂)_n—SO₃H, kde n má shora uvedený význam,

m') —CH=CH—SO₃H,

2. thiadiazolylový zbytek, který je substituován

a") alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy

uhlíku,

b") kyanoskupinou,

c") hydroxyskupinou,

d") alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

e") —CH₂CN,

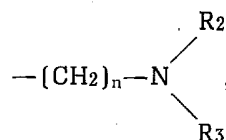
f") karbamoylovou skupinou,

g") —SR, kde R má shora uvedený význam,

h") —SO₂R, kde R má shora uvedený význam,

i") R₁—SO₂—NH—, kde R₁ má shora uvedený význam,

l')



kde n, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam,

m") —(CH₂)_n—COOR, kde n a R mají shora uvedený význam,

c") —NH—CONH₂,

p") —CH₂—CONH₂,

q") —NH—CH₂—COOR, kde R má shora uvedený význam,

r") —NH—CO—(CH₂)_n—COOR, kde n a R mají uvedený význam,

s") —NH—CH=CH—COOR, kde R má shora uvedený význam,

t") —CH=CH—CONH₂,

u") —(CH₂)_n—SO₃H, kde n má shora uvedený význam,

v") —CH=CH—SO₃H,

z") —NH—CO—CH=CH—COOR, kde R má shora uvedený význam,

3. heterobicyklický kruh obsahující alespoň dvě dvojně vazby, ve kterém každý z kondenzovaných heteromonocyklických kruhů, které jsou stejné nebo rozdílné, tvoří heteromonocyklický kruh o pěti nebo šesti atomech, který obsahuje alespoň jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, přičemž heterobicyklický kruh je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující

a") hydroxyskupinu,

b") kyanoskupinu,

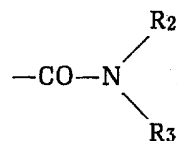
c") —SH,

d") halogen,

e") alifatickou acylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

f") —CH₂CN,

h')

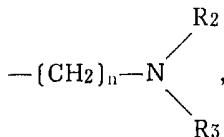


g") —COOR, kde R má shora uvedený význam,

h") aminoskupinu, popřípadě substituovanou alifatickou acylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou

—(CH₂)_n—COOR, kde n a R mají shora uvedený význam,

i^{'''}) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu a halogen,



kde n, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, m^{'''}) —SR₁, kde R₁ má shora uvedený význam,

n^{'''}) —SO₂R₁, kde R₁ má shora uvedený význam,

o^{'''}) —S—CH₂—CN,

p^{'''}) —S—CH₂—CO—NH₂ a

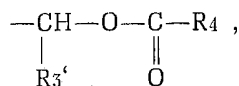
q^{'''}) —(S)_n—CH₂—COOR, kde n₁ znamená nulu nebo 1 a R má shora uvedený význam.

Jsou popsány také farmaceuticky a veterinárně přijatelné soli, stejně jako možné cis- a trans-isomery a stereoisomery obecného vzorce I a jejich směsi, metabolity s anti-

bakteriálním účinkem a metabolické prekursorů sloučenin obecného vzorce I.

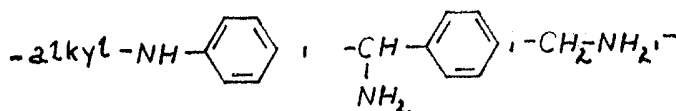
Alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkoxy skupiny a alifatické acylové skupiny mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec.

Když X znamená esterifikovanou karboxylovou skupinu, s výhodou jde o skupinu vzorce —COOM, kde M znamená zbytek vybraný ze skupiny zahrnující skupiny



—CH—Q—C—O—R₅, kde R₃' značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Q představuje skupinu —O— nebo —NH—, R₄ značí alkylovou skupinu (například alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku) nebo bazickou skupinu, zvláště alkylovou skupinu (například alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo aralkylovou skupinu (například benzylovou skupinu) substituovanou alespoň jednou aminoskupinou, která naproti tomu je popřípadě substituována — například R₄ znamená

—alkyl-NH—CH₃, —aralkyl-NH—CH₃,



R₅ znamená alkylovou skupinu, která zvláště obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, například metylovou, propylovou nebo isopropylovou skupinu, arylovou skupinu, zvláště fenyllovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, zvláště cyklopentylovou, cyklohexylovou skupinu a cykloheptylovou skupinu, heteromonocyklický kruh, například pyridyl, heterocyklický kruh, například indanyl, nebo aralkylovou skupinu, například benzyl.

Pokud B značí heterobicyklický kruh, je s výhodou vybrán ze skupiny zahrnující tetrazolopyridaziny, tetrazolopyrimidinyl, tetrazolopyrazinyl, furopyridazinyl, thiazolopyridazinyl, thiadiazolopyridazinyl, thienopyridazinyl, tetrazolotriazinyl a tetrazolopyridyl, které jsou podle potřeby substituovány jako je uvedeno shora.

Z s výhodou znamená kyanoskupinu nebo karbamoylovou skupinu. X přednostně představuje volnou karboxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu ve formě soli.

Zvláště výhodné sloučeniny jsou cis-isomery sloučenin, kde A znamená alifatický uhlovodíkový zbytek obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu.

Nenasycený alifatický uhlovodíkový zbytek A s výhodou obsahuje 2 až 4 atomy uhlíku a zvláště jde o skupinu —CH=CH— nebo —C≡C— a s výhodou cis-CH=CH—.

Farmaceuticky a veterinárně přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I jsou soli buď s anorganickými kyselinami, jako je ky-

selina chlorovodíková a kyselina sírová, nebo s organickými kyselinami, jako je kyselina citrónová, vinná, jablečná, maleinová, mandlová, fumarová a methansulfonová, nebo s anorganickými zásadami, jako je hydroxid sodný, draselný, vápenatý nebo hlinitý, a uhličitán nebo hydrogenuhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, nebo s organickými bázemi, jako jsou organické aminy, například lysin, triethylamin, prokain, dibenzylamin, N-benzyl-β-fenethylamin, N,N'-dibenzylethylendiamin, dehydroabietilamino-N-ethylpiperidin, diethanolamin, N-methylglukamin, tris-hydroxymethylaminomethan a podobně.

Do rozsahu tohoto vynálezu jsou zahrnuty také vnitřní soli (tj. zwitteriony).

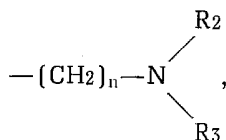
Výhodné soli jsou soli sloučenin podle vynálezu, kde X znamená volnou karboxylovou skupinu, které tvoří s anorganickými nebo organickými bázemi, například zmíněnými shora.

Zvláště výhodné jsou takové sloučeniny obecného vzorce I, kde Z znamená kyanoskupinu nebo karbamoylovou skupinu, A představuje skupinu cis-CH=CH— nebo —C≡C—, X značí volnou karboxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu ve formě soli, B znamená

1. tetrazolylový zbytek substituovaný alkylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlí-

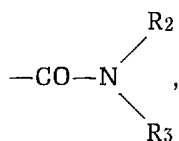
ku, skupinou $-(CH_2)_n-COOR$, kde n a R mají shora uvedený význam, skupinou $-CH=CH-COOR$, kde R má shora uvedený význam, skupinou $-(CH_2)_n-SO_3H$, kde n má shora uvedený význam, nebo skupinou $-CH=CH-SO_3H$,

2. thiadiazolylový zbytek substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinou



kde n , R_2 a R_3 mají význam uvedený shora, skupinou $-(CH_2)_n-COOR$, kde n a R mají význam uvedený shora, skupinou $-CH=CH-COOR$, kde R má význam uvedený shora, skupinou $-NH-CONH_2$, $-CH_2-CONH_2$, $-NH-CH_2-COOR$, kde R má význam uvedený shora, skupinou $-NH-CO-(CH_2)_n-COOR$, kde n a R má význam uvedený shora, nebo skupinou $-(CH_2)_n-SO_3H$, kde n má význam uvedený shora, nebo

3. heterobicyklický kruh vybraný ze skupiny zahrnující tetrazolopyridaziny, tetrazolopyraziny, thiadiazolopyridaziny a tetrazolotriaziny, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, skupinou $-SH$,



kde R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, skupinou $-COOR$, kde R má význam uvedený shora, skupinou $-SR_1$, kde R_1 má význam uvedený shora, skupinou $-S-CH_2-CO-NH_2$, $-(S)_{n_1}-CH_2-COOR$, kde n znamená nulu nebo 1 a R má význam uvedený shora, nebo aminoskupinou, popřípadě substituovanou alifatickou acylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou $-(CH_2)_n-COOR$, kde n a R mají shora uvedený význam, jakož i jejich farmaceuticky a veterinárně přijatelné soli.

Charakteristickými příklady sloučenin podle vynálezu jsou:

1.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1-ethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
2.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1-(2)-propenyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
3.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1-(1)-propenyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

4.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1-karboxymethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
5.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1- β -karboxyethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
6.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1- γ -karboxypropyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
7.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1- β -karboxyethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
8.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1-karboxymethyloxyiminoethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
9.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1-karboxamidoethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
10.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1- β -karboxamidoethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
11.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1-sulfomethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
12.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1- β -sulfoethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
13.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1- β -sulfoethylen-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
14.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1- β -dimethylaminoethyltetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
15.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
16.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(5-karboxymethylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
17.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(5-karboxymethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
18.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(5-sukcinamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
19.
kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-

- do)-3-[(5-maleinamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 20.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(5- β -karboxyethylen-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 21.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(5- β -karboxyethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 22.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(5-ureido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 23.
- kyselina 7-(kyanoethynylenthioacetamido)-3-[(1-karboxymethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 24.
- kyselina 7-(kyanoethynylenthioacetamido)-3-[(1- β -karboxyethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 25.
- kyselina 7-(kyanoethynylenthioacetamido)-3-[(1-sulfomethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 26.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 27.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 28.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-N(karboxymethyl)-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 29.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-karboxy-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 30.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-hydroxy-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 31.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(1,2,5-thiadiazolo[3,4-d]pyridazin-4-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 32.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[4,5-a]pyrazin-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 33.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[4,5-a]pyrazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 34.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[-5-b]pyridazin-

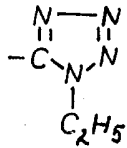
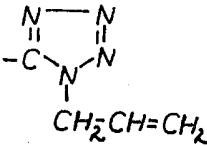
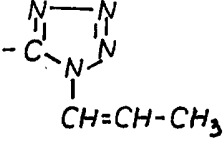
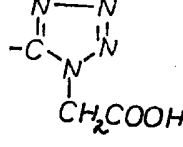
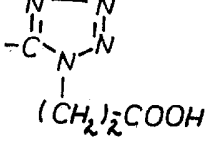
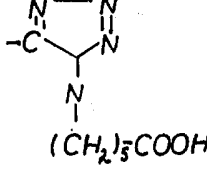
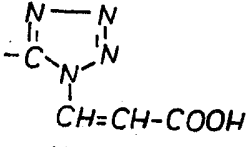
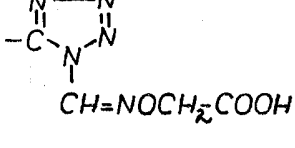
- 8-karboxymethyl-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 35.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-7-amino-8-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 36.
- kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(1-karboxymethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 37.
- kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(1- β -karboxyethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 38.
- kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(1- β -karboxyethylen-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 39.
- kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(1- β -sulfoethylen-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 40.
- kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(1-(1)-propenyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 41.
- kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(1-ethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 42.
- kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 43.
- kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 44.
- kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-7-amino-8-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 45.
- kyselina 7-(cis- β -kyanoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-7,8-diamino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 46.
- kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-7,8-diamino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 47.
- kyselina 7-(cis-kyanoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová, 48.
- kyselina 7-(kyanoethynylenthioacetamido)-

-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-
-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
49.
kyselina 7-(karboxamidoethynylenthio-
acetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-
-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,
50.
kyselina 7-(karboxamidoethynylenthio-
acetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-
-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-
-4-karboxylová,

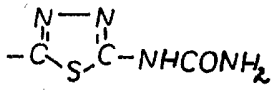
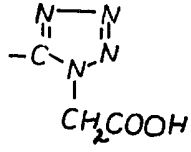
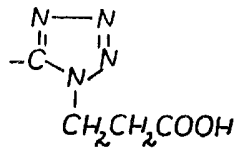
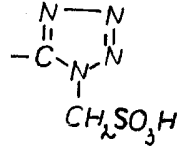
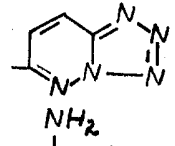
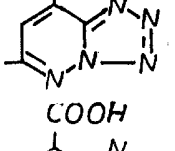
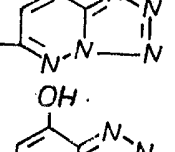
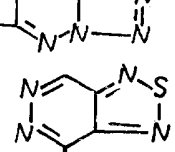
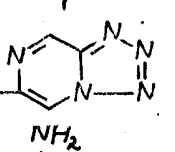
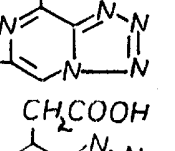
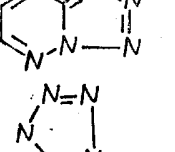
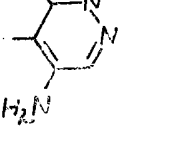
51.
kyselina 7-(cis-β-karboxamidoethylenthio-
acetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-
-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová a
52.
kyselina 7-(cis-β-karboxamidoethylenthio-
acetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-
-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-
-4-karboxylová.

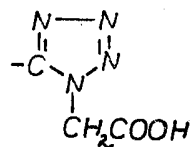
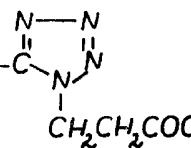
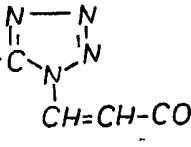
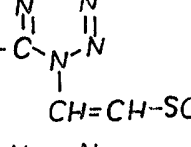
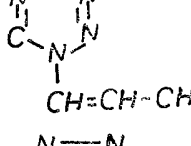
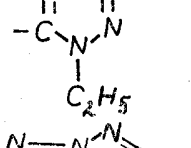
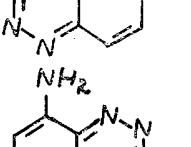
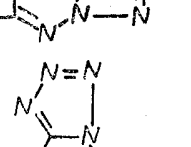
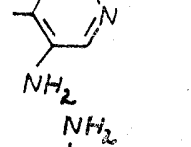
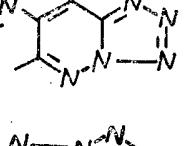
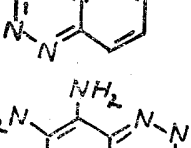
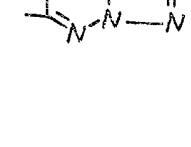
Strukturní vzorce shora očíslovaných slou-
čenin, označených podle jejich postupných
čísel, jsou uvedeny v následující tabulce.

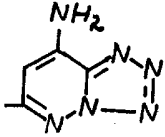
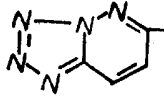
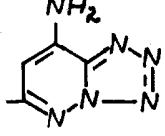
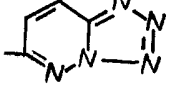
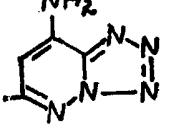
TABULKA

Sloučenina	Z	A	X	B
1	NC—	—CH=CH—	—COOH	
2	NC—	—CH=CH—	—COOH	
3	NC—	—CH=CH—	—COOH	
4	NC—	—CH=CH—	—COOH	
5	NC—	—CH=CH—	—COOH	
6	NC—	—CH=CH—	—COOH	
7	NC—	—CH=CH—	—COOH	
8	NC—	—CH=CH—	—COOH	

Sloučenina	Z	A	X	B
9	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CONH}_2 \end{array} $
10	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2 \end{array} $
11	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{SO}_3\text{H} \end{array} $
12	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H} \end{array} $
13	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{N} \\ \\ \text{CH}=\text{CHSO}_3\text{H} \end{array} $
14	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{N} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $
15	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{C} \\ \quad \\ \text{S} \quad \text{NH}_2 \end{array} $
16	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{C} \\ \quad \\ \text{S} \quad \text{NHCH}_2\text{COOH} \end{array} $
17	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{C} \\ \quad \\ \text{S} \quad \text{CH}_2\text{COOH} \end{array} $
18	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{C} \\ \quad \\ \text{S} \quad \text{NHCOO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH} \end{array} $
19	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{C} \\ \quad \\ \text{S} \quad \text{NHCO-CH=CH-COOH} \end{array} $
20	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{C} \\ \quad \\ \text{S} \quad \text{CH=CHCOOH} \end{array} $
21	NC—	—CH=CH—	—COOH	$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C} \quad \text{C} \\ \quad \\ \text{S} \quad \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{array} $

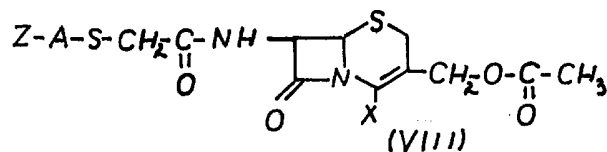
Sloučenina	Z	A	X	B
22	NC—	—CH=CH—	—COCH	
23	NC—	—C≡C—	—COOH	
24	NC—	—C≡C—	—COOH	
25	NC—	—C≡C—	—COOH	
26	NC—	—CH=CH—	—COOH	
28	NC—	—CH=CH—	—COOH	
29	NC—	—CH=CH—	—COOH	
30	NC—	—CH=CH—	—COOH	
31	NC—	—CH=CH—	—COOH	
32	NC—	—CH=CH—	—COOH	
33	NC—	—CH=CH—	—COOH	
34	NC—	—CH=CH—	—COOH	
35	NC—	—CH=CH—	—COOH	

Sloučenina	Z	A	X	B
36	H ₂ NCO—	—CH=CH—	—COOH	
37	H ₂ NCO—	—CH=CH—	—COOH	
38	H ₂ NCO—	—CH=CH—	—COOH	
39	H ₂ NCO—	—CH=CH—	—COOH	
40	H ₂ NCO—	—CH=CH—	—COOH	
41	H ₂ NCO—	—CH=CH—	—COOH	
42	H ₂ NCO—	—CH=CH—	—COOH	
43	H ₂ NCO—	—CH=CH—	—COOH	
44	H ₂ NCO—	—CH=CH—	—COOH	
45	NC—	—CH=CH—	—COOH	
46	H ₂ NCO—	—CH=CH—	—COOH	
47	NC—	—C≡C—	—COOH	

13				14	
Sloučenina	Z	A	X	B	
48	NC—	—C≡C—	—COOH		
49	H ₂ NCO—	—C≡C—	—COOH		
50	H ₂ NCO—	—C≡C—	—COOH		
51	HOOC—	—CH=CH—	—COOH		
52	HOOC—	—CH=CH—	—COOH		

Podstata výroby heteromonocyklických a heterobicyklických derivátů nenasycené kyseliny 7-acylamido-3-cefem-4-karboxylové

spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VIII



kde

Z, A a X mají shora vymezený význam, nebo její sůl, se sloučeninou obecného vzorce IX



kde

B má shora vymezený význam, nebo s jejím reaktivním derivátem, a sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky nebo veterinárně přijatelnou sůl a/nebo se popřípadě volná sloučenina získá ze soli a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl a/nebo se popřípadě směs isomerů rozštěpí na jednotlivé isomery.

Když ve sloučeninách obecného vzorce VIII je X volná karboxylová skupina, tato skupina se může podle potřeby obvyklým způsobem chránit předtím, než dojde k reakci.

Příklady chránících skupin jsou skupiny obvykle používané při syntéze peptidů, jako je například terc.butylová, benzhydrylová, p-methoxybenzylová a p-nitrobenzylová skupina. Na konci reakce se chránící skupiny odstraňují známým způsobem, například kyselou hydrolýzou za mírných podmínek.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující chránící skupiny také spadají do tohoto vynálezu.

Výchozí látky používané při shora uvedeném postupu, ve kterých je přítomen alespoň jeden asymetrický atom uhlíku, mohou být buď opticky aktivní, nebo racemické sloučeniny.

Kromě toho výchozí látky, kde například je přítomna skupina —CH=CH—, mohou být ve formě cis-isomerů nebo trans-isomerů; kde jsou přítomny například dvě skupiny —CH=CH—, výchozí látky mohou být buď jako cis,cis-isomery, nebo trans,trans-isomery nebo cis,trans-isomery nebo trans-cis-isomery.

Reaktivním derivátem sloučenin obecného vzorce IX jsou s výhodou soli těchto sloučenin, například soli alkalické nebo soli kovů alkalických zemin.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce VIII nebo její solí a sloučeninou obecného vzorce IX nebo jejím reaktivním derivátem, například alkalickou solí, se s výhodou provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je například ethanol, dimethylformamid, dioxan, aceton, methylenchlorid a chloroform. Když se použije sůl sloučeniny obecného vzorce VIII, například pokud ve sloučenině obecného vzorce VIII znamená X kar-

boxylovou skupinu ve formě soli, potom se s výhodou pracuje ve vodě nebo v rozpouštědle mísitelném s vodou nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla, jako je aceton, ethanol, dioxan nebo tetrahydrofuran. Reakční teplota je v rozmezí asi 5 až asi 90 °C a pH činí přibližně 5 až 7,5. Pokud je zapotřebí, používá se pufru, jako je například fosfát nebo acetát sodný. Když ve sloučenině obecného vzorce VIII znamená X karboxylovou skupinu ve formě soli, je solitvorným prostředkem s výhodou hydroxid alkalické kovu nebo alkalické zeminy.

Případné převedení sloučeniny obecného vzorce I na sůl, stejně jako případná konverze soli na volnou sloučeninu se může provádět podle obvyklých metod, tj. metod již známých v organické chemii. Jak je uvedeno shora, sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl lze převést na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl. Také toto případné převedení lze provádět běžnými metodami.

Případnou konverzi může být například esterifikace sloučeniny obecného vzorce I, kde X značí karboxyskupinu, kterou lze převést reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde karboxyskupina je ve volné formě nebo ve formě soli, například sodné, draselné, vápenaté nebo triethylamoniové, s vhodným halogenidem, v organickém rozpouštědle, jako je aceton, tetrahydrofuran, chloroform, methylenchlorid, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla, jako například dioxanu nebo acetonu. Reakční teplota je v rozmezí asi -20 až asi +80 °C. Kromě toho se sloučenina obecného vzorce I, kde X značí esterifikovanou karboxyskupinu, může zmýdelnit za použití například anorganické kyseliny,

jako kyseliny chlorovodíkové nebo trifluoroctové, jak je známo v organické chemii.

Také případné rozštěpení směsi isomerů na jednotlivé isomery se může provádět běžnými metodami. Tak racemické sloučeniny se mohou rozštěpit na optické antipody například pomocí frakční krystalizace směsi diastereoisomerních solí, a pokud je zapotřebí, optické antipody se uvolní ze solí.

Sloučeniny podle vynálezu mají vysoký antibakteriální účinek jak u zvířat, tak u lidí proti grampozitivním a gramnegativním bakteriím, a proto jsou vhodné pro ošetřování infekcí, jejichž příčinou jsou tyto mikroorganismy, jako pro ošetřování infekcí respiračního traktu, například bronchitidy, bronchopneumonie, zánětu pohrudnice, infekčních onemocnění jater, žlučníku a břišní dutiny, například zánětu žaludku, pobřišnice, infekčních onemocnění krve a kardiovaskulárního systému, například při hnisání, infekčních onemocnění močového traktu, například pyelonefritie, zánětu močového měchýře a porodnických a gynekologických infekcí, například zánětu hrdla děložního a sliznice děložní, infekčních onemocnění ucha, nosu a jícnu, například při zánětu ucha, vedlejších dutin nosních nebo příušní žlázy.

Následující tabulka ukazuje minimální inhibiční koncentrace (MIK) v $\mu\text{g/ml}$ u sloučenin podle vynálezu označených jako K 13040, K 13102, K 13113, K 13126, K 13141 a K 13156, proti grampozitivním a gramnegativním bakteriím v porovnání se známými sloučeninami K 9227 a K 10299 (které jsou neúčinnější ze sloučenin uvedených v britském patentovém spisu čí. 1 478 055), Cefazolinem a Cefamandolem.

TABULKA (MIK $\mu\text{g/ml}$)

Grampozitivní bakterie:

	Staphylococcus aureus Smith	Diplococcus aureus 39/2	Diplococcus pneumoniae ATC C6 301	Streptococcus β -haemolyticus C203
Cefazolin	0,05	0,6	0,05	0,05
Cefamandol	0,15	1,2	0,019	0,019
K 9227	0,05	0,2	0,4	0,025
K 10299	0,075	0,4	0,2	0,037
K 13040	0,018	0,1	0,006	0,006
K 13102	0,006	0,05	0,006	0,006
K 13113	0,012	0,1	0,006	0,006
K 13126	0,03	0,28	0,006	0,006
K 13141	0,025	0,14	0,012	0,012
K 13156	0,05	0,5	0,02	0,02

Gramnegativní bakterie
(I. část)

	<i>Escherichia coli</i> G	<i>Escherichia coli</i> 1507	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E
Cefazolin	1,6	1,6	0,8	1,1
Cefamandol	2,35	0,8	0,15	0,4
K 9227	3,1	1,6	0,4	1,6
K 10299	0,8	0,8	0,2	0,8
K 13040	0,8	0,4	0,2	0,3
K 13102	0,4	0,2	0,05	0,2
K 13113	0,8	0,4	0,2	0,2
K 13126	0,8	0,8	0,2	0,6
K 13141	0,6	0,6	0,2	0,28
K 13156	0,8	0,8	0,2	0,1

Gramnegativní bakterie
(II. část)

	<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 8308	<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	<i>Salmonella typhi</i> Watson	<i>Shigella sonnei</i> ATCC 11069	<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 9921
Cefazolin	1,2	3,1	1,6	1,6	6,2
Cefamandol	1,6	1,6	0,6	2,35	1,6
K 9227	1,2	3,1	0,8	1,6	12,5
K 10299	0,6	1,6	0,2	1,6	6,2
K 13040	0,6	1,2	0,4	1,6	0,8
K 13102	0,4	1,6	0,2	1,6	0,4
K 13113	0,6	1,6	0,2	0,8	0,8
K 13126	0,8	0,56	0,07	0,8	0,8
K 13141	0,4	0,8	0,2	1,6	1,6
K 13156	0,2	0,1	0,1	1,6	0,05

Cefazolin = kyselina 7-[1-(1H)-tetrazolyl-acetamido]-S-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

Cefamandol = kyselina 7-D-mandelamido-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thio]-methyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 9227 = kyselina 7-[(kyanomethylthio)-acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 10299 = kyselina 7-[(kyanomethylthio)-acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 13040 = kyselina 7-(cis- β -karboxamido-ethylthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 13102 = kyselina 7-(cis- β -kyanoethylen-thioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 13113 = kyselina 7-(cis- β -kyanoethylen-thioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 13126 = kyselina 7-(cis- β -karboxamido-ethylthioacetamido)-3-[(1-ethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 13141 = kyselina 7-(cis- β -kyanoethylen-thioacetamido)-3-[(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová,

K 13156 = kyselina 7-(cis- β -kyanoethylen-thioacetamido)-3-[(1- β -karboxyethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová.

Jak je z tabulky zřejmé, sloučeniny podle vynálezu vykazují nejen vysoký účinek proti grampozitivním bakteriím, ale také mají velmi vysoký účinek proti gramnegativním bakteriím. Jsou proto mnohem vhodnější než známé sloučeniny z tabulky, pro ošetřování infekcí, jejichž příčinou jsou gramnegativní bakterie, jako například pro ošetřování infekcí močového traktu a infekcí respiračního traktu.

Tabulka zvláště ukazuje, že sloučenina K 13102 je asi osmkrát účinnější než Cefazolin proti stafylokokům a asi osmkrát účinnější než Cefazolin proti streptokokům (včetně diplokoků) a asi šestkrát účinnější než Cefazolin proti gramnegativním bakteriím. Kromě toho sloučenina K 13102 byla testována na řadě 60 kmenů gramnegativních mikroorganismů včetně *Klebsiella*, *Escherichia coli* a *Proteus mirabilis* v porovnání s Cefazolinem a bylo shledáno, že sloučenina K 13102 je vždy účinnější než

Cefazolin. Proti chřipkám způsobeným bakterií *Haemophylus* (gramnegativní testováno 7 kmenů) sloučenina K 13102 je přibližně čtrnáctkrát účinnější než Cefazolin a dvakrát účinnější než Cefamondol.

Z tabulky je kromě toho zřejmé, že sloučenina K 13040 je asi třikrát účinnější než Cefazolin proti stafylokokům a asi pětkrát účinnější než Cefazolin proti streptokokům (včetně diplokokům) a asi dvakrát účinnější než Cefazolin proti gramnegativním bakteriím. Proti chřipkám způsobeným bakterií *Haemophylus* (testováno 7 kmenů) je sloučenina K 13040 asi osmkrát účinnější než Cefazolin. Sloučenina K 13156 je v průměru asi osmkrát účinnější než Cefazolin proti gramnegativním bakteriím.

Sloučeniny K 13040, K 13102, K 13113, K 13126, K 13141 a K 13156 jsou dále účinnější než porovnávací sloučeniny uvedené v předchozí tabulce také při testech in vivo, například při pokusné infekci vyvolané na myších pomocí *Staphylococcus aureus* Smith, *Escherichia coli* G a *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031. Například sloučeniny K 13040 a K 13156 jsou asi čtyřikrát účinnější než Cefazolin in vivo při pokusné infekci vyvolané na myších pomocí *Escherichia coli* G.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat buď lidem, nebo zvířatům v různých dávkových formách, například orálně ve formě tablet, kapslí, kapek nebo sirupů, rektálně ve formě čípků, parenterálně, například intravenózně nebo intramuskulárně (jako roztoky nebo suspenze), přičemž intravenóznímu podávání se dává přednost v naléhavé situaci, dále inhalací ve formě aerosolů nebo roztoků pro rozstříkávání, intravaginálně ve formě například válečků, nebo lokálně ve formě lotionů, krémů a mastí. Farmaceutické nebo veterinární směsi obsahující sloučeniny podle vynálezu se mohou připravovat běžným způsobem za použití obvyklých nosičů a/nebo ředidel používaných pro jiné cefalosporiny.

Obvyklé nosiče nebo ředidla jsou například voda, želatina, laktóza, škroby, stearát hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, celulóza a podobně. Na kilogram tělesné hmotnosti u různých druhů zvířat se mohou používat denní dávky v rozmezí asi 1 až asi 100 mg, i když přesná dávka závisí na věku, hmotnosti a stavu jedince, který se ošetřuje, a na četnosti a cestě podávání.

Výhodná cesta podávání sloučenin podle vynálezu je parenterální, v tomto případě se sloučeniny mohou podávat například dospělým lidem v množství v rozmezí asi 100 až asi 200 mg na dávku, s výhodou asi 150 mg na dávku, jednou až čtyřikrát denně, rozpuštěné ve vhodném rozpouštědle, jako je například sterilní voda nebo roztok Lidokain-hydrochloridu pro intramuskulární injekce a sterilní voda, fyziologický salinický roztok, roztok dextrózy nebo běžné

intravenózní tekutiny nebo elektrolyty pro intravenózní injekce.

Kromě toho sloučeniny podle vynálezu se mohou používat jako antibakteriální prostředky profylaktickým způsobem, například při čištění nebo jako směsi pro dezinfekci povrchu, například v koncentraci asi 0,2 až 1 % hmot. takové sloučeniny přimísené, suspendované nebo rozpuštěné v běžných inertních suchých nebo vodných nosičích pro použití na praní nebo postřik.

Tyto sloučeniny jsou také vhodné jako výživné doplňky v krmivech pro zvířata.

Stanovení teploty tání je poněkud obtížnější v některých případech, jako v těch, kdy sloučeniny mají snahu zadržovat rozpouštědlo. V těchto případech je po uvedení teploty tání přidán výraz „rozklad“.

Infračervená spektra (IC) jsou stanovena v pevné fázi spektrofotometrem Perkin-Elmer 125. Ultrafialová spektra (UC) se obvykle stanoví ve fosfátovém roztoku, jako pufru, při pH 7,4 v Bausch-Lombově zařízení. Spektra jaderné magnetické rezonance (NMR) se určí v dimethylsulfoxidu (DMSO) na spektrometru Varian HA-100 s tetramethylsiliciem (CH₃)₄Si jako vnitřním standardem.

Následující příklady ilustrují, avšak neomezují tento vynález.

Příklad 1

K roztoku obsahujícímu 4,19 g sodné soli kyseliny 7-(cis-β-kyanoethylthioacetamido)cefalosporanové ve 40 ml acetonu a 200 ml fosfátového pufru (pH 7) se přidá 1,9 g 6-merkaptó-8-aminotetrazolo[1,5-b]pyridazinu a 1,84 g hydrogenuhličitanu sodného a směs se míchá 6 hodin při 60 °C a potom ochladí, převrství ethylacetátem a okysluje 10% kyselinou chlorovodíkovou, dokud pH nedosáhne 2. Dvoufázový systém se filtruje, organická fáze oddělí a vodná fáze se upraví na pH 4,5 pomocí 10% amoniaku a extrahuje ethylacetátem.

Organická fáze se promyje vodou, suší síranem sodným a odpaří do sucha. Tak se získá v 65% výtěžku kyselina 7-(cis-β-kyanoethylthioacetamido)-3-[(1-ethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová.

Analogickým výrobním postupem se vyrábí:

Kyselina 7-(cis-β-kyanoethylthioacetamido)-3-[(1-ethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (výtěžek 60 %), teplota tání 80 až 83 °C (rozklad):

Analýza pro C₁₆H₁₇N₇O₄S₃:

nalezeno:

41,32 % C, 3,83 % H, 20,40 % N, 20,28 % S,

vypočteno:

41,10 % C, 3,67 % H, 20,97 % N, 20,57 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 272 \text{ nm}$,

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 416$.

TLC: $R_f = 0,51$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

IR (KBr):

$\nu (\text{C}=\text{N})$ konjugováno 2210 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ β -laktam 1775 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ amid 1680 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}-\text{N}) + \delta (\text{N}-\text{H})$ sek. amid 1540 cm^{-1} .

NMR ppm ($\text{DMSO}-d_6$):

3,68 (2H, q, 2- CH_2),

3,73 (2H, s, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-$),

4,31 (2H, q, 3- CH_2),

5,10 (1H, d, 6-H),

5,63 (1H, d-d, 7-H),

5,72 (1H, d, $\text{NC}-\text{CH}=\text{}$),

7,63 (1H, d, $=\text{CH}-\text{S}$)

$J_{\text{CH}-\text{CH}(\text{cis})} = 11 \text{ Hz}$,

9,2 (1H, d, $-\text{CONH}$).

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[[1-(1)-propenyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl]thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_3$:

nalezeno:

42,62 % C, 3,75 % H, 20,21 % N, 19,63 % S,

vypočteno:

42,57 % C, 3,57 % H, 20,45 % N, 20,00 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$,

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 399$.

TLC: $R_f = 0,59$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 30 : 20$).

IR (KBr):

$\nu (\text{C}=\text{N})$ konjugovaná 2220 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ β -laktam 1780 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ kyselina 1670 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}-\text{N}) + \delta (\text{N}-\text{H})$ sek. amid 1530 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[[1-(1)-propenyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl]thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_3$:

nalezeno:

42,27 % C, 3,58 % H, 20,01 % N, 19,74 % S,

vypočteno:

42,57 % C, 3,57 % H, 20,45 % N, 20,06 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$.

TLC: $R_f = 0,42$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 20 : 20$).

IR (KBr):

$\nu (\text{C}=\text{N})$ konjugovaná 2200 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ β -laktam 1780 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ kyselina 1670 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}-\text{N}) + \delta (\text{N}-\text{H})$ sek. amid 1530 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[[1-(1)-propenyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl]thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_3$:

nalezeno:

42,27 % C, 3,58 % H, 20,01 % N, 19,74 % S,

vypočteno:

42,57 % C, 3,57 % H, 20,45 % N, 20,06 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$.

TLC: $R_f = 0,42$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 20 : 20$).

IR (KBr):

$\nu (\text{C}=\text{N})$ konjugovaná 2200 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ β -laktam 1780 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ sek. amid 1710 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}-\text{N}) + \delta (\text{N}-\text{H})$ sek. amid 1540 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[[1- β -karboxyethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl]thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (výťažek 50 %), teplota tání 118 až 120 °C (rozklad):

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_3$:

nalezeno:

40,10 % C, 3,42 % H, 19,11 % N, 18,10 % S,

vypočteno:

39,91 % C, 3,35 % H, 19,17 % N, 18,80 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$,

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 416$.

TLC: $R_f = 0,49$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

KR (KBr):

IR (KBr):

$\nu (\text{C}=\text{N})$ konjugováno 2200 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ β -laktam 1780 cm^{-1} .

$\nu (\text{C}=\text{O})$ kyselina 1720 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}-\text{N}) + \delta (\text{N}-\text{H})$ sek. amid 1540 cm^{-1} .

NMR ppm ($\text{DMSO}-d_6$):

2,93 (2H, t, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ na tetrazolovém kruhu),

3,83 (4H, s (široký), $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ a 2- CH_2),

4,4 (4H, m, $\text{N}-\text{CH}_2-$ a 3- CH_2-),

5,08 (1H, d, 6-H),

5,69 (1H, d-d, 7-H),

5,72 (1H, d, NC—CH=),
 7,66 (1H, d, =CH—S)
 $J_{\text{CH=CH(cis)}} = 11 \text{ Hz}$,
 9,2 (1H, d, —CONH).

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1-karboxymethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (výťažek 52 %):

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_3$:

nalezeno:

38,41 % C, 3,11 % H, 19,50 % N, 19,10 % S,

vypočteno:

38,62 % C, 3,04 % H, 19,71 % N, 19,33 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\text{max}} = 273 \text{ nm}$,
 $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 420$.

TLC: $R_f = 0,59$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

IR (KBr):

ν (C=N) konjugováno 2200 cm^{-1} ,
 ν (C=O) β -laktam 1780 cm^{-1} ,
 ν (C=O) kyselina 1720 cm^{-1} ,
 ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid
 1540 cm^{-1} .

NMR ppm ($\text{DMSO}-d_6$):

3,83 [4H, s (široký), —S—CH₂—CO— a
 2-CH₂],

4,1 (2H, s, N—CH₂—COOH),

4,4 (2H, q, 3-CH₂),
 5,08 (1H, d, 6-H),
 5,68 (1H, d—d, 7-H),
 5,72 (1H, d, NC—CH=),
 7,65 (1H, d, =CH—S)
 $J_{\text{CH=CH(cis)}} = 11 \text{ Hz}$,
 9,2 (1H, d, CO—NH).

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1- γ -karboxypropyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_3$:

nalezeno:

41,54 % C, 3,73 % H, 18,41 % N, 17,80 % S,

vypočteno:

41,43 % C, 3,64 % H, 18,66 % N, 18,30 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\text{max}} = 273 \text{ nm}$,
 $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 412$.

TLC: $R_f = 0,39$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 30 : 20$).

IR (KBr):

ν (C=N) konjugovaná 2220 cm^{-1} ,
 ν (C=O) β -laktam 1780 cm^{-1} ,
 ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid
 1540 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1-karboxamidomethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_3$:

nalezeno:

40,09 % C, 3,58 % H, 22,31 % N, 18,91 % S,

vypočteno:

38,70 % C, 3,25 % H, 22,57 % N, 19,37 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\text{max}} = 274 \text{ nm}$,
 $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 373$.

TLC: $R_f = 0,31$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 45 : 20$).

IR (KBr):

ν (C=N) konjugovaná 2210 cm^{-1} ,
 ν (C=O) β -laktam 1775 cm^{-1} ,
 ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(1- β -karboxamidoethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_3$:

nalezeno:

40,28 % C, 3,75 % H, 21,61 % N, 18,53 % S,

vypočteno:

39,99 % C, 3,55 % H, 21,95 % N, 18,84 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\text{max}} = 274 \text{ nm}$,
 $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 392$.

TLC: $R_f = 0,43$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 50 : 30$).

IR (KBr):

ν (C=N) konjugovaná 2220 cm^{-1} ,
 ν (C=O) β -laktam 1770 cm^{-1} ,
 ν (C=O) kyselina 1660 cm^{-1} ,
 ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid
 1545 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(5-karboxymethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_4$:

nalezeno:

40,34 % C, 3,05 % H, 13,10 % N, 24,56 % S,

vypočteno:

39,80 % C, 2,85 % H, 13,65 % N, 25,00 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\text{max}} = 273 \text{ nm}$,
 $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 400$.

IR (KBr):

ν (C=N) konjugovaná 2220 cm^{-1} ,
 ν (C=O) β -laktam 1770 cm^{-1} ,
 ν (C=O) kyselina 1680 cm^{-1} ,
 ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid
 1540 cm^{-1} .

Kyselina cis-7-(β -kyanoethylthioacetamido)-3-[5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (výtěžek 60 %), teplota tání 135 až 138° Celsia (rozklad):

Analýza pro $C_{15}H_{14}N_6O_4S_4$:

nalezeno:

38,37 % C, 3,25 % H, 17,48 % N, 26,81 % S,

vypočteno:

38,28 % C, 3,00 % H, 17,86 % N, 27,26 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$,

$E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 434$.

TLC: $R_f = 0,32$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

IR (KBr):

$\nu (\text{C}\equiv\text{N})$ konjugováno 2225 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ β -laktam 1770 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ kyselina 1670 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}-\text{N}) + \delta (\text{N}-\text{H})$ sek. amid 1550 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[5-tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl]thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (výtěžek 50 %), teplota tání 170 až 175 °C (rozklad):

Analýza pro $C_{17}H_{15}N_9O_4S_3$:

nalezeno:

39,80 % C, 3,06 % H, 24,60 % N, 18,40 % S.

vypočteno:

40,38 % C, 2,92 % H, 25,00 % N, 19,00 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 272 \text{ nm}$,

$E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 640$.

TLC: $R_f = 0,56$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

IR (KBr):

$\nu (\text{C}\equiv\text{N})$ konjugováno 2210 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ β -laktam 1770 cm^{-1} ,

$\nu (\text{N}-\text{H})$ $3300, 3150 \text{ cm}^{-1}$,

$\nu (\text{N}-\text{H})$ $-\text{NH}_2$ skupina 1630 cm^{-1} .

NMR ppm ($\text{DMSO}-d_6$):

3,68 (2H, q, 2- CH_2),

3,73 (2H, s, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}$),

4,31 (2H, q, 3- CH_2),

5,10 (1H, d, 6-H),

5,63 (1H, d-d, 7-H),

5,72 (1H, d, $\text{NC}-\text{CH}=\text{}$),

6,39 (1H, s, 7-H na pyridazinovém kruhu),

7,67 (1H, d, $=\text{CH}-\text{S}$)

$J_{\text{CH}=\text{CH}(\text{cis})} = 11 \text{ Hz}$,

7,98 [2H, s (široký), 8- NH_2 na pyridazinovém kruhu],

9,2 (1H, d, $-\text{CONH}$).

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[tetrazolo[1,5-b]pyridazin-6-yl]-thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $C_{17}H_{14}N_8O_4S_3$:

nalezeno:

41,49 % C, 3,11 % H, 22,51 % N, 19,22 % S,

vypočteno:

41,62 % C, 2,87 % H, 22,84 % N, 19,61 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 271 \text{ nm}$,

$E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 468$,

$\lambda_{\max} = 242 \text{ nm}$,

$E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 450$.

TLC: $R_f = 0,65$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

IR (KBr):

$\nu (\text{C}=\text{N})$ konjugováno 2220 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ β -laktam 1770 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}-\text{N}) + \delta (\text{N}-\text{H})$ sek. amid 1540 cm^{-1} .

NMR ppm ($\text{DMSO}-d_6$):

3,6 (1H, d, 2- CH_2),

3,71 (2H, s, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}$),

3,85 (1H, d, 2- CH_2),

4,19 (1H, d, 3- CH_2),

4,6 (1H, d, 3- CH_2),

5,1 (1H, d, 6-H),

5,67 (1H, d-d, 7-H) $J_{6\text{H}-7\text{H}} = 5 \text{ Hz}$,

5,71 (1H, d, $\text{NC}-\text{CH}$),

7,63 (1H, d, $=\text{CH}-\text{S}$)

$J_{\text{CH}=\text{CH}(\text{cis})} = 10,5 \text{ Hz}$,

7,75 (1H, d, 8-H na pyridazinovém kruhu),

8,57 (1H, d, 7-H na pyridazinovém kruhu)

$J_{7\text{H}-8\text{H}} = 9 \text{ Hz}$,

9,19 (1H, d, $-\text{CONH}$) $J_{7\text{H}-\text{NH}} = 8 \text{ Hz}$.

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-N-/karboxymethyl/-6-yl]thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $C_{19}H_{17}N_9O_6S_3$:

nalezeno:

40,10 % C, 3,25 % H, 21,91 % N, 16,73 % S,

vypočteno:

40,48 % C, 3,04 % H, 22,36 % N, 17,06 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 272 \text{ nm}$,

$E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 553$.

TLC: $R_f = 0,39$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

IR (KBr):

$\nu (\text{C}\equiv\text{N})$ konjugováno 2200 cm^{-1}

$\nu (\text{C}=\text{O})$ β -laktam 1760 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}=\text{O})$ kyselina 1650 cm^{-1} ,

$\nu (\text{C}-\text{N}) + \delta (\text{N}-\text{H})$ sek. amid 1580 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-karboxy-6-yl]thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $C_{18}H_{14}N_8O_6S_3$:

nalezeno:

40,11 % C, 2,91 % H, 20,61 % N, 17,36 % S,

vypočteno:

40,44 % C, 2,63 % H, 20,96 % N, 17,99 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$,

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 490$.

TLC: $R_f = 0,38$

(CHCl_3 : CH_3OH : $\text{HCOOH} = 160:70:30$).

IR (KBr):

ν (C=N) konjugováno 2220 cm^{-1} ,

ν (C=O) β -laktam 1765 cm^{-1} ,

ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid 1530 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -kyanoethylthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-7-amino-8-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $C_{17}H_{15}N_9O_4S_3$:

nalezeno:

39,69 % C, 3,08 % H, 24,41 % N, 17,90 % S,

vypočteno:

40,38 % C, 2,92 % H, 25,00 % N, 19,00 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 370 \text{ nm}$,

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 464$,

inflexe při 350 nm ,

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 100$.

TLC: $R_f = 0,36$

(CHCl_3 : CH_3OH : $\text{HCOOH} = 160:40:20$).

IR (KBr):

ν (C=N) konjugováno 2200 cm^{-1} ,

ν (C=O) β -laktam 1760 cm^{-1} ,

ν (C=O) kyselina 1560 cm^{-1} ,

ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid 1530 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylthioacetamido)-3-[(1-ethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (výtěžek 50 %), teplota tání 80 až 83°C (rozklad):

Analýza pro $C_{18}H_{19}N_7O_5S_3$:

nalezeno:

39,79 % C, 4,26 % H, 19,88 % N, 20,03 % S,

vypočteno:

39,37 % C, 3,94 % H, 20,19 % N, 19,82 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$,

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 415$.

TLC: $R_f = 0,41$

(CHCl_3 : CH_3OH : $\text{HCOOH} = 160:20:20$).

IR (KBr):

ν (C=O) β -laktam 1780 cm^{-1} ,

ν (C=O) kyselina 1660 cm^{-1} ,

ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid 1550 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylthioacetamido)-3-[(1-karboxymethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $C_{16}H_{17}N_7O_7S_3$:

nalezeno:

37,50 % C, 3,52 % H, 18,61 % N, 18,33 % S,

vypočteno:

37,30 % C, 3,32 % H, 19,00 % N, 18,65 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 275 \text{ nm}$,

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 399$.

TLC: $R_f = 0,20$

(CHCl_3 : CH_3OH : $\text{HCOOH} = 160:70:30$).

IR (KBr):

ν (C=O) β -laktam 1770 cm^{-1} ,

ν (C=O) sek. amid 1715 cm^{-1} ,

ν (C=O) prim. amid + ν (C=O) konjugovaná kyselina 1650 cm^{-1} ,

ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid 1550 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylthioacetamido)-3-[(1- β -karboxyethyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $C_{17}H_{19}N_7O_7S_3$:

nalezeno:

38,70 % C, 3,85 % H, 18,22 % N, 17,83 % S,

vypočteno:

38,56 % C, 3,61 % H, 18,51 % N, 18,16 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$,

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 365$.

TLC: $R_f = 0,31$

(CHCl_3 : CH_3OH : $\text{HCOOH} = 160:70:30$).

IR (KBr):

ν (C=O) β -laktam 1770 cm^{-1} ,

ν (C=O) sek. amid 1715 cm^{-1} ,

ν (C=O) prim. amid + ν (C=O) konjugovaná kyselina 1650 cm^{-1} ,

ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid 1550 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová (výtěžek 60,5 %), teplota varu 165 až 170°C (rozklad):

Analýza pro $C_{17}H_{17}N_9O_5S_3$:

nalezeno:

38,61 % C, 3,42 % H, 23,73 % N, 18,10 % S,

vypočteno:

39,00 % C, 3,28 % H, 24,1 % N, 18,40 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 271 \text{ nm}$,

$E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 580$.

TLC: $R_f = 0,29$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

IR (KBr):

- ν (N—H) —NH₂ skupina 3380, 3280, 3160 cm^{-1} ,
- ν (C=O) β -laktam 1765 cm^{-1} ,
- ν (C=O) konjugovaný amid 1660 cm^{-1} ,
- ν (—NH₂) na heterocyklu 1570 cm^{-1} ,
- ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid 1570 až 1530 cm^{-1} .

NMR ppm (DMSO-d₆):

- 3,68 (2H, q, 2-CH₂—),
- 3,73 (2H, s, —S—CH₂—CO—),
- 4,31 (2H, q, 3-CH₂),
- 5,10 (1H, d, 6-H),
- 5,63 (1H, d—d, 7-H),
- 5,94 (1H, d, —CO—CH=),
- 6,39 (1H, s, 7-H na pyridazinovém kruhu),
- 6,97 (1H, d, =CH—S)
- $J_{\text{CH}=\text{CH}(\text{cis})} = 10 \text{ Hz}$,
- 7,16 (2H, d, —CONH₂),
- 7,98 (2H, s (široký), 8-NH₂ na pyridazinovém kruhu),
- 9,2 (1H, d, —CONH).

Kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_3$:

nalezeno:

39,81 % C, 3,21 % H, 21,81 % N, 18,4 % S,

vypočteno:

40,10 % C, 3,17 % H, 22,10 % N, 18,90 % S.

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 271 \text{ nm}$,

$E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 461$,

inflexe při 242 nm,

$E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 450$.

TLC: $R_f = 0,26$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

IR (KBr):

- ν (C=O) β -laktam 1780 cm^{-1} ,
- ν (C=O) prim. amid 1660 cm^{-1} ,
- ν (C—N) + δ (N—H) sek. amid 1550 cm^{-1} .

Kyselina 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$,

$E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 590$.

TLC: $R_f = 0,30$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

Kyselina 7-(cis- β -karboxyethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylová:

UV (pH 7,4, fosfátový pufr):

$\lambda_{\max} = 271 \text{ nm}$,

$E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 570$.

TLC: $R_f = 0,20$

($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{HCOOH} = 160 : 40 : 20$).

Příklad 2

K vodné suspenzi 5,23 g kyseliny 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové v 80 ml vody se přidá stechiometrické množství hydrogenuhličitanu sodného, takže se získá kompletní roztok sloučeniny. Tento roztok se potom lyofilizuje a dostane se sodná sůl kyseliny 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové.

Analogicky se mohou vyrobit soli sloučenin popsanych v předchozích příkladech.

Příklad 3

K roztoku 1,3 g kyseliny 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(1-tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové ve 30 ml ethylacetátu se přidá stechiometrické množství 30% roztoku sodné soli kyseliny 2-ethylhexanové v isopropylalkoholu. Po třicetiminutovém míchání při teplotě místnosti se směs zředí petroletherem a získaná sraženina se odfiltruje. Získá se sodná sůl kyseliny 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové.

Obdobně se mohou vyrobit soli sloučenin popsanych v předchozích příkladech.

Příklad 4

K suspenzi 2,74 g sodné soli kyseliny 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové ve 40 ml acetonu se přidá 10% roztok jodidu sodného v 0,4 ml vody a 0,72 ml chlormethylpivalátu. Suspenze se zahřívá 3 hodiny pod zpětným chladičem a potom ochladí na 5 °C. Pevná látka se odfiltruje a výsledný roztok se odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek se rozpustí v 50 ml ethylacetátu a výsledný roztok se promyje 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného ve vodě a potom vodou, suší a odpaří do sucha. Získá se tak pivaloyloxymethylester kyseliny 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové.

Analogicky se vyrobí pivaloyloxymethyl-estery sloučenin popsaných v předchozích příkladech.

Příklad 5

Farmaceutická směs pro injekce se připraví rozpuštěním 100 až 500 mg sodné soli kyseliny 7-(cis- β -karboxamidoethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové v 1 až 2 ml sterilní vody nebo sterilního normálního salinického roztoku.

Obdobně se vyrobí farmaceutické směsi pro injekce, které obsahují sloučeniny popsané dříve v předchozích příkladech.

Příklad 6

1,9 g 6-merkapt-8-aminotetrazolo-[1,5-b]pyridazinu a 1,84 g hydrogenuhlitanu sodného se přidá k roztoku 4,89 g dvojsodné soli kyseliny 7-(cis- β -karboxyethylenthioacetamido)cefalosporanové ve 40 ml acetonu a 200 ml fosfátového pufru o pH 7. Vzniklá směs se míchá při 60 °C po dobu 6 hodin. Po ochlazení se přidá ethylacetát a směs se okyslí na pH 2 10% kyselinou chlorovodíkovou. Po filtraci se oddělí organická fáze a vodná fáze se zalkalizuje 10% amoniakem na pH 3 a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, suší a odpaří. Dostane se zbytek, který se vyjme ethyletherem a v 65% výtěžku poskytne kyselinu 7-(cis- β -karboxyethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo-[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylovou. Analytické a spektrální údaje jsou identické s údaji uvedenými v příkladu 23.

Výchozí kyselina 7-(cis- β -karboxyethylenthioacetamido)cefalosporanová se vyrobí takto:

K roztoku 2,41 g difenylmethylesteru kyseliny 7-aminocefalosporanové v 50 ml bezvodého sym. dichlorethanu, ochlazenému na 0 °C, se za míchání přidá 0,88 ml N,N-diethylanilinu a potom roztok 1,3 g cis- β -terc.-butoxykarbonylethylenmerkaptacetilchlorid v 10 ml bezvodého sym. dichlorethanu. V míchání se pokračuje 20 minut při 0 °C a potom 1 hodinu při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek vyjme ethylacetátem a ten se promyje roztokem hydrogensíranu draselného, chloridu sodného a hydrogenuhlitanu sodného. Roztok se potom suší síranem sodným. Odpaří ve vakuu a čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu s ethyletherem jako eluentem. Zmenšením objemu a filtrací se dostane 2,3 g difenylmethylesteru kyseliny 7-(cis- β -terc.-butoxykarbonylethylenenthioacetamido)cefalosporanové, teplota tání 135 až 137 °C.

Difenylmethylester uvedený shora se přidá za míchání ke směsi 20 ml kyseliny trifluorctové a 5 ml anisolu při 0 °C. Směs

se míchá 30 minut při 0 °C a potom odpaří ve vakuu, aniž by se provádělo zahřívání. Polopevný zbytek se vyjme 50 ml ethyletheru, míchá 10 minut, filtruje, opět promyje ethyletherem a získá se 1,1 g (96,6 procenta) bílého prášku kyseliny 7-(cis- β -karboxyethylenthioacetamido)cefalosporanové, teplota tání 169 °C [rozklad].

Analýza pro $C_{15}H_{16}N_2O_6S_2$:

nalezeno:

43,15 % C, 3,62 % H, 6,51 % N, 15,20 % S,

vypočteno:

43,26 % C, 3,87 % H, 6,72 % N, 15,4 % S.

Výchozí cis- β -terc.butoxykarbonylethylenmerkaptacetilchlorid se vyrobí takto:

2,08 g chloridu fosforečného se přidá za chlazení na -5 °C k roztoku 2,2 g kyseliny cis- β -terc.butoxykarbonylethylenmerkaptacetové ve 100 ml bezvodého ethyletheru. V míchání se pokračuje 5 minut při -5 °C a potom 2,5 hodiny při 0 °C. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek vyjme benzenem a opět odpaří ve vakuu do sucha. Olejovitý zbytek ztuhne a získá se produkt, který se použije v následující reakci bez dalšího čištění.

Kyselina 7-(cis- β -karboxyethylenthioacetamido)cefalosporanová se může také vyrobit reakcí kyseliny cis- β -terc.butoxykarbonylethylenmerkaptacetové s kyselinou 7-aminocefalosporanovou a potom odstraněním karboxylové chránící skupiny, jako je uvedeno v příkladu 23.

Příklad 7

Podle postupu z příkladu 27 se také vyrobí produkt popsaný v příkladu 24.

Příklad 8

K suspenzi 5,23 g kyseliny 7-(cis- β -karboxyethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo-[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové v 80 ml vody se přidá stechiometrické množství hydrogenuhlitanu sodného, pro úplné rozpuštění sloučeniny. Tento roztok se potom lyofilizuje a získá se dvojsodná sůl kyseliny 7-(cis- β -karboxyethylenthioacetamido)-3-[(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové.

Stejným způsobem se také vyrobí sůl sloučeniny popsané v příkladu 24.

Příklad 9

K roztoku 1,3 g kyseliny 7-(cis- β -karboxyethylenthioacetamido)-3-[(1-tetrazolo-[1,5-b]pyridazin-8-amido-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové ve 30 ml ethylacetátu se přidá stechiometrické množství 30% roztoku sodné soli kyseliny 2-ethylhexanové

v isopropylalkoholu. Po třicetiminutovém míchání při teplotě místnosti se směs zředí petroletherem a získaná sraženina se odfiltruje. Získá se dvojsodná sůl kyseliny 7-(cis-β-karboxyethylthioacetamido)-3-[(1-tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové.

Příklad 10

Farmaceutický roztok pro injekce se vy-

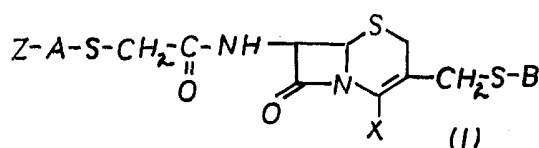
robí rozpuštěním 100 až 500 mg sodné soli kyseliny 7-(cis-β-karboxyethylthioacetamido)-3-[(1-tetrazolo[1,5-b]pyridazin-8-amino-6-yl)thiomethyl]-3-cefem-4-karboxylové v 1 až 2 ml sterilní vody nebo sterilního normálního salinického roztoku.

Analogicky se vyrobí farmaceutický roztok pro injekce ze sloučeniny popsané v příkladu 24.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby heteromonocyklických a heterobicyklických derivátů nenasycen-

né kyseliny 7-acylamido-3-cefem-4-karboxylové obecného vzorce I

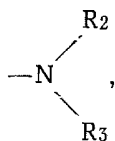


ve kterém

Z znamená kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu nebo skupinu —COOR, kde R značí vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

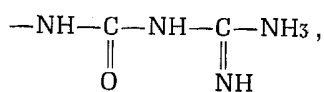
A znamená přímý nebo rozvětvený nenasycený alifatický uhlovodíkový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku, který je popřípadě substituován jedním nebo několika substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující

- hydroxyskupinu,
- halogen,
- kyanoskupinu,
- COOR, kde R má shora uvedený význam,
- COR, kde R má shora uvedený význam,
- R₁—SO₂—, kde R₁ znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,
-

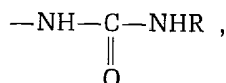


kde každý ze zbytků R₂ a R₃, které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R₂ a R₃ tvoří spolu s atomem dusíku heteromonocyklický nasycený nebo nenasycený kruh o pěti nebo šesti atomech, který popřípadě obsahuje druhý heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík,

h)

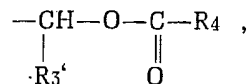


i)

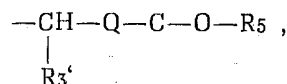


kde R má shora uvedený význam,

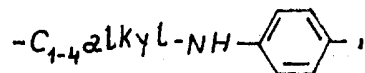
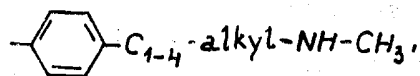
X znamená volnou karboxylovou skupinu nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu obecného vzorce —COOM, v němž M je zbytek



nebo



v nichž R₃' značí atom vodíku nebo C₁₋₆alkyl, Q je atom kyslíku nebo skupina —NH, R₄ je C₁₋₆alkyl, popřípadě substituovaný alespoň jednou aminoskupinou, která je popřípadě substituována, nebo aralkyl, například benzyl, substituovaný alespoň jednou aminoskupinou, která je popřípadě substituována, například R₄ značí —C₁₋₄alkyl—NH—CH₃,



R₅ značí C₁₋₆alkyl, fenyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl, pyridyl, indanyl nebo benzyl,

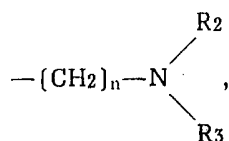
B znamená 1. tetrazolylový zbytek, který je substituován

a') alkylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku,

b') alkenylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku,

c') $-\text{CH}_2\text{CN}$,

d')



kde n představuje nulu nebo celé číslo od 1 do 3 a R_2 a R_3 mají shora uvedený význam,

e') $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}$, kde n a R mají shora uvedený význam,

f') $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}$, kde R má shora uvedený význam,

g') $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}_2$, kde n má shora uvedený význam,

h') $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{NO}-\text{CH}_2-\text{COOR}$, kde R má shora uvedený význam,

i') $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}_2$,

l') $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_3\text{H}$, kde n má shora uvedený význam,

m') $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_3\text{H}$,

2. thiadiazolylový zbytek, který je substituován

a'') alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

b'') kyanoskupinou,

c'') hydroxyskupinou,

d'') alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

e'') $-\text{CH}_2\text{CN}$,

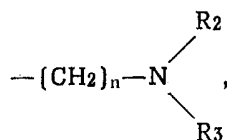
f'') karbamoylovou skupinou,

g'') $-\text{SR}$, kde R má shora uvedený význam,

h'') $-\text{SO}_2\text{R}$,

i'') $\text{R}_1-\text{SO}_2-\text{NH}-$, kde R_1 má shora uvedený význam,

l'')



kde n, R_2 a R_3 mají shora uvedený význam,

m'') $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}$, kde n a R mají shora uvedený význam,

n'') $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}$, kde R má shora uvedený význam,

o'') $-\text{NH}-\text{CONH}_2$,

p'') $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$,

q'') $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOR}$, kde R má shora uvedený význam,

r'') $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}$, kde n a R mají shora uvedený význam,

s'') $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}$, kde R má shora uvedený význam,

t'') $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}_2$,

u'') $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_3\text{H}$, kde n má shora uvedený význam,

v'') $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_3\text{H}$,

z'') $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}$, kde R má shora uvedený význam,

3. heterobicyklický kruh obsahující alespoň dvě dvojně vazby, ve kterém každý z kondenzovaných heteromonocyklických kruhů, které jsou stejné nebo rozdílné, tvoří heteromonocyklický kruh o pěti nebo šesti atomech, který obsahuje alespoň jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, přičemž heterobicyklický kruh je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující

a''') hydroxyskupinu,

b''') kyanoskupinu,

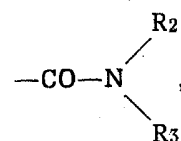
c''') $-\text{SH}$,

d''') halogen,

e''') alifatickou acylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

f''') $-\text{CH}_2\text{CN}$,

h''')



kde R_2 a R_3 mají shora uvedený význam,

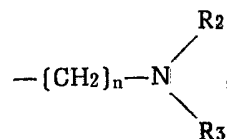
g''') $-\text{COOR}$, kde R má shora uvedený význam,

h''') aminoskupinu, popřípadě substituovanou alifatickou acylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou

$-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}$, kde n a R mají shora uvedený význam,

i''') alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu a halogen,

l''')



kde n, R_2 a R_3 mají shora uvedený význam,

m''') $-\text{SR}_1$, kde R_1 má shora uvedený význam,

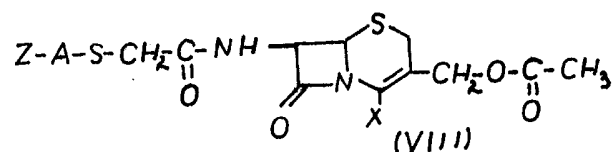
n''') $-\text{SO}_2\text{R}_1$, kde R_1 má shora uvedený význam,

o''') $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CN}$,

p''') $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$ a

q''') $-(\text{S})_{n_1}-\text{CH}_2-\text{COOR}$, kde n_1 znamená nulu nebo 1 a R má shora uvedený význam,

jakož i jejich farmaceuticky a veterinárně přijatelných solí, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VIII



kde

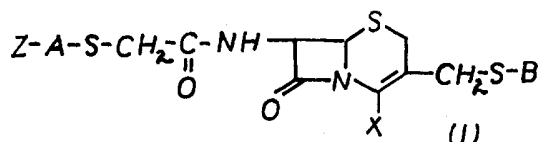
Z, A a X mají shora vymezený význam, nebo její sůl, se sloučeninou obecného vzorce IX



kde

B má shora vymezený význam, nebo s jejím reaktivním derivátem, a sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky nebo veterinárně přijatelnou sůl a/nebo popřípadě volná sloučenina se získá ze soli a/nebo popřípadě sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl se převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl a/nebo se popřípadě směs isomerů rozštěpí na jednotlivé isomery.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu heteromonocyklických a heterobicyklických derivátů nenasycené kyseliny 7-acylamido-3-cefem-4-karboxylové obecného vzorce I



ve kterém

Z znamená kyanoskupinu nebo karbamoylovou skupinu,

A znamená přímý nebo rozvětvený nenasycený alifatický uhlovodíkový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku, který je popřípadě substituován jedním nebo několika substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující

a) hydroxyskupinu,

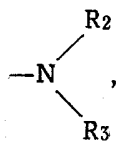
b) halogen,

c) kyanoskupinu,

e) —COR, kde R má shora uvedený význam,

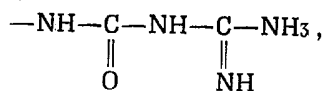
f) R₁—SO₂—, kde R₁ znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

g)



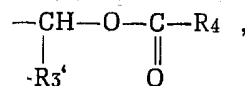
kde každý ze zbytků R₂ a R₃, které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo R₂ a R₃ tvoří spolu s atomem dusíku heteromonocyklický nasycený nebo nenasycený kruh o pěti nebo šesti atomech, který popřípadě obsahuje druhý heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík,

h)

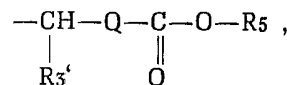


X znamená volnou karboxylovou skupinu

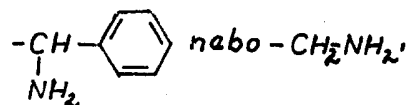
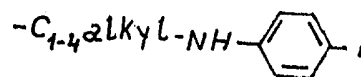
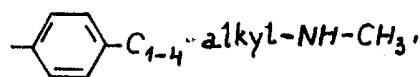
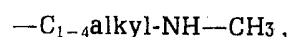
nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu obecného vzorce —COOM, v němž M je zbytek



nebo



v nichž R₃' značí atom vodíku nebo C₁₋₆alkyl, Q je atom kyslíku nebo skupina NH, R₄ je C₁₋₆, popřípadě substituovaný alespoň jednou aminoskupinou, která je popřípadě substituovaná, nebo aralkyl, například benzyl, substituovaný alespoň jednou aminoskupinou, která je popřípadě substituována, například R₄ značí



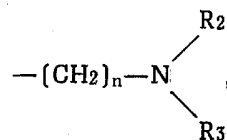
R₅ značí C₁₋₆alkyl, fenyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl, pyridyl, indanyl nebo benzyl,

B znamená 1. tetrazolový zbytek, který je substituován

a') alkylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku,

c') —CH₂CN,

d')



kde n představuje nulu nebo celé číslo od 1 do 3 a R₂ a R₃ mají shora uvedený význam,

e') —(CH₂)_n—COOR, kde n a R mají shora uvedený význam,

l') —(CH₂)_n—SO₃H, kde n má shora uvedený význam,

m') —CH=CH—SO₃H,

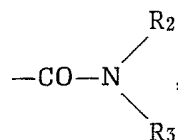
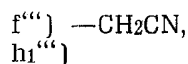
2. thiadiazolylový zbytek, který je substituován

a") alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

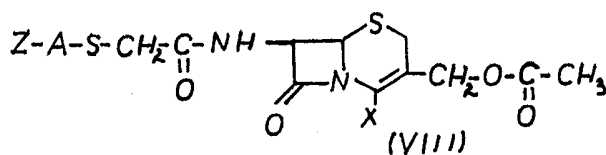
- b^{''}) kyanoskupinou,
 c^{''}) hydroxyskupinou,
 d^{''}) alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 e^{''}) —CH₂CN,
 f^{''}) karbamoylovou skupinou,
 h^{''}) —SO₂R,
 i^{''}) R₁—SO₂—NH—, kde R₁ má shora uvedený význam,
 m^{''}) —(CH₂)_n—COOR, kde n a R mají shora uvedený význam,
 u^{''}) —(CH₂)_n—SO₃H, kde n má shora uvedený význam,
 v^{''}) —CH=CH—SO₃H,

3. heterobicyklický kruh obsahující alespoň dvě dvojné vazby, ve kterém každý z kondenzovaných heteromonocyklických kruhů, které jsou stejné nebo rozdílné, tvoří heteromonocyklický kruh o pěti nebo šesti atomech, který obsahuje alespoň jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, přičemž heterobicyklický kruh je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující

- a^{'''}) hydroxyskupinu,
 b^{'''}) kyanoskupinu,
 c^{'''}) —SH,
 d^{'''}) halogen,
 e^{'''}) alifatickou acylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,



- g^{'''}) —COOR, kde R má shora uvedený význam,
 h^{'''}) aminoskupinu, popřípadě substituovanou alifatickou acylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, kde n a R mají shora uvedený význam,
 i^{'''}) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu a halogen,
 m^{'''}) —SR₁, kde R₁ má shora uvedený význam,
 n^{'''}) —SO₂R₁, kde R₁ má shora uvedený význam,
 o^{'''}) —S—CH₂—CN,
 p^{'''}) —S—CH₂—CO—NH₂ a
 q^{'''}) —(S)_n—CH₂—COOR, kde n₁ znamená nulu nebo 1 a R má shora uvedený význam,
 jakož i jejich farmaceuticky a veterinárně přijatelných solí, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VIII



kde

Z, A a X mají shora vymezený význam, nebo její sůl, se sloučeninou obecného vzorce IX



kde

B má shora vymezený význam, nebo s jejím reaktivním derivátem, a slou-

čenina obecného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky nebo veterinárně přijatelnou sůl a/nebo popřípadě volná sloučenina se získá ze soli a/nebo popřípadě sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl se převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl a/nebo se popřípadě směs isomerů rozštěpí na jednotlivé isomery.