



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226028

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/57//
A 61 K 31/545

(22) Přihlášeno 23 12 80
(21) (PV 3880-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 24 12 79
(7931616) Francie
(40) Zveřejněno 24 06 83
(45) Vydáno 15 02 86

(72) Autor vynálezu JUNG FREDERIC HENRI, REIMS (Francie)
(73) Majitel patentu ICI PHARMA, ENGHEN-LES-BAINS (Francie)

(54) Způsob výroby cefalosporinových derivátů

1

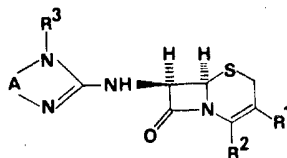
Vynález popisuje způsob výroby cefalosporinových derivátů majících antibakteriální vlastnosti.

Převážná většina terapeuticky upotřebitelných antibiotik na bázi penicilinových a cefalosporinových kruhových systémů nese v poloze 6β resp. 7β acylaminoskupinu. Byl zkoumán velký počet jiných substituentů v těchto polohách, výsledné sloučeniny však v podstatě v nejlepším případě vykazovaly jen slabou antibakteriální účinnost. Výjimkou z tohoto zobecnění je amidinový substituent. Bylo zjištěno, že deriváty penicilinu nesoucí v 6β -poloze substituovaný amidinový zbytek (viz například britské patentní spisy č. 1 315 566 a číslo 1 406 732), vykazují užitečnou antibakteriální účinnost a dvě z těchto sloučenin, mecillinam a pivmecillinam, se nacházejí na trhu. Naproti tomu bylo však zjištěno, že cefalosporinové deriváty nesoucí odpovídající amidinový zbytek v poloze 7β (viz DOS č. 2 430 375), překvapivě mají jen nízkou antibakteriální účinnost (viz F. J. Lund, "6 β -Amidino Penicilanic Acids - Synthesis and Antibacterial Properties" v "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics", ed. J. Elks, The Chemical Society Special Publication č. 28, Londýn 1977, str. 42 až 43 a J. Altman a spol., J. Med. Chem., 1975, 18, 627 až 630).

Nyní bylo zjištěno, že zavede-li se do polohy 7beta-cefalosporinového jádra guanidinový zbytek, v němž jsou dva z dusíkových atomů spojeny dvěma uhlíkovými můstky za vzniku 2-imidazolinového nebo imidazolového kruhu, vzniknou sloučeniny s pozoruhodnými antibakteriálními vlastnostmi.

V soulase s tím popisuje vynález způsob výroby cefalosporinových derivátů obecného vzorce I

226028

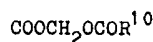


(I)

ve kterém

R^1 znamená atom vodíku nebo chloru, metylovou skupinu, acetoxy-metylovou skupinu, 1-metyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-karboxymetyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-(2-dimethylamino)etyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-sulfometyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-isopropyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-(2,2,2-trifluor)etyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-fenyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-(2-methylthio)etyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1,3,4-thiadiazol-2-ylthiometylovou skupinu, 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiometylovou skupinu, 1,2,3-thiadiazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1H-1,2,3-triazol-4-ylthiometylovou skupinu, 5-trifluormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylthiometylovou skupinu, 4,6-dimethylpyrimid-2-ylthiometylovou skupinu, 2-thiazolin-2-ylthiometylovou skupinu, benzoxazol-2-ylthiometylovou skupinu, benzthiazol-2-ylthiometylovou skupinu, 2-karboxyfenylthiometylovou skupinu, (6-karboxymetyl-7-hydroxypyrrolo[1,2-b]pyridazin-2-yl)thiometylovou skupinu, metoxymetylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, azidometylovou skupinu, aminometylovou skupinu, benzoyloxymetylovou skupinu, acetylaminometylovou skupinu, karbamoyloxymetylovou skupinu, 2-methylthio-1,3,4-thiadiazol-5-ylthiometylovou skupinu, 2-merkapt-1,3,4-thiadiazol-5-ylthiometylovou skupinu, 2-acetyl-amino-1,3,4-thiadiazol-5-ylthiometylovou skupinu, 5-metyl-1,2,4-thiadiazol-2-ylthiometylovou skupinu, 2-sulfometyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylthiometylovou skupinu, 4-metyl-5-(3-karboxypropyl)thiazol-2-ylthiometylovou skupinu, 2H-2-metyl-1,2,3-triazol-4-ylthiometylovou skupinu, 1H-1,2,4-triazol-2-ylthiometylovou skupinu, 4,5-dihydro-6-hydroxy-4-metyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-ylthiometylovou skupinu, 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-metyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-ylthiometylovou skupinu, 1-oxidopyrid-2-ylthiometylovou skupinu, imidazol[4,5-b]pyrid-2-ylthiometylovou skupinu nebo imidazo[4,5-d]pyrimidin-2-ylthiometylovou skupinu,

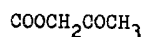
R^2 představuje karboxylovou skupinu nebo zbytek vzorce



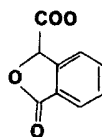
kde

R^{10} znamená metylovou, etylovou nebo terc.butylovou skupinu,

nebo R^2 představuje zbytek vzorce



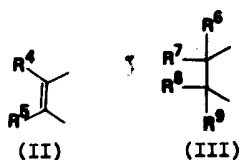
nebo



2

R^3 znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu, metylovou skupinu, metoxy-skupinu, acetylovou skupinu nebo 4-metoxybenzylovou skupinu a

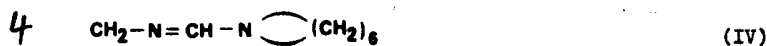
A představuje zbytek vzorce II nebo III



v nichž

každý ze symbolů R^4 a R^5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy atom vodíku, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, metylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, 3-hydroxypropylovou skupinu, etoxykarbonylovou skupinu, fenylovou skupinu, aminometylovou skupinu, 2-hydroxypropylovou skupinu, propylovou skupinu, butylovou skupinu nebo 3-aminopropylovou skupinu, nebo

R^4 a R^5 jsou spolu spojeny a společně s uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, tvoří cyklohexenový, benzenový, naftalenový či dihydroacenaftalenový kruh, přičemž benzenový kruh je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru a chloru, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, nitroskupinu, metylovou skupinu, metoxyskupinu, trifluormetylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, aminometylovou skupinu, acetylaminoskupinu, azidometylovou skupinu, acetylaminometylovou skupinu, kyanmetylovou skupinu a karbamoylmetylovou skupinu, a zbytky vzorců IV, V a VI



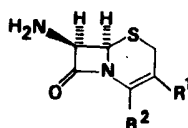
kde

Ph znamená fenylovou skupinu a

každý ze symbolů R^6 , R^7 , R^8 a R^9 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy atom vodíku, hydroxymetylovou skupinu, aminometylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, metoxykarbonylovou skupinu, metylovou skupinu, n-hexylovou skupinu, fenoxymetylovou skupinu, popřípadě substituovanou difenylmetylovou skupinou, nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru a chloru, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, fenylovou skupinu a dimethylaminoskupinu, nebo

R^7 a R^8 , jsou-li ve vzájemném uspořádání cis, jsou spolu spojeny a společně s uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, tvoří cyklopropanový, cyklobutanový, cyklopentenový nebo cyklohexanový kruh, nebo

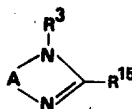
R^6 představuje karboxylovou skupinu a R^7 , R^8 a R^9 znamenají atomy vodíku, a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami nebo bázemi těch sloučenin obecného vzorce I, které obsahují volné bazické, popřípadě kyselé skupiny; vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VII



(VII)

ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,
nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VIII



(VIII)

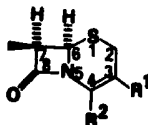
ve kterém

R^3 a A mají shora uvedený význam a

R^{15} představuje atom halogenu,

načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, obsahující volnou kyselinou skupinu, reakcí s báží poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt převede na svoji adiční sůl s báží nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, obsahující volnou bazickou skupinu, popřípadě převede reakcí s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný aniont na svoji adiční sůl s kyselinou.

Je třeba zdůraznit, že ve shora uvedeném obecném vzorci I a v celém tomto textu je uváděnou stereochemií 3-cefemového jádra obecného vzorce X



(X)

absolutní konfigurace. Dále je třeba zdůraznit, že i když ve vzorcích I, II a IV je dvojná vazba (nebo dvojná vazby) zakreslena vždy v určité poloze, mohou v některých případech existovat i jiné tautomerní formy, a že tyto tautomerní formy rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Je ovšem třeba poznamenat, že Δ^3 -dvojná vazba mezi uhlíky nesoucími substituenty R^1 a R^2 má fixní polohu. Rovněž je třeba připomenout, že obsahují-li sloučeniny obecného vzorce I jak kyselé, tak bazické centrum, mohou existovat ve formě obojetného iontu.

Pokud symbol A představuje zbytek shora uvedeného vzorce III, obsahuje takováto sloučenina obecného vzorce I, popřípadě jeden nebo dva atomy uhlíku, z nichž každý nese nestejně atomy nebo zbytky ve významu symbolů R^6 a R^7 , resp. R^8 a R^9 . V případě přítomnosti jednoho takového uhlíkového atomu existuje sloučenina obecného vzorce I ve dvou diastereomerních formách. V případě přítomnosti dvou takovýchto uhlíkových atomů existuje sloučenina obecného vzorce I ve čtyřech diastereomerních formách. Je pochopitelné, že užitečné vlastnosti, jak budou definovány níže, těchto diastereomerů se mohou lišit a proto v případě, že A představuje zbytek obecného vzorce III, zahrnuje vynález směs diastereomerů obecného vzorce I a všechny individuální diastereomery mající užitečné vlastnosti, přičemž je obecně známo, jak lze tyto individuální diastereomery získat a jak je možno stanovit

jejich biologické vlastnosti. Obdobné závěry platí i pro případy, že sloučenina obecného vzorce I obsahuje centrum asymetrie v jiné části molekuly.

Symbol R^{15} ve výchozích látkách obecného vzorce VIII představuje například atom halogenu, s výhodou fluoru nebo chloru. Reakce se výhodně provádí v přítomnosti alespoň jednoho ekvivalentu kyseliny, aby se sloučenina obecného vzorce VIII nacházela v protonované formě. Reakci je možno uskutečnit v přítomnosti ředidla nebo rozpouštědla, například acetonitrilu, dimethylformamidu nebo tetrahydrofuranu, nebo směsi těchto rozpouštědel, a lze ji urychlit nebo ukončit zahřevem, například zahřevem na 70 °C nebo na teplotu varu ředidla či rozpouštědla. Sloučeninu obecného vzorce VIII je možno účelně připravit in situ reakcí odpovídajícího N-trifenylmetylderivátu s p-toluensulfonovou kyselinou. K vzniklé reakční směsi se pak přidá sloučenina obecného vzorce VII.

Pokud se způsobem podle vynálezu získá sloučenina obecného vzorce I ve formě volné kyseliny či volné báze, nebo ve formě obojetného iontu, a má-li se připravit sůl, nechá se sloučenina obecného vzorce I ve formě volné kyseliny nebo ve formě obojetného iontu reagovat s bází poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt, nebo se sloučenina obecného vzorce I ve formě volné báze nebo ve formě obojetného iontu nechá reagovat s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný aniont. Pokud se způsobem podle vynálezu získá sloučenina obecného vzorce I ve formě adiční soli s kyselinou a má-li se připravit příslušný obojetný iont, nechá se sloučenina obecného vzorce I ve formě adiční soli s kyselinou reagovat s epoxidem o nízké molekulové hmotnosti, jako s epoxypropanem.

Četné ze sloučenin obecného vzorce VII, používané při práci způsobem podle vynálezu, jsou známé. Ty z těchto látek, které jsou nové, je možno připravit ze známých 7-aminocefalosporinových derivátů standardními chemickými transformacemi známými v oblasti chemie cefalosporinů, například tak, jak je popsáno v příkladu 3.

Četné ze sloučenin obecného vzorce VIII, používané při práci způsobem podle vynálezu, jsou známé. Ty z těchto látek, které jsou nové, je možno připravit standardními chemickými transformacemi známými v oblasti chemie imidazolu a 2-imidazolinu, například tak, jak je popsáno v příkladech 4 a 7.

Konkrétní sloučeniny, které je možno vyrobit způsobem podle vynálezu, jsou popsány v příkladech provedení. V následující části je uvedena skupina výhodných sloučenin, které je možno vyrobit způsobem podle vynálezu:

3-acetoxymetyl-7-(5-hydroxybenzimidazol-2-yl)aminocef-3-em-4-karboxylová kyselina,
 7-(5-hydroxybenzimidazol-2-yl)amino-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
 3-[1-(2-dimethylamino)etyl-1H-tetrazol-5-yl]thiometyl-7-imidazol-2-ylaminocef-3-em-4-karboxylová kyselina,
 3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)thiometyl-7-imidazol-2-ylaminocef-3-em-4-karboxylová kyselina,
 3-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiometyl-7-(imidazol-2-yl)aminocef-3-em-4-karboxylová kyselina,
 3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiometyl-7-(imidazol-2-yl)aminocef-3-em-4-karboxylová kyselina,
 3-(1-karboxymetyl-1H-tetrazol-5-yl)thiometyl-7-(imidazol-2-yl)aminocef-3-em-4-karboxylová kyselina,
 7-(imidazol-2-yl)amino-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
 7-(imidazol-2-yl)amino-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
 7-(imidazol-2-yl)amino-3-(1-sulfometyl-1H-tetrazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,

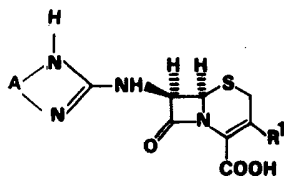
- 7-(imidazol-2-yl)amino-3-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
- 7-(imidazol-2-yl)amino-3-[1-(2,2,2-trifluor)etyl-1H-tetrazol-5-yl] thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
- 7-(imidazol-2-yl)amino-3-[1-(2-methylthio)etyl-1H-tetrazol-5-yl] thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
- 7-(imidazol-2-yl)amino-3-(5-trifluormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
- 7-(4-metylimidazol-2-yl)amino-3-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
- 7-(4-metylimidazol-2-yl)amino-3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
- 7-(4,5-dimetylimidazol-2-yl)amino-3-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina
- 3-acetoxymetyl-7-(4-hydroxymetylimidazol-2-yl)aminocef-3-em-4-karboxylová kyselina,
- 7-(2-imidazolin-2-yl)amino-3-metylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
- 7-(4-fenyl-2-imidazolin-2-yl)amino-3-metylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
- 7-[4-(4-kyan)fenyl-2-imidazolin-2-yl]amino-3-metylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
- 7-[4-(4-dimethylamino)fenyl-2-imidazolin-2-yl]amino-3-metylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
- 7-(2,4-diazabicyklo 3,1,0 hex-2-en-3-yl)amino-3-metylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,
- 7-(2,4-diazabicyklo 3,1,0 hex-2-en-3-yl)amino-3-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina a
- 7-(2,4-diazabicyklo 3,1,0 hex-2-en-3-yl)amino-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina,

jakož i farmaceuticky upotřebitelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami nebo bázemi.

Vhodnými adičními solemi cefalosporinových derivátů, které je možno vyrobit způsobem podle vynálezu, s kyselinami, jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou, sírovou, citrónovou nebo maleinovou. Vhodnými adičními solemi cefalosporinových derivátů, které je možno vyrobit způsobem podle vynálezu, s bázemi, jsou například soli s alkalickými kovy (jako soli sodné nebo draselné), soli s kovy alkalických zemin (jako soli vápenaté nebo hořečnaté), nebo soli s primárními, sekundárními či terciárními organickými aminy (jako s triethylaminem, prokainem, dibenzylaminem a N,N'-dibenzyletyléndiaminem, a s jinými aminy, které se používají k přípravě s cefalosporiny).

Jak již bylo uvedeno výše, mají cefalosporinové deriváty vyrobené způsobem podle vynálezu antibakteriální vlastnosti. Popisované sloučeniny jsou tedy užitečnými antibakteriálními činidly, přičemž četné z nich mají široké spektrum účinnosti in vitro proti standardním laboratorním mikroorganismům (a to jak proti gramnegativním, tak gram pozitivním), které se používají k stanovování účinnosti proti patogenním bakteriím. Antibakteriální spektrum a výši účinku příslušné sloučeniny je možno stanovit standardním testem. Výsledky takovýchto testů in vitro, ilustrující biologickou účinnost tří chemických podskupin sloučenin podle vynálezu (imidazoly, benzimidazoly a 2-imidazoliny), jsou uvedeny v následující tabulce. Antibakteriální účinnost je uváděna ve formě hodnot minimálních inhibičních koncentrací (MIC) zjišťovaných zředovací technikou na agaru při použití inokula cca 10^5 bakterií.

Testované sloučeniny odpovídají obecnému vzorci



T a b u l k a

Organismus	Označení	MIC $\mu\text{g/ml}$	
		A	R ¹
<i>Strep. pyogenes</i>	A1	16	2
<i>Staph. aureus</i>	A6	32	2
<i>E. coli</i>	A8	0,12	2
<i>K. aerogenes</i>	A10	0,5	4
<i>Ent. cloacae</i>	A13	4	> 64
<i>Serratia marescens</i>	A16	1	64
<i>Proteus mirabilis</i>	A18	32	4
<i>Ps. aeruginosa</i>	A21	> 256	> 64

Antibakteriální vlastnosti sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu je možno rovněž prokázat běžnými testy na myších.

Myším se během jednoho dne ve dvou jednotlivých dávkách subkutánně podají níže uvedené sloučeniny. Každá z výše uvedených dávek představuje nejméně desetinasobek minimální účinné dávky, jež chrání 50 % myši proti bakteriální infekci (PD_{50}).

7-(2-imidazolyl)amino-3-(1H-1-metyltetrazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina (dávka 100 mg/kg);

3-acetoxymetyl-7-(2-imidazolyl)aminocef-3-em-4-karboxylová kyselina (dávka 100 mg/kg);

3-acetoxymetyl-7-(4-hydroxybenzimidazol-2-yl)aminocef-3-em-4-karboxylová kyselina (dávka 200 mg/kg);

3-acetoxymetyl-7-[4-(4-dimethylamino)fenyylimidazol-2-yl]aminocef-3-em-4-karboxylová kyselina (dávka 100 mg/kg);

Nebyly zaznamenány žádné zřetelné známky toxicity nebo vedlejší účinky.

Obdobně se myším jak orálně, tak subkutánně podá v jednotlivé dávce 2 g/kg 7-(2-imidazolyl)amino-3-(2-metyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina. Ani v tomto případě nebyly pozorovány žádné zřetelné známky toxicity nebo vedlejší účinky.

Cefalosporinové deriváty, které lze vyrobit způsobem podle vynálezu, je možno používat ve formě farmaceutických prostředků obsahujících tyto cefalosporinové deriváty v kombinaci s netoxickým, farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

Farmaceutické prostředky mohou být například ve formě vhodné k orální, rektální nebo parenterální aplikaci. K těmto účelům je lze o sobě známým způsobem upravovat například na tablety, kapsle, vodné či olejové roztoky nebo suspenze, emulze, dispergovatelné prášky, čípky a sterilní injekční vodné či olejové roztoky nebo suspenze.

Kromě cefalosporinového derivátu obecného vzorce I může farmaceutický prostředek rovněž obsahovat, nebo jej lze aplikovat společně s jedním nebo několika známými léčivými složkami z jiných klinicky používaných antibakteriálních činidel (jako jsou například jiné beta-laktamové deriváty nebo aminoglykosidy), inhibitorů beta-laktamázy (jako je například klavulanová kyselina), renální tubulární blokátory (jako je například probenidid) a inhibitory metabolizujících enzymů (jako jsou například inhibitory peptidáz, jako Z-2-acylamino-3-subst. propenolát).

Výhodným farmaceutickým prostředkem je prostředek vhodný k intravenózním, subkutánním nebo intramuskulárním injekcím, například sterilní injekční prostředek obsahující mezi 1 a 10 % hmotnost/hmotnost cefalosporinového derivátu, nebo prostředek vhodný k orální aplikaci v jednotkové dávkovací formě, například ve formě tablety či kapsle obsahující mezi 100 mg a 1 g cefalosporinového derivátu.

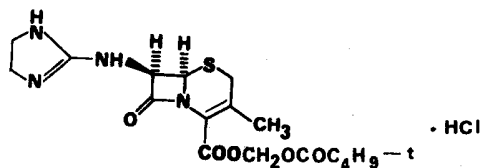
Farmaceutické prostředky se lidem normálně aplikují k potírání infekcí způsobovaných bakteriemi stejným obecným způsobem jako cefalotin, cefoxitin, cefradin a jiné známé klinicky používané cefalosporinové deriváty, přičemž je třeba mít na zřeteli vyšší účinku cefalosporinového derivátu vyrobeného způsobem podle vynálezu ve vztahu k účinnosti známých klinicky používaných cefalosporinů, k vhodnému stanovení dávek. Každý pacient bude denně dostávat intravenózně, subkutánně nebo intramuskulárně dávku od 0,5 do 50 g, s výhodou od 0,5 do 10 g cefalosporinového derivátu, přičemž účinný prostředek se bude podávat jednou až čtyřikrát denně. Intravenózní, subkutánní a intramuskulární podání se provádí pomocí velké injekce. Alternativně je možno intravenózní aplikaci uskutečnit pomocí kontinuální infúze trvající určitou dobu. Alternativně je možno každému pacientovi podat denní orální dávku, která je zhruba ekvivalentní denní parenterální dávce. Výhodná denní orální dávka cefalosporinového derivátu tedy činí 0,5 až 10 g, přičemž příslušný účinný prostředek se podává jednou až čtyřikrát denně.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. NMR spektra se uvádějí v hodnotách δ , vztaženo na tetrametylsilan ($\delta = 0$) jako vnitřní standard, přičemž tvary signálů se označují obvyklými zkratkami (s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet, š = široký signál). Teploty se udávají ve stupních Celsia. Teplota varu používaného petroleteru, pokud není uvedeno jinak, činí 47 až 61 °C. Éterem se míní dietyléter.

V příkladech se cefalosporinové deriváty izolují ve formě solí, a to buď vnitřních solí (obojetný iont) nebo solí s kyselinami, jako s kyselinou bromovodíkovou nebo trifluoroctovou. Charakter izolované soli závisí na řadě faktorů, jako na bazicitě produktu, na dané reakci, na reakčních podmínkách, podmínkách zpracování reakčního produktu a čištění, a na povaze výchozího materiálu (sůl nebo volná báze).

Příklad 1

Tento příklad popisuje přípravu sloučeniny vzorce



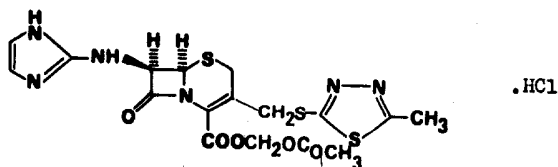
K roztoku 3 g pivaloyloxymethyl-3-methyl-7-aminocef-3-em-4-karboxylát-p-toluensulfonátu ve 100 ml vody se přidá nadbytek hydrogenuhlíčitanu sodného, směs se třikrát extrahuje etylacetátem, spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a zahustí se. Zbytek o hmotnosti 2 g se rozpustí v 75 ml acetonitrilu a k roztoku se přidá 0,86 g 2-chlor-2-imidazolin-hydrochloridu. Směs se 5 hodin míchá při teplotě 40 °C, pak se zfiltruje a filtrát se zahustí. Po překrystalování odparku ze směsi isopropanolu a éteru se získá 0,99 g pivaloyloxymethyl-3-methyl-7-(2-imidazolin-2-yl)aminocef-3-em-4-karboxylát-hydrochloridu, jehož NMR spektrum (perdeuterometanol) obsahuje následující signály: 1,2 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 3,55 (dd, 2H), 3,8 (s, 4H), 5,15 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,85 (dd, 2H).

Příklad 2

K suspenzi p-toluensulfonátu pivaloyloxymethyl-7-amino-3-metylcef-3-em-4-karboxylátu v etylacetátu se za míchání přidá vodný roztok 0,336 g hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a přidá se k ní 1 ekvivalent éterického roztoku chlorovodíku. Směs se odpaří k suchu a k odparku se přidají 3 ml dimethylformamidu a 1,218 g 2-chlorbenzimidazolu. Reakční směs se 24 hodiny míchá při teplotě 70 °C, pak se odpaří k suchu, zbytek se rozpustí v dichlormetanu, roztok se promyje vodou, organická vrstva se vysuší a zahustí se. Produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu na použití směsi dichlormetanu, metanolu a kyseliny octové (98,5:1:0,5 objem/objem/objem) jako elučního činidla. Výsledný olejovitý produkt se dále čistí srážením z dichlormetanového roztoku diisopropyléterem. Ve výtěžku 14 % se získá hydrochlorid pivaloyloxymethyl-7-(2-benzimidazolyl)amino-3-metylcef-3-em-4-karboxylátu, jehož NMR spektrum obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 1,1 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,65 (kvartet, 2H), 4,25 až 4,8 (kvartet, 2H), 4,75 (kvartet, 2H), 6,9 až 7,4 (m, 2H).

Shora popsany postup se opakuje s tím rozdílem, že se namísto 2-chlorbenzimidazolu použije ekvivalentní množství 2-chlor-5-nitrobenzimidazolu a reakce se provádí při teplotě 50 °C. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu při nízké teplotě, za použití směsi dichlormetanu a etylacetátu (70:30 objem/objem) jako elučního činidla, rozpuštěním v dichlormetanu, filtrací a další chromatografií na silikagelu při nízké teplotě, za použití směsi dichlormetanu, éteru a metanolu (69:30:1 objem/objem/objem) jako elučního činidla. Ve výtěžku 25 % se získá pivaloyloxymethyl-7-(5-nitrobenzimidazol-2-yl)-3-metylcef-3-em-4-karboxylát, jehož NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 1,15 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,5 (kvartet, 2H), 5,25 až 5,8 (kvartet, 2H), 5,8 (m, 2H), 7,35 až 8,0 (m, 3H), 8,5 (m, 1H).

Příklad 3



Roztok 0,28 g acetoxyethyl-7-amino-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethylcef-3-em-4-karboxylátu a 0,1 g 2-fluorimidazol-hydrochloridu v 1 ml suchého dimethylformamidu se 2 hodiny zahřívá na 60 °C. Reakční směs se zahustí ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormetanu a metanolu (95:5 objem/objem) jako elučního činidla. Na vyčištěnou sloučeninu se pak působí 1 ekvivalentem chlorvodíku v metanolu. Hydrochlorid se pak vysráží vnesením výsledného roztoku do suchého éteru. Produkt, jímž je hydrochlorid acetoxyethyl-7-(2-imidazolyl)amino-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethylcef-3-em-4-karboxylátu, má následující IČ spektrum (KBr-technika, v cm^{-1}): 1 780 (široký pás), 1 740 (inflexe), 1 655 (ostrý pás), a následující NMR spektrum (perdeuterodimethylsulfoxid + deuterovaná trifluoroctová kyselina): 2,15 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,8 (šs, 2H), 5,3 a 5,8 (kvartet, 2H), 7,1 (s, 2H), přičemž ostatní signály jsou zakryty rozpouštědlem nebo je lze špatně vyhodnotit.

Výchozí ester, používaný při shora popsaném postupu, je možno připravit následovně:

K roztoku 3 g jodidu sodného v 6 ml acetonu se přidá 2,17 g chlormethyl-acetátu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se vnese do roztoku 4,7 g natrium-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-7-(1H-tetrazol-1-yl)acetylaminocéf-3-em-4-karboxylátu v 6 ml dimethylsulfoxidu. Směs se 5 hodin zahřívá na 50 °C, aceton se odpaří a zbytek se vylije do 200 ml vody. Po tritraci se získá práškový produkt, který se odfiltruje a promyje éterem. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormetanu a metanolu jako elučního činidla (95:5 objem/objem). NMR spektrum výsledného acetoxyethyl-7-amino-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethylcef-3-em-4-karboxylátu obsahuje následující signály (perdeuterodimethylsulfoxid + perdeuterometanol): 2,1 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 4,2 a 4,7 (kvartet, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,80 (d, 1H), 5,9 (m, 2H), 9,3 (s, 1H).

K roztoku 2,08 g chloridu fosforečného ve 12 ml suchého dichlormetanu se přidá 1,93 g chinolinu. Výsledná suspenze se ochladí na -15 °C a po částech se k ní přidá 2,63 g shora připraveného acetoxyethyl-7-amino-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethylcef-3-em-4-karboxylátu. Vzniklá černě zbarvená směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a po jednogodinovém míchání se výsledný roztok pod dusíkem přidá k roztoku 3 g 1,3-butandiolu v 5 ml dichlormetanu, ochlazenému na -15 °C. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 100 ml dichlormetanu, načež se vyloučená sraženina odfiltruje. Získá se 1,8 g acetoxyethyl-7-amino-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethylcef-3-em-4-karboxylát-hydrochloridu s následujícím parciálním NMR spektrem (perdeuterodimethylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,1 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 5,2 (šs, 1H), 5,7 (šs, 1H).

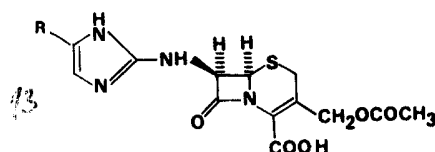
Volná báze se získá tak, že se k suspenzi tohoto hydrochloridu ve směsi vody a dichlormetanu přidává triethylamin až do pH 8. Organická fáze se pak oddělí a odpaří.

Příklad 4

K roztoku 54 mg hydrátu p-toluensulfonové kyseliny v 1 ml suchého dimethylformamidu se přidá 110 mg 2-fluor-1-trifenylylmethylimidazolu a roztok se v přehřáté lázni zahřeje na 80 °C. Po 5 minutách, během kterých úplně proběhne in situ tvorba 2-fluorimidazolu,

se přidá 110 mg 7-amino-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylové kyseliny, v zahřívání se pokračuje 2,5 hodiny, přidá se dalších 50 mg fluorimidazolu, směs se zahřívá ještě 30 minut, načež se ochladí a při teplotě místnosti se odpaří. K zbytku se přidá 10 ml vody a 25 ml etylacetátu, směs se zfiltruje a fáze se oddělí. Vodná vrstva se zahuští na objem 4 ml, zfiltruje se a podrobí se vysokotlaké kapalinové chromatografii na adsorbentu "Partisil 10" (Whatman), za použití směsi vody, metanolu a kyseliny octové (80:20:1 objem/objem/objem) jako elučního činidla. Po přidání acetonu vykristaluje produkt, který po promytí acetonem a éterem poskytne 15 mg 7-(2-imidazolyl)amino-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylové kyseliny, jejíž NMR spektrum obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 3,52 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,6 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,83 (s, 2H), 9,49 (s, 1H).

Shora popsany postup se opakuje za použití 4-karboxy-2-fluor-1-trifenylylmetylimidazolu, 4-etoxykarbonyl-2-fluor-1-trifenylylmetylimidazolu a 3-acetoxymetyl-7-aminocef-3-em-4-karboxylové kyseliny jako výchozích látek. Získají se následující sloučeniny:



R	Poznámka
COOC ₂ H ₅	1, 2
COOH	3, 4

Poznámky:

1. Produkt se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za použití směsi vody, metanolu a kyseliny octové (74:25:1 objem/objem/objem) jako elučního činidla.

2. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 1,22 (t, 3H), 2,03 (s, 3H), 3,32 až 3,61 (kvartet, 2H), 4,17 (kvartet, 2H), 4,56 až 4,93 (kvartet, 2H), 5,14 (d, 1H), 5,67 (kvartet, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28 (s, 1H).

3. Produkt se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za použití směsi vody, metanolu a kyseliny octové (76,5:12,5:1 objem/objem/objem) jako elučního činidla.

4. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,03 (s, 3H), 3,43 až 3,6 (kvartet, 2H), 4,72 až 5,0 (kvartet, 2H), 5,16 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 7,24 (s, 1H).

Výchozí derivát imidazolu je možno připravit následujícím způsobem:

K roztoku 4,45 g 2-fluorimidazolu ve 100 ml dichlormetanu a 7,93 ml trimethylaminu se přidá 14,4 g trifenylylmetylchloridu, směs se 2,5 hodiny míchá, výsledný roztok se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, vyčechá se aktivním uhlím a po filtraci se odpaří. Pevný zbytek se trituruje s éterem a pak s metanolem, čímž se získá 13,6 g 2-fluor-1-trifenylylmetylimidazolu o teplotě tání 182 až 185 °C.

K roztoku 3,28 g 2-fluor-1-trifenylylmetylimidazolu ve 33 ml suchého tetrahydrofuranu

se pod argonem při teplotě -75°C přidají 2 ekvivalenty terc.butyllithia (10 ml 1,93M roztoku v pentanu). Po tříhodinovém míchání při teplotě -75°C se přidá 1,5 ml dimethylformamidu, reakční směs se ještě další hodinu chladí na -75°C , načež se nechá pozvolna ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se zředí éterem, promyje se nejprve 2N kyselinou chlorovodíkovou a pak roztokem chloridu sodného a éterická vrstva se v proudě argonu zahustí, čímž se získá 2,2 g 4-formyl-2-fluor-1-trifenylylmetylimidazolu tajícího při 177 až 179°C .

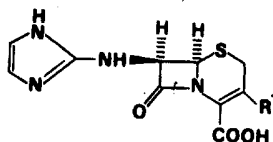
K roztoku 356 mg 4-formyl-2-fluor-1-trifenylylmetylimidazolu v 5 ml etanolu a 3 ml dichlormetanu se přidá nejprve roztok 0,37 g dusičnanu stříbrného v 0,5 ml vody a pak se k němu přikape 5 ml roztoku hydroxidu draselného (5 ml roztoku 2,1 g hydroxidu draselného ve 35 ml vody). Směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a filtrát se extrahuje éterem. Vodná vrstva se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se chloroformem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a odpaří. Získá se 261 mg 4-karboxy-2-fluor-1-trifenylylmetylimidazolu, jehož NMR spektrum obsahuje následující signály (perdeuterodimethylsulfoxid): 7,0 až 7,68 (m, 16H), 11,5 až 12,5 (široký signál, 1H).

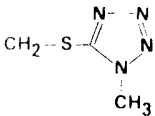
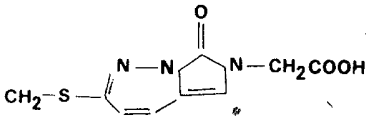
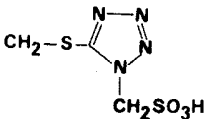
K roztoku 280 mg 4-karboxy-2-fluor-1-trifenylylmetylimidazolu v 0,75 ml tetrahydrofuranu se pod argonem přidá nejprve 0,112 ml 1,5-diazabicyklo[5,4,0]undec-5-enu a pak 0,069 ml etyljodidu. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá voda a směs se extrahuje éterem. Éterický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá 4-etoxykarbonyl-2-fluor-1-trifenylylmetylimidazol ve formě žluté pěny. Výtěžek produktu činí 185 mg a jeho NMR spektrum obsahuje následující signály (deuterochloroform): 1,38 (t, 3H), 4,36 (kvartet, 2H), 7,0 až 7,5 (m, 16H).

P ř í k l a d 5

Suspenze 0,74 g bezvodé p-toluensulfonové kyseliny a 1,17 g 3-acetoxymetyl-7-aminocef-3-em-4-karboxylové kyseliny v 17,5 ml suchého dimethylformamidu se 15 minut míchá při teplotě místnosti, čímž dojde k částečnému rozpuštění pevných podílů. V jediné dávce se přidá 0,74 g 2-fluorimidazolu, směs se 2 hodiny míchá při teplotě 90°C , rozpouštědlo se odpaří při teplotě místnosti, k zbytku se přidá 20 ml 2% (objem/objem) vodné kyseliny octové a směs se extrahuje 20 ml etylacetátu. Vodná vrstva se zahustí na objem 15 ml, zfiltruje se a filtrát se vyčistí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií na adsorbentu "Partisil 10" (Whatman), za použití směsi vody, metanolu a kyseliny octové (80:20:1 objem na objem/objem) jako elučního činidla. Produkt se pak dále čistí tritací s acetonem a promytím acetonem a éterem. Získá se 0,42 g 3-acetoxymetyl-7-(2-imidazolyl)aminocef-3-em-4-karboxylové kyseliny ve formě směsi hydrátů solí s kyselinou octovou a kyselinou p-toluensulfonovou, tající za rozkladu nad 160°C . NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (deuteriumoxid): 2,28 (s, 3H), 3,58 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 7,08 (s, 2H).

Shora uvedený postup se opakuje za použití vždy příslušného 7-aminocefalosporinového derivátu jako výchozího materiálu. Tímto způsobem se získají následující sloučeniny:



R ¹	Poznámka
 <chem>CN1C=NC(SC)=N1</chem>	1, 2, 3
 <chem>OC(=O)CN1C=CC(=N1)SC</chem>	4, 5
 <chem>OS(=O)(=O)CN1C=NC(SC)=N1</chem>	1, 6, 7

Poznámky:

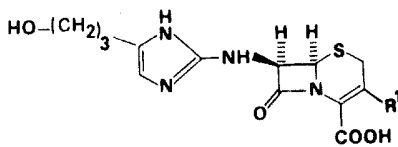
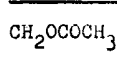
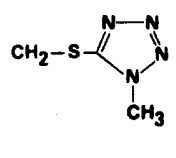
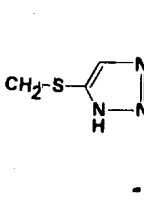
1. Reakce se provádí při teplotě 85 °C po dobu 3 hodin.
2. Produkt se čistí tak, že se zbytek po odpaření reakční směsi vyjme destilovanou vodou, směs se zfiltruje a filtrát se extrahuje etylacetátem. Vodná vrstva se vyčechá aktivním uhlím, hodnota pH se vodným roztokem hydroxidu sodného upraví na 6 a objem se zredukuje na 2 ml. Z koncentráty se pak nechá vykrystalovat produkt.
3. Produkt taje za rozkladu při 203 až 220 °C.
4. Produkt se čistí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií na adsorbentu "Partisil 10" (Whatman), za použití směsi vody, metanolu a kyseliny octové (70:40:1 objem/objem/objem) jako elučního činidla.
5. NMR spektrum produktu, jenž je ve formě dihydrátu, obsahuje následující signály (deuteriumoxid + trifluoroctová kyselina): 3,3 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,93 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,25 (d, 1H).
6. Produkt se čistí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií na adsorbentu "Partisil 10" (Whatman), za použití směsi vody, metanolu a kyseliny octové (90:10:1 objem/objem/objem) jako elučního činidla. Produkt zkrystaluje po zpracování acetonem.
7. NMR spektrum produktu, jímž je sůl s kyselinou p-toluensulfonovou, obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,32 (s, 3H), 3,64 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,17 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,54 (d, 2H).

P ř í k l a d 6

Roztok 0,18 g pivaloyloxymetyl-3-metyl-7-aminocef-3-em-4-karboxylátu a 0,14 g 2-fluorimidazol-hydrochloridu v 1 ml dimetylformamidu a 1 ml acetonitrilu se 7 hodin zahřívá na 50 °C. Po odpaření reakční směsi se zbytek chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormetanu a metanolu (95:5 objem/objem) jako elučního činidla. Na olejovitý produkt se působí 1 ekvivalentem chlorovodíku v metanolu. Roztok se odpaří, zbytek se trituruje s éterem a produkt se odfiltruje. Získá se hydrochlorid pivaloyloxymetyl-7-(2-imidazolyl)-amino-3-metylcef-3-em-4-karboxylátu, jehož NMR spektrum obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 1,2 (s, 9H), 2,1 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 5,85 (m, 2H), 7,05 (s, 2H).

P ř í k l a d 7

Postup popsany v příkladu 4 se opakuje za použití vždy příslušných výchozích látek. Získají se následující sloučeniny:

	Poznámka
R ¹	
	1
	2, 3
	2, 4

Poznámky:

1. NMR spektrum produktu, rezultujícího ve formě směsi solí s kyselinou p-toluensulfonovou a kyselinou octovou, obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 1,6 až 1,9 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,5 (t, 2H), 3,3 až 3,7 (m, 4H), 4,9 (kvartet, 2H), 5,17 (d, 1H), 5,63 (kvartet, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,28 (kvartet, 2H), 8,8 (s, 1H).
2. Jako rozpouštědlo při vysokotlaké kapalinové chromatografii se používá směs vody, metanolu a kyseliny octové (70:30:1 objem/objem/objem).

3. NMR spektrum produktu, rezultujícího ve formě směsi solí s kyselinou p-toluensulfonovou a kyselinou octovou, obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 1,6 až 1,9 (m, 2H), 2,5 (t, 2H), 3,3 až 3,7 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 5,08 (d, 1H), 5,70 (kvartet, 1H), 6,58 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).
4. NMR spektrum produktu, rezultujícího ve formě směsi solí s kyselinou p-toluensulfonovou a kyselinou octovou, obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 1,6 až 1,9 (m, 2H), 2,44 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,59 (d, 2H), 4,04 (s, 2H), 5,08 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

2-fluor-1-trifenylnmetyl-4-(3-hydroxy)propylimidazol, používaný jako výchozí materiál, je možno připravit následovně:

K roztoku 1,31 g 2-fluor-1-trifenylnmetyl-4-(3-hydroxy)propylimidazolu ve 22 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -70°C v argonové atmosféře přidá terc.butyllithium (4 ml 2M roztoku v pentanu). Červeně zbarvený roztok se 2 hodiny míchá při teplotě -70°C , načež se k němu přidá 0,78 g jodidu měďného. Výsledný tmavočervený roztok se 1 hodinu míchá při teplotě -70°C , pak se k němu přidá 1,8 ml allylbromidu, směs se nechá během 18 hodin ohřát na teplotu místnosti, načež se vylije do 150 ml éteru. Výsledná směs se promyje šestkrát vždy 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a pak 50 ml roztoku chloridu sodného, vyčerpá se aktivním uhlím a vysuší se síranem hořečnatým. Odpařením roztoku se získá 4-allyl-2-fluor-1-trifenylnmetyl-4-(3-hydroxy)propylimidazol ve formě světlolžluté pevné látky tající při 136 až 138°C .

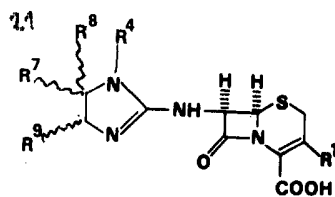
K roztoku 3,68 g tohoto allyl-derivátu v tetrahydrofuranu se za míchání pod argonem při teplotě 5°C přidá diboran (40 ml 1M roztoku v tetrahydrofuranu). Směs se míchá nejprve 15 minut při teplotě 5°C a pak 16 hodin při teplotě místnosti, k výslednému roztoku se přidá 20 ml vody a po 15 minutách 20 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného a 6 ml 30% (hmotnost/hmotnost) vodného roztoku peroxidu vodíku. Reakční směs se za energetického míchání 2 hodiny zahřívá na 50°C , pak se ochladí, nasytí se chloridem sodným a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje třikrát vždy 75 ml éteru, spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormetanu a metanolu (40:1 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 2-fluor-1-trifenylnmetyl-4-(3-hydroxy)propylimidazol ve formě krystalické pevné látky, jejíž NMR spektrum obsahuje následující signály (perdeuterometanol): 1,5 až 1,9 (m, 2H), 2,47 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,0 až 7,5 (s, 15H).

P ř í k l a d 8

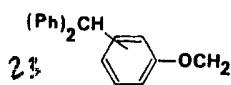
Postup popsany v příkladu 4 se opakuje za použití 7-amino-3-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)-thiometylcef-3-em-4-karboxylové kyseliny jako výchozího materiálu. Produkt se čistí vyso-
kotlakou kapalinovou chromatografií za použití směsi vody, metanolu a kyseliny octové (70:30:1 objem/objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 7-(2-imidazolyl)amino-3-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina, jejíž NMR spektrum obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 3,47 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,81 (s, 2H), 8,88 (s, 1H).

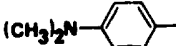
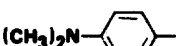
Příklad 9

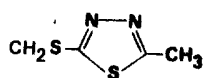
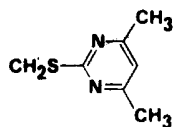
Opakováním postupu popsaného v příkladu 1 je možno, za použití vždy příslušných výchozích látek, získat následující sloučeniny:



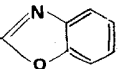
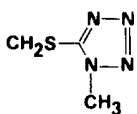
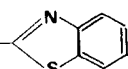
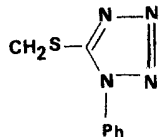
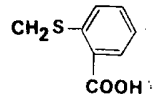
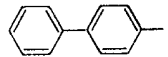
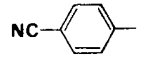
R ¹	R ⁴	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Poznámka
CH ₃	H	H	H	H	1
CH ₃	H	CH ₃	H	H	2
CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	3
CH ₃	H	Ph	H	H	4
CH ₃	COCH ₃	H	H	H	5
CH ₃	CH ₃	H	H	H	6
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	H	H	7
CH ₃	H	H	cis-(CH ₂) ₄	H	8
CH ₂ OCOCH ₃	H	Ph	H	H	9
CH ₃	H	Ph-OCH ₂	H	H	10
CH ₃	H	(Ph) ₂ CH	H	H	11



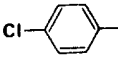
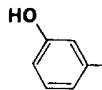
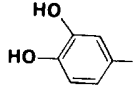
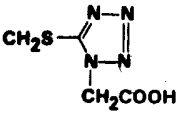
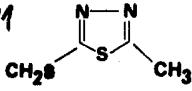
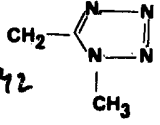
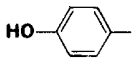
CH ₂ OCOCH ₃	H	(CH ₃) ₂ N- 	H	H	12
CH ₃	H	COOH	H	H	13
CH ₃	H	(CH ₃) ₂ N- 	H	H	14



pokračování tabulky

R ¹	R ⁴	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Poznámka
CH ₃	H	H	cis-CH ₂		17
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	cis-(CH ₂) ₄		18
CH ₂ S- 	H	H	H		19
CH ₂ S- 	H	H	H	H	20
CH ₂ S- 	H	H	H	H	21
CH ₂ S- 	H	H	H	H	22
CH ₂ S- 	H	H	H	H	23
CH ₂ S- 	H	H	H	H	24
CH ₂ OCOCH ₃	OH	H	H	H	25
CH ₃	H (R)		H	H	26
CH ₃	H		H	H	27
CH ₃	H		H	H	28

pokračování tabulky

R ¹	R ⁴	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Poznámka
CH ₃	H		H	H	29
CH ₃	H		H	H	30
CH ₃	H		H	H	31
CH ₃	H		H	H	32
CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ ⁻	H	H	33
CH ₃	H	HOCH ₂	H	H	34
CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	35
CH ₃	H	H	cis-(CH ₂) ₂		36
CH ₃	H	H	cis-CH ₂ CH=CH-		37
CH ₃	H	cis-CO ₂ CH ₃	H	cis-CO ₂ CH ₃	38
CH ₃	H	cis-Ph	H	cis-Ph	39
	H	H	H	H	40
	H	H		cis-CH ₂	41
	H	H		cis-CH ₂	42
CH ₃	H		H	H	43
CH ₃	H	CH ₂ NH ₂	H	H	44

Poznámky:

1. NMR spektrum obojetného iontu (deuteriumoxid) obsahuje následující signály: 2,38 (s, 3H), 3,70 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,22 (s, 4H), 5,60 (d, 1H), 5,80 (d, 1H).
2. Hydrobromid taje při 160 až 164 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterometanol) obsahuje následující signály: 1,35 (d, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,28 (d, 1H), 3,59 (d, 1H), 4,2 (široký signál, 3H), 5,12 (d, 1H), 5,3 (d, 1H).
3. NMR spektrum hydratované soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimetylsulfoxid): 1,35 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,7 (široký signál, 2H), 5,05 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 8,50 až 9,40 (m, 2H).
4. Dihydrát soli s kyselinou trifluoroctovou taje za rozkladu při 175 až 177 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,07 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,21 (t, 1H), 5,51 (d, 1H), 7,40 (s, 5H), 9,0 (široký signál, 1H, vyměnitelný).
5. Sól s kyselinou trifluoroctovou taje při 110 až 115 °C. NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,03 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,30 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,73 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 5,16 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 7,22 (m, 1H).
6. Hydrobromid taje při 153 až 156 °C. NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,06 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,64 (s, 4H), 5,1 (d, 1H), 5,44 (d, 1H).
7. NMR spektrum soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterometanol/deuteroaná kyselina trifluoroctová): 2,10 (s, 3H), 3,44 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,81 (s, 4H), 4,86 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,51 (d, 1H).
8. Hydrobromid taje při 167 až 170 °C. NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid): 1,52 (široký signál, 8H), 2,08 (s, 3H), 3,38 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 5,12 (d, 1H), 5,45 (d, 1H).
9. NMR spektrum soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,0 (s, 3H), 4,75 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,2 (m, 1H). Řada signálů je překryta širokým signálem vyměnitelných protonů.
10. Produkt taje za rozkladu při 137 až 145 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid) dosahuje následující signály: 2,02 (s, 3H), 3,2 až 4,5 (m, 9H), 5,1 (2d, 1H), 4,45 (m, 1H), 6,8 až 7,5 (m, 5H).
11. Produkt taje za rozkladu při 172 až 180 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 1,95 (s, 3H), 2,7 až 4,5 (m, 7H), 5,0 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 7,1 (m, 14H).
12. NMR spektrum produktu (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,0 (s, 3H), 2,9 (s, 6H), 3,0 až 3,8 (široký signál, vyměnitelný), 4,6 až 5,1 (široký signál, 3H), 5,2 (s, 1H), 5,4 až 5,6 (kvartet, 1H), 6,7 (d, 2H), 7,2 (d, 2H).
13. NMR spektrum soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimetylsulfoxid/trifluoroctová kyselina): 2,05 (s, 3H), 3,45 (kvartet, 2H), 3,6 až 4,0 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,4 (dd, 1H), 9,55 (d, 1H).
14. Produkt taje nad 180 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,05 (s, 3H), 2,85 (s, 6H), 3,25 až 3,6 (m, 3H), 4,05 (t, 1H), 4,95 (s, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,4 až 5,55 (kvartet, 1H), 6,7 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 8,4 až 8,8 (m, 1H), 9,2 (m, 1H), 9,75 (d, 1H).

15. NMR spektrum produktu (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,35 (s, 6H), 3,65 (m, 6H), 4,3 (dd, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,95 (s, 1H).
16. NMR spektrum produktu (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,65 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 3,75 (dd, 2H), 4,4 (dd, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 9,5 (d, 1H).
17. Produkt taje za rozkladu při 120 až 150 °C a jeho NMR spektrum (deuteroaná kyselina octová) obsahuje následující signály: 0,3 (m, 1H), 0,9 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 3,1 až 3,9 (m, 4H), 5,0 (d, 1H), 5,34 (d, 1H).
18. IČ spektrum produktu (KBr-technika) obsahuje následující pásy: 1 775 cm⁻¹ (CO-NH), 1 730 cm⁻¹ (COOH), 1 650 cm⁻¹ (guanidinium).
19. NMR spektrum (deuteriochloroform + perdeuterometanol): 5,10 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 3,0 až 4,6 (m, 12H).
20. NMR spektrum produktu (perdeuterodimetylsulfoxid + deuteroaná kyselina octová): 3,7 (s, 4H), 3,85 (dd, 2H), 4,55 (dd, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 7,2 až 7,7 (m, 4H).
21. NMR spektrum produktu (perdeuterodimetanol) obsahuje následující signály: 3,8 (s, 6H), 4,0 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).
22. NMR spektrum produktu (perdeuterodimetylsulfoxid): 3,65 (s, 4H), 3,6 až 4,0 (m, 2H), 4,55 (dd, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 7,3 až 8,0 (m, 4H).
23. NMR spektrum produktu (perdeuterodimetylsulfoxid + deuteroaná kyselina octová): 3,6 až 3,8 (m, 2H), 3,7 (s, 4H), 4,5 (dd, 2H), 5,15 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 7,7 (s, 5H).
24. Produkt taje při 169 až 172 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterometanol/deuteriumoxid/ /perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 3,5 (dd, 2H), 3,75 (s, 4H), 3,95 (d, 1H), 4,4 (1H), 5,05 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 7,35 až 8,0 (m, 4H).
25. Produkt taje za rozkladu při 230 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid/ /deuteroaná trifluorocetová kyselina) obsahuje následující signály: 2,0 (s, 3H), 3,6 (m, 6H), 4,7 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (d, 1H).
26. Produkt, jímž je sůl s kyselinou chlorovodíkovou, taje za rozkladu při 171 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid/deuteroaná kyselina octová) obsahuje následující signály: 2,1 (s, 3H), 3,54 (kvartet, 2H), 3,2 až 3,8 (m, 3H), 4,1 (t, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,2 (t, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,4 (s, 5H).
27. Produkt, jímž je směs solí s kyselinou bromovodíkovou a trifluorocetovou, taje za rozkladu při 172 až 175 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid/deuteroaná kyselina octová) obsahuje následující signály: 2,05 (s, 3H), 3,35 (kvartet, 2H), 3,1 až 3,8 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,2 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,38 až 7,8 (m, 9H).
28. Produkt, jímž je sůl s kyselinou trifluorocetovou, taje za rozkladu při 178 až 185 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid/perdeuterometanol) obsahuje následující signály: 2,15 (s, 3H), 3,3 až 3,8 (m, 3H), 4,0 až 4,4 (m, 1H), 5,0 až 5,7 (m, 3H), 7,8 až 8,0 (m, 4H).
29. Produkt, jímž je směs solí s kyselinou bromovodíkovou a trifluorocetovou, taje za rozkladu při 172 až 176 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid/deuteroaná kyselina octová) obsahuje následující signály: 2,05 (s, 3H), 3,4 (m, 3H), 3,4 (kvartet, 2H), 4,12 (m, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,5 (d, 1H), 7,45 (m, 4H).

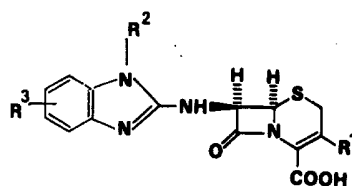
30. Produkt, jímž je směs solí s kyselinou bromovodíkovou a trifluoroctovou, taje za rozkladu při 178 až 185 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid/deuterovaná kyselina octová) obsahuje následující signály: 2,05 (s, 3H), 3,47 (kvartet, 2H), 3,2 až 3,7 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 5,08 a 5,1 (2d, 1H), 5,25 až 5,6 (m, 2H), 5,4 (m, 4H).
31. Produkt, jímž je sůl s kyselinou fluoroctovou, má následující NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid): 1,9 (s) a 2,05 (s), (celkem 3H), 3,2 až 3,6 (m, 3H), 4,1 (t, 1H), 5,0 (m, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,7 až 7,4 (m, 4H).
32. Produkt, jímž je sůl s kyselinou trifluoroctovou, má následující NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid/deuterovaná kyselina octová): 2,3 (s, 3H), 3,4 až 3,85 (m, 3H), 4,2 (t, 1H), 5,05 až 5,20 (m, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,7 až 7,1 (m, 3H).
33. Produkt ve formě směsi hydratovaných solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou taje za rozkladu při 110 °C a jeho NMR spektrum (deuterovaná kyselina octová) obsahuje následující signály: 0,88 (m, 3H), 1,34 (m, 10H), 2,12 (s, 3H), 3,2 až 3,8 (kvartet, 2H), 5,22 (d, 1H), 5,55 (d, 1H).
34. Produkt ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou taje při 145 až 147 °C a jeho NMR spektrum (deuteriochloroform/perdeuterometanol) obsahuje následující signály: 2,25 (s, 3H), 3,4 až 3,55 (m, 2H), 3,55 až 4,0 (m, 5H), 5,15 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).
35. Produkt, jímž je směs solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou, taje za rozkladu při 180 °C a jeho NMR spektrum (deuteriumoxid) obsahuje následující signály: 2,0 (s, 3H), 3,15 až 3,65 (kvartet, 2H), 3,75 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,35 (d, 1H).
36. Produkt ve formě směsi solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou taje za rozkladu při 160 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,1 (s, 3H), 2,0 až 2,4 (m, 4H), 3,25 až 3,72 (kvartet, 2H), 4,2 až 4,6 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,3 (d, 1H).
37. Produkt, jímž je směs solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou, taje za rozkladu při 170 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid/deuteriumoxid) obsahuje následující signály: 2,1 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 3,15 až 3,85 (kvartet, 2H), 4,5 až 5,1 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,8 (šd, 1H), 6,05 (šd, 1H).
38. Produkt, jímž je směs solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou, taje za rozkladu při 155 °C a jeho NMR spektrum (deuterovaná kyselina octová) obsahuje následující signály: 2,27 (s, 3H), 3,5 (široký signál, 2H), 3,8 (s, 6H), 5,15 (s, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,62 (d, 1H).
39. Produkt ve formě hemihydrátu směsi solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou taje při 196 až 199 °C a jeho NMR spektrum (deuterovaná kyselina octová) obsahuje následující signály: 2,11 (s, 3H), 3,42 až 3,7 (kvartet, 2H), 5,19 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 7,05 (m, 10H).
40. Produkt představuje směs solí s kyselinou trifluoroctovou a obojetného iontu. NMR spektrum produktu (perdeuterometanol/deuteriumoxid/deuteriumchlorid) obsahuje následující signály: 3,80 (m, 6H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,3 (s, 2H), 5,5 (d, 1H).

41. NMR spektrum produktu, tvořeného směsí solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou, obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid/deuterovaná kyselina octová/trifluoroctová kyselina): 0,25 (m, 1H), 0,80 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,2 až 3,8 (m, 4H), 4,25 a 4,5 (kvartet, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).
42. Produkt, tvořený směsí solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou, taje za rozkladu při 165 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid/deuterovaná kyselina octová) obsahuje následující signály: 0,25 (m, 1H), 0,8 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 4,25 (široký signál, 2H), 5,05 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).
43. Produkt ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou má následující NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,05 (s, 3H), 3,2 až 3,8 (m, 3H), 4,0 (t, 1H), 4,9 až 5,1 (m, 3H), 5,45 (široký signál, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,2 (d, 2H).
44. NMR spektrum produktu, jímž je sůl s 2 mol kyseliny trifluoroctové, obsahuje následující signály (deuteriumoxid): 2,0 (s, 3H), 3,2 až 4,4 (m, 6H), 4,4 až 4,7 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).

Ph = fenylová skupina.

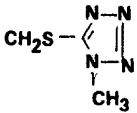
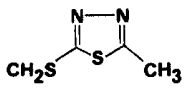
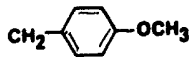
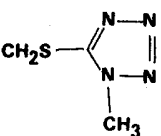
P ř í k l a d 10

Opakováním postupu popsaného v příkladu 2 je možno získat následující sloučeniny:



R ¹	R ²	R ³ (číslování benzimidazolového kruhu)	Poznámka
CH ₂ OCOCH ₃	H	H	1
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CH ₃	2
CO ₂ OCOCH ₃	H	4-CH ₃	3
CH ₂ OCOCH ₃	H	5,6-diCH ₃	4
CH ₂ OCOCH ₃	H	4-NH ₂	5
CH ₂ OCOCH ₃	H	4-NHCOCH ₃	6
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-NO ₂	7
CH ₂ OCOCH ₃	H	4-COOH	8
CH ₃	H	H	9
CH ₃	H	5,6-diCH ₃	10
CH ₃	H	5-OCH ₃	11
CH ₃	H	5,6-diCl	12

pokračování tabulky

R ¹	R ²	R ³ (číslování benzimidazolového kruhu)	Poznámka
CH ₃	H	4-NH ₂	13
CH ₃	H	4-NHCOCH ₃	14
CH ₃	H	viz poznámku 15	15, 16
CH ₃	H	viz poznámku 17	17, 18
	H	H	19
	H	H	20
CH ₃	CH ₃	H	21
CH ₂ OCOCH ₃	CH ₃	H	22
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-OH	23
CH ₂ OCOCH ₃		H	24
CH ₂ OCOCH ₃	H	4-OH	25
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CH ₂ NH ₂	26
	H	5-OH	27
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CO ₂ H	28
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-F	29
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CF ₃	30
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CH ₂ OH	31
CH ₃	H	5-NH ₂	32
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-NH ₂	33
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CH ₂ OCOCH ₃	34
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CH ₂ NH ₂	35
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CH ₂ N ₃	36
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CH ₂ NHCOCH ₃	37

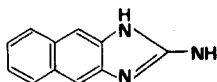
pokračování tabulky

R ¹	R ²	R ³ (číslování benzimidazolového kruhu)	Poznámka
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CH ₂ NHCOCH(NH ₂) 	38
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	39
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CH ₂ CN	40
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CH ₂ CONH ₂	41
CH ₂ OCOCH ₃	H	5-CH ₂ N=CH-N 	42
CH ₃	OCH ₃	H	43

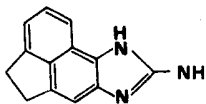
Poznámky:

1. Produkt ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou taje za rozkladu při 210 až 230 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,04 (s, 3H), 3,82 (m, H₂O), 4,76 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,8 až 7,7 (m, 4H).
2. NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid/perdeuterometanol): 2,02 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,40 až 4,0 (m, 2H), 4,0 až 6,0 (šs, 4H), 6,70 až 7,70 (m, 3H).
3. NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,05 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,48, 3,72 (2d, 2H), 4,75, 5,05 (2d, 2H), 5,32, 5,96 (2d, 2H), 7,05 (m, 2H).
4. NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid/perdeuterometanol): 2,04 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 3,43, 3,73 (2d, 2H), 4,85, 5,15 (2d, 2H), 5,30 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 7,23 (s, 2H).
5. NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,12 (s, 3H), 3,7 (široký signál, 2H), 4,77, 5,13 (2d, 2H), 5,37 (d, 1H), 5,9 (široký signál, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,90 až 7,80 (široký signál, vyměnitelný), 10,15 (široký signál, 1H, vyměnitelný).
6. NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,02 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,7 (široký signál, 2H), 4,7, 5,05 (2d, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,90 (široký signál, 1H), 6,90 až 7,35 (m, 3H), 8,35 až 8,80 (m, 1H), 9,97 (široký signál, 1H).
7. NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,05 (s, 3H), 3,57 (d, 2H), 4,73, 5,05 (2d, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,9 (m, 1H), 7,6 (m, 3H).
8. NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,05 (s, 3H), 3,39, 3,74 (2d, 2H), 4,72, 5,07 (2d, 2H), 5,29 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,36 (m, 3H).
9. Teplota tání soli s kyselinou trifluoroctovou činí 185 až 187 °C (rozklad). NMR spektrum (deuteriumoxid/perdeuterometanol/trifluoroctová kyselina): 2,3 (s, 3H), 3,24, 3,60 (2d, 2H), 7,4 (m, 4H). Signály ostatních protonů jsou skryty za signály rozpouštědlového systému.

10. NMR spektrum soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,04 (s, 3H), 3,9 (m, 2H, vyměnitelné protony H_2O), 5,75, 5,16 (2d, 2H), 7,03 (s, 2H); teplota tání 198 až 208 °C.
11. Teplota tání soli s kyselinou trifluoroctovou činí 180 až 185 °C. NMR spektrum (deuteriochloroform/deuteriumoxid): 2,04 (s, 3H), 3,40, 3,04 (2d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,14 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 6,6 až 7,0 (m, 2H), 7,27 (d, 1H).
12. NMR spektrum soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterometanol): 2,18 (s, 3H), 3,43, 3,56 (2d, 2H), 5,20, 5,65 (2d, 2H), 7,42 (s, 2H).
13. NMR spektrum soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,08 (s, 3H), 3,42 až 3,66 (2d, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,97 (t, 1H).
14. Teplota tání s kyselinou trifluoroctovou činí 200 °C (rozklad). NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,10 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,38, 3,67 (2d, 2H), 5,23 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 7,13 (m, 3H), 9,15 (široký signál, 1H, vyměnitelný), 10,2 (s, 1H, vyměnitelný).
15. Zbytek substituovaného benzimidazolu odpovídá vzorci



16. NMR spektrum soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,08 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,20 až 8,15 (m, 6H).
17. Zbytek substituovaného benzimidazolu odpovídá vzorci



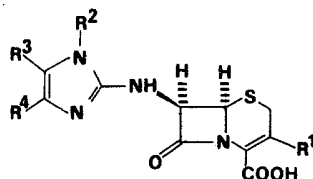
18. NMR spektrum soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,03 (s, 3H), 3,32 (s, 4H), 3,30 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,30 až 6,70 (m, vyměnitelný), 7,15 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,57 (široký signál, vyměnitelný).
19. NMR spektrum soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimetylsulfoxid): 3,6 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,34 (m, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,90 až 7,50 (m, 4H).
20. NMR spektrum soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,69 (s, 3H), 3,59 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 7,1 až 7,5 (široký signál, 4H).
21. Sól s kyselinou bromovodíkovou taje za rozkladu při 181 až 182 °C a její NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,05 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 5,2 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,2 až 7,7 (m, 4H).

22. NMR spektrum produktu (perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,0 (s, 3H), 3,58 (s + m, 3H + 2H), 4,67 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,95 až 7,42 (m, 4H).
23. Produkt taje za rozkladu při 180 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,05 (s, 3H), 3,42 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,4 až 7,1 (m, 4H).
24. Produkt taje při 160 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterometanol obsahující 2 kapky perdeuterodimetylsulfoxidu) obsahuje následující signály: 2,00 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,5 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 4,8 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,66 až 7,66 (m, 8H).
25. Produkt taje za rozkladu při teplotě 190 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterometanol/perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,05 (s, 3H), 3,52 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,6 až 7,3 (m, 3H).
26. NMR spektrum produktu (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,01 (s, 3H), 3,55 (m, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 7 až 7,4 (m, 3H).
27. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 3,7 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,5 až 7,3 (m, 3H), 7,85 (d, 1H).
28. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,05 (d, 3H), 3,3 až 3,8 (kvartet, 2H), 4,6 až 5,05 (kvartet, 2H), 5,24 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,8 (m, 2H).
29. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,04 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 4,72 až 5,1 (kvartet, 2H), 5,28 až 5,82 (kvartet, 2H), 6,7 až 7,5 (m, 3H), 9,05 (m, 1H).
30. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,1 (s, 3H), 3,7 (kvartet, 2H), 4,80 až 5,12 (kvartet, 2H), 5,34 až 5,90 (kvartet, 2H), 7,4 až 7,8 (m, 3H).
31. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou bromovodíkovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,04 (s, 3H), 3,38 (kvartet, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,71 až 5,03 (kvartet, 2H), 5,25 až 5,80 (kvartet, 2H), 6,9 až 7,25 (m, 3H).
32. NMR spektrum produktu ve formě disoli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,06 (s, 3H), 5,15 až 5,60 (kvartet, 2H), 6,6 až 7,2 (m, 2H), (dva signály protonu zakryty rozpouštědlem).
33. NMR spektrum produktu ve formě disoli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,02 (s, 3H), 3,6 (kvartet, 2H), 4,75 až 5,05 (kvartet, 2H), 5,25 až 5,78 (kvartet, 2H), 6,5 až 7,3 (m, 3H).
34. NMR spektrum produktu ve formě disoli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,1 (s, 6H), 3,4 (m, 2H), 4,76 až 5,08 (kvartet, 2H), 5,27 až 5,90 (kvartet, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

35. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,01 (s, 3H), 3,55 (m, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,68 a 5,01 (kvartet, 2H), 5,22 a 5,85 (kvartet, 2H), 7,4 až 7,7 (m, 3H).
36. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,1 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,8 a 5,11 (kvartet, 2H), 5,33 a 5,87 (kvartet, 2H), 7,0 až 7,5 (m, 3H).
37. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 1,88 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 3,48 a 3,6 (kvartet, 2H), 4,3 (s, 2H), 4,7 a 5,05 (kvartet, 2H), 5,23 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,90 až 7,4 (m, 3H).
38. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,02 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 4,17 až 4,4 (m, 2H), 4,7 a 5,05 (kvartet, 2H), 4,90 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,7 až 7,6 (m, 8H), 8,65 (m, 1H).
39. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,05 (s, 3H), 3,0 až 4,0 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 4,7 a 5,0 (kvartet, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,8 až 7,3 (m, 3H).
40. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,03 (s, 3H), 3,42 a 3,67 (kvartet, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,71 a 5,01 (kvartet, 2H), 5,22 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,90 až 7,45 (m, 3H).
41. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,07 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,0 až 4,0 (m, 2H), 4,7 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 6,65 až 7,45 (m, 7H).
42. NMR spektrum produktu ve formě směsi hydrobromidu a trifluoracetátu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 1,72 (s, 8H), 2,09 (s, 3H), 3,18 až 4,0 (široký signál, 6H), 4,7 až 5,1 (široký signál, 4H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,9 až 7,5 (široký signál, 3H), 8,5 (široký signál, 1H).
43. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,10 (s, 3H), 3,40 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,23 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 7,18 až 7,58 (m, 4H).

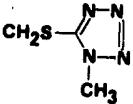
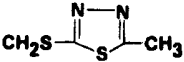
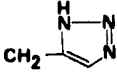
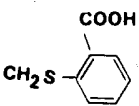
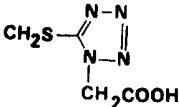
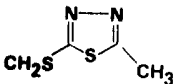
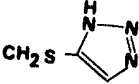
P ř í k l a d 11

Opakováním postupu popsaného v příkladu 3 je možno získat následující sloučeniny:

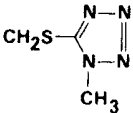
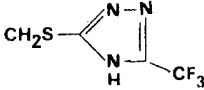
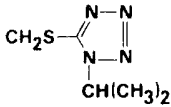
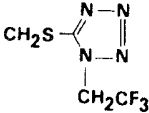
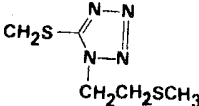


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Poznámka
CH ₃	H	OH	H	1
CH ₃	H	CN	CN	2

pokračování tabulky

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Poznámka
CH ₃	OH	CH ₃	H	3
CH ₂ OCOCH ₃	H	OH	H	4
CH ₃	H	H	H	5
CH ₃	H	CH ₃	H	6
	H	H	H	7
	H	H	H	8
	H	H	H	9
	H	H	H	10
	H	H	H	11
CH ₃	H	CH ₃	H	12
	H	CH ₃	H	13
	H	CH ₃	H	14
CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	15
CH ₃	H		CH ₃	16
CH ₃	H	CH ₃	H	17
CH ₂ OCOCH ₃	H	CH ₂ OH	H	18

pokračování tabulky

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Poznámka
CH ₂ OCOCH ₃	H	CH ₃	H	19
CH ₂ OCOCH ₃	H	(CH ₂) ₄		20
CH ₂ OCOCH ₃	OH	H		21
	H	CH ₃	CH ₃	22
CH ₂ OCOCH ₃	H		H	23
	H	H	H	24
	H	H	H	25
	H	H	H	26
	H	H	H	27

Poznámky:

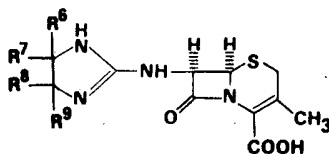
1. Produkt taje při 217 až 218 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,00 (s, 3H), 3,30 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,60 (d, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,55 (d-d, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,95 až 7,30 (m, 2H).
2. NMR spektrum produktu (perdeuterometanol) obsahuje následující signály: 2,15 (s, 3H), 3,25 až 3,55 (m, 2H), 5,10 (d, 1H), 5,55 (d, 1H).
3. Produkt taje za rozkladu nad 220 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,04 (s, 6H), 3,44 (s, 2H), 5,04 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 6,42 (s, 1H).
4. Produkt taje za rozkladu nad 220 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,0 (s, 3H), 4,65 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,65 (d - d, 1H), 6,35 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (šs, 1H).

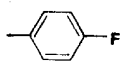
5. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimethylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,075 (s, 3H), 3,48 (kvartet, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,5 (kvartet, 1H), 7,07 (s, 2H), 9,45 (d, 1H).
6. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimethylsulfoxid): 2,08 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,44 (d - d, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,55 (šs, 1H).
7. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (deuteriumoxid): 3,10 (s, 6H), 3,6 až 4,0 (m, 4H), 4,2 (m, 2H), 4,9 (m, 2H), 5,3 až 5,5 (2d, 2H), 6,9 (s, 2H).
8. Produkt taje při 140 až 145 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimethylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,6 (s, 3H), 3,4 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 6,9 (s, 2H), 9,2 (s, 1H).
9. Produkt taje při 145 až 150 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimethylsulfoxid) obsahuje následující signály: 3,5 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 9,3 (d, 1H).
10. Produkt taje při 175 až 180 °C a jeho NMR spektrum obsahuje následující signály (perdeuterodimethylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 3,5 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,0 (s, 2H), 7,2 až 8,0 (m, 3H).
11. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterometanol + deuteriumoxid): 3,65 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,5 (dd, 1H), 7,0 (s, 2H).
12. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimethylsulfoxid): 2,1 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,3 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 9,1 (m, 1H).
13. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimethylsulfoxid): 2,1 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,6 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 6,7 (s, 1H), 9,2 (d, 1H).
14. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimethylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,0 (s, 3H), 3,4 až 3,7 (m, 2H), 3,7 až 4,1 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,9 (s, 1H).
15. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimethylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,05 a 2,1 (2s, 9H), 3,40 až 3,60 (2d, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).
16. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimethylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,06 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,35 až 3,60 (2d, 2H), 5,18 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 7,2 až 7,6 (m, 5H), 8,2 (m, 1H).
17. NMR spektrum produktu ve formě směsi solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou (perdeuterodimethylsulfoxid) obsahuje následující signály: 2,08 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,30 až 3,60 (2d, 2H), 5,10 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 6,55 (s, 1H).
18. NMR spektrum produktu ve formě hemitrifluoracetátu obsahuje následující signály (perdeuterodimethylsulfoxid): 2,0 (s, 3H), 3,4 a 3,65 (2d, 2H), 4,3 (s, 2H), 4,75 a 5,05 (2d, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,7 (m, 1H), 6,8 (s, 1H).

19. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 4,9 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,7 (m, 1H), 6,8 (s, 1H).
20. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 1,7 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,4 (m, 4H), 3,4 až 3,5 (m, 2H), 4,7 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (d, 1H).
21. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,0 (s, 3H), 3,5 až 3,6 (m, 2H), 4,7 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1 až 7,7 (m, 5H).
22. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,04 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 3,68 (2d, 2H), 4,26 až 4,56 (2d, 2H), 5,16 až 5,48 (2d, 2H).
23. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,0 (s, 3H), 3,5 až 3,6 (kvartet, 2H), 4,7 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,2 až 7,8 (m, 5H), 8,4 až 8,7 (m, 1H).
24. Produkt taje při 244 °C a jeho NMR spektrum obsahuje signály (deuteriumoxid + trifluoroctová kyselina): 3,03 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 6,32 (s, 2H), (jeden proton beta-laktamového seskupení je zakryt signálem vody při 4,6 až 4,8).
25. Produkt ve formě hydrátu taje za rozkladu při 219 až 220 °C a jeho NMR spektrum (deuteriumoxid + trifluoroctová kyselina) obsahuje následující signály: 1,50 (d, 6H), 3,6 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,2 (s, 2H), 4,6 až 5,1 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 6,82 (s, 2H), (jeden proton beta-laktamového seskupení zakryt signálem vody).
26. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (deuteriumoxid + trifluoroctová kyselina): 3,35 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,0 (kvartet, 2H), 5,26 (d, 1H), 6,64 (s, 2H).
27. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,05 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,36 (šs, 2H), 4,51 (t, 2H), 5,09 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,82 (s, 2H).

P ř í k l a d 12

Opakováním postupu popsaného v příkladu 1 je možno za použití příslušných výchozích látek získat následující sloučeniny:



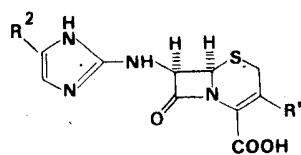
R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Poznámka
	H	H	H	1
	H	H	H	2
cis-CH ₃	H	cis-CH ₃	H	3
trans-CH ₃	H	trans-CH ₃	H	4
trans-CH ₃	H	trans-CH ₃	H	5
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	6

Poznámky:

1. Produkt ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou má následující NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,1 (s, 3H), 3,25 až 3,7 (m, 3H), 4,1 (t, 1H), 5,0 až 5,3 (m, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,1 až 7,5 (m, 4H).
2. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,1 (s, 3H), 3,3 až 3,75 (m, 3H), 4,1 (t, 1H), 5,1 až 5,5 (m, 3H), 6,9 až 7,3 (m, 4H).
3. Produkt resultující ve formě směsi solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou taje za rozkladu při 190 °C a jeho NMR spektrum obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 1,1 (d, 6H), 2,08 (s, 3H), 3,32 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 4,1 (m, 2H), 5,08 (d, 1H), 5,4 (d, 1H).
4. Produkt ve formě směsi solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou, obsahující 20 % cis-isomeru, má stereochemii odpovídající 1-threo-2,3-diaminobutanu, taje za rozkladu při 165 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová) obsahuje následující signály: 1,2 (d, 6H), 2,02 (s, 3H), 3,2 až 3,8 (m, 4H), 5,05 (d, 1H), 5,36 (d, 1H).
5. Produkt ve formě směsi solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou má stereochemii odpovídající d-threo-2,3-diaminobutanu, taje za rozkladu při 165 °C a jeho NMR spektrum (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová) obsahuje následující signály: 1,2 (d, 6H), 2,02 (s, 3H), 3,2 až 3,8 (m, 4H), 5,05 (d, 1H), 5,35 (d, 1H).
6. NMR spektrum produktu ve formě směsi solí s kyselinou bromovodíkovou a kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 1,22 (s, 12H), 2,1 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,35 (d, 1H).

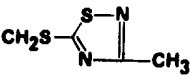
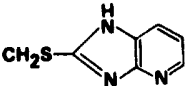
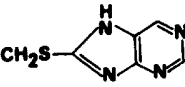
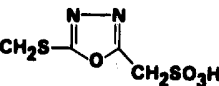
Příklad 13

Opakováním postupu popsaného v příkladu 3 je možno za použití příslušných výchozích látek získat následující sloučeniny:



R ¹	R ²	Poznámka
	H	1
CH ₂ OCH ₃	H	2
CH ₂ OCO-	H	3
	H	5
H	H	4
	H	6
CH ₂ N ₃	H	7
	CH ₂ NH ₂	8
CH ₂ NH ₂	H	9
CH ₂ NHCOCH ₃	H	10
CH ₂ OCOCH ₃	CH ₂ NH ₂	11
	H	12

pokračování tabulky

R ¹	R ²	Poznámka
	H	13
	H	14
	H	15
	H	16
CH ₂ OH	H	17
CH ₂ OCOCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	18

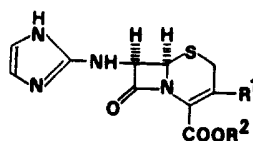
Poznámky:

1. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 3,3 (s, 3H), 3,5 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,7 (m, 1H), 6,9 (s, 2H).
2. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 3,2 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 4,2 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,9 (d, 2H).
3. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 3,6 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,4 až 8,1 (m, 5H).
4. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 3,65 (s, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,0 (s, 2H).
5. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,8 (s, 3H), 3,7 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,0 (s, 2H).

6. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 3,5 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,8 (s, 2H).
7. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou, obsahujícího 20 % Δ^2 -isomeru, obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 3,55 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 7,0 (s, 2H).
8. NMR spektrum produktu ve formě soli s kyselinou p-toluensulfonovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,22 (s, 3H), 3,4 až 4,2 (m, 6H), 5,08 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,85 (s, 1H).
9. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 3,2 až 3,8 (m, 4H), 5,05 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,9 (s, 2H).
10. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 1,9 (s, 3H), 3,3 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 8,2 (s, 3H).
11. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 2,05 (s, 3H), 3,58 (q, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,7 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,68 (d, 1H), 6,76 (s, 1H).
12. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + kyselina trifluoroctová): 3,2 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,7 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 7,05 (s, 2H).
13. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + kyselina trifluoroctová): 2,65 (s, 3H), 3,45 až 4,0 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,6 (d, 1H).
14. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 3,6 (s, 2H), 3,8 až 4,1 (m, 2H), 5,05 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,8 až 8,1 (m, 3H).
15. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (deuteriumoxid + kyselina trifluoroctová): 3,95 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 5,0 (široký signál, 2H), 5,52 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 7,2 (s, 2H), 9,0 až 9,3 (m, 2H).
16. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid/kyselina octová): 3,35 až 3,85 (m, 2H), 3,65 až 4,15 (m, 2H), 4,0 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,35 (široký signál, 1H), 7,0 (s, 2H).
17. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (deuteriumoxid + pyridin): 3,34 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,65 (d, 2H).
18. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,05 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,58 (q, 2H), 4,89 (q, 2H), 5,28 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,78 (s, 1H).

Příklad 14

Postup popsáný v příkladu 3 se opakuje s tím, že se jako výchozí materiál použije vždy příslušný 7-aminocefalosporinový derivát. Získají se následující sloučeniny:



R ¹	R ²	Poznámka
		1, 2
	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	1, 3, 4
Cl	H	5, 6
	H	7, 5, 8
	CH ₂ COCH ₃	1, 3, 9
	CH ₂ OCOC ₄ H ₉ ^t	10, 3, 11

Poznámky:

1. Reakce se provádí ve směsi metanolu a chloroformu.
2. NMR spektrum hydrochloridu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,65 (s, 3H), 3,75 (d, 2H), 4,4 (q, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,0 (s, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,75 (s, 4H).
3. Reakce se provádí v přítomnosti uhličitanu draselného.

4. NMR spektrum soli s kyselinou p-toluensulfonovou s obsahem 30 % Δ^2 -isomeru obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 1,25 (t, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 5,3 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,8 (s, 2H), 7,0 (s, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,5 (d, 1H).
5. Produkt se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií.
6. NMR spektrum hydrochloridu v kyselině trifluoroctové obsahuje následující signály: 3,6 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 5,4 (s, 1H), 5,6 (s, 1H), 6,85 (s, 2H).
7. Reakce se provádí ve směsi dimethylformamidu a acetonitrilu.
8. NMR spektrum hydrochloridu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid): 3,8 (s, 2H), 4,35 (q, 2H), 5,15 (q, 2H), 7,08 (s, 2H), 9,11 (s, 1H).
9. NMR soli s kyselinou p-toluensulfonovou obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,15 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,75 (široký signál, 2H), 4,95 (s, 2H), 5,3 (široký signál, 1H), 5,65 (široký signál, 1H), 6,85 (s, 1H).
10. Reakce se provádí ve vodném dimethylformamidu.
11. Produkt po vyčištění chromatografií na silikagelu při teplotě -20°C rezultuje ve formě směsi Δ^2 - a Δ^3 -isomerů, jejíž NMR spektrum obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 1,2 (s, 9H), 2,75 (3H), 7,97 (2H).

Výchozí materiály používané při shora popsaném postupu je možno připravit následovně:

Reakcí 7-trifenylnetylamino-3-(2-metyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylové kyseliny s 3-jodftalidem (připraven z 3-bromftalidu) v dimetylsulfoxidu v přítomnosti uhličitanu draselného se získá odpovídající ester, který se vyčistí chromatografií na silikagelu. Tento ester poskytne působením p-toluensulfonové kyseliny v acetonitrilu ftalidyl-7-amino-3-(2-metyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylát.

Reakcí 7-trifenylnetylamino-3-(2-metyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylové kyseliny s chlormetyl-etylkarbonátem v dimetylsulfoxidu v přítomnosti uhličitanu draselného se získá odpovídající etoxykarbonyloxymylester, který se vyčistí chromatografií na silikagelu. Na tento ester se působí p-toluensulfonovou kyselinou v acetonitrilu za vzniku etoxykarbonyloxymetyl-7-amino-3-(2-metyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylátu, jehož NMR spektrum, měřené v perdeuterodimetylsulfoxidu, obsahuje následující signály: 1,25 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,25 (široký signál, 4H), 5,9 (s, 2H).

Reakcí 3-chlor-7-(2-amino-2-fenyl)acetylaminocf-3-em-4-karboxylové kyseliny (cefachlor) s p-toluensulfonylchloridem ve vodném tetrahydrofuranu při teplotě 0°C se získá odpovídající p-toluensulfonamid ve formě směsi Δ^2 - a Δ^3 -isomerů. Reakcí této směsi kyseliny s difenyldiazometanem ve směsi acetonitrilu a hexanu se získá odpovídající difenylnetyl-ester jako směs Δ^2 - a Δ^3 -isomerů. Na tuto směs se působí 3-chlorperbenzoovou kyselinou v dichlormetanu za vzniku odpovídajícího 1-oxidu, který se izoluje jako čistý Δ^3 -isomer. Tento isomer se redukuje působením chloridu fosforitého v dimethylformamidu. Na získaný produkt se v dichlormetanu působí chloridem fosforečným v pyridinu a pak 1,3-dihydroxybutanem, čímž se získá 3-chlor-7-aminocf-3-em-4-karboxylová kyselina, jejíž NMR spektrum obsahuje následující signály (trifluoroctová kyselina + perdeuterometanol): 3,85 (s, 2H), 5,30 (d, 1H), 5,45 (d, 1H).

Reakcí 3-acetoxymetyl-7-aminocef-3-em-4-karboxylové kyseliny s 1H-1,2,4-triazol-3-thiolem ve vodném acetonu v přítomnosti hydrogenuhlíčitanu sodného se získá 7-amino-3-(1H-1,2,4-triazol-2-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina.

Reakcí 3-(2-metyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiometyl-7-trifenylmetylaminocef-3-em-4-karboxylové kyseliny s chloracetonem v dimethylformamidu v přítomnosti uhličitane draselného se získá odpovídající acetylmetyléster. Tato sloučenina poskytne reakcí s p-toluensulfonovou kyselinou v acetonitrilu acetylmetyl-7-amino-3-(2-metyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylát-p-toluensulfonát.

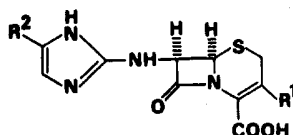
Reakcí 3-(2-metyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiometyl-7-trifenylmetylaminocef-3-em-4-karboxylové kyseliny s jodmetylpivaloátem v dimethylformamidu v přítomnosti uhličitane draselného se získá odpovídající ester. Tato sloučenina poskytne reakcí s p-toluensulfonovou kyselinou v acetonu pivaloyloxymetyl-7-amino-3-(2-metyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylát-p-toluensulfonát.

P ř í k l a d 15

Směs 500 mg etoxykarbonyloxymetyl-7-amino-3-(2-metyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylát-p-toluensulfonátu a 500 mg 2-fluor-4-metyl-1-trifenylmetylimidazolu ve 2 ml směsi chloroformu a etanolu (4:1 objem/objem) se 2 hodiny zahřívá na 60 °C, načež se rozpouštědlo odpaří a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu při teplotě -15 °C za použití směsi dichlormetanu, metanolu a kyseliny octové (96:3,5:0,5 objem/objem/objem) jako elučního činidla. Získá se etoxykarbonyloxymetyl-7-(4-metylimidazol-2-yl)amino-3-(2-metyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylát, jehož NMR spektrum obsahuje následující signály (perdeuterodimethylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 1,2 (t, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,2 (m, 4H), 5,3 (m, 1H), 5,4 (m, 1H), 5,8 (s, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,5 (d, 1H).

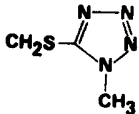
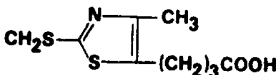
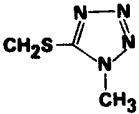
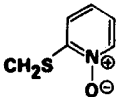
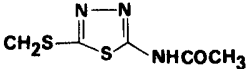
P ř í k l a d 16

Postup popsany v příkladu 4 se opakuje za použití vždy příslušného 2-fluor-1-trifenylmetylimidazolu a derivátu 7-aminocefalosporinu jako výchozích látek. Získají se následující sloučeniny:



R ¹	R ²	Poznámka
CH ₂ OCONH ₂	H	1, 2
	H	3, 4

pokračování tabulky

R ¹	R ²	Poznámka
	$\text{CH}_3\text{CHOHCH}_2$	5, 6, 7
	H	8, 9, 10
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	11, 12, 13
	H	14
	H	3, 15, 16

Poznámky:

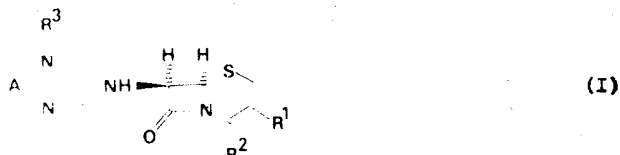
1. Eluční činidlo pro vysokotlakou kapalinovou chromatografii je tvořeno směsí vody, metanolu a kyseliny octové v poměru 90:10:1 (objem/objem/objem).
2. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 3,56 (q, 2H), 4,8 (q, 2H), 5,18 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,96 (s, 1H).
3. Eluční činidlo pro vysokotlakou kapalinovou chromatografii je tvořeno směsí vody, metanolu a kyseliny octové v poměru 70:30:1 (objem/objem/objem).
4. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 3,46 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,17 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,84 (s, 2H), 8,69 (s, 1H).
5. Eluční činidlo pro vysokotlakou kapalinovou chromatografii je tvořeno směsí vody, metanolu a kyseliny octové v poměru 75:25:1 (objem/objem/objem).

6. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 1,07 (d, 3H), 2,46 (m, 2H), 3,66 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,32 (široký singlet, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 6,64 (s, 1H).
7. Výchozí fluorimidazol je možno připravit následujícím způsobem. Při přípravě 2-fluor-4-(3-hydroxypropyl)-1-trifenylylmimidazolu ve větším měřítku se chromatografií na silikagelu, za použití směsi petroléteru (teplota varu 60 až 80 °C) a éteru v objemových poměrech od 50:50 do 0:100, izoluje jako podružný produkt isomerní 2-hydroxypropylderivát. NMR spektrum tohoto produktu obsahuje následující signály (deuteriochloroform): 1,18 (d, 3H), 2,47 (m, 2H), 3,3 (široký singlet, 1H), 4,0 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,0 až 7,5 (m, 15H).
8. Eluční činidlo pro vysokotlakou kapalinovou chromatografii je tvořeno směsí vody, metanolu a kyseliny octové v poměru 60:40:1 (objem/objem/objem).
9. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 1,71 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,7 (t, 3H), 3,44 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 6,8 (s, 2H).
10. Výchozí materiál je možno připravit následujícím způsobem. Reakcí 3-acetoxymetyl-7-aminocef-3-em-4-karboxylové kyseliny s 5-(3-karboxypropyl)-4-methylthiazol-2-thiolem v pufru o pH 6,4 v přítomnosti hydrogenuhlíčitanu sodného se získá 7-amino-3-[5-(3-karboxypropyl)-4-methylthiazol-2-yl]thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 1,71 (m, 2H), 2,17 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,93 (d, 1H).
11. Eluční činidlo pro vysokotlakou kapalinovou chromatografii je tvořeno směsí vody, metanolu a kyseliny octové v poměru 55:45:1 (objem/objem/objem).
12. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 0,9 (t, 3H), 1,1 až 1,8 (m, 4H), 2,3 až 2,5 (zakryto H₂O, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,34 (široký singlet, 2H), 5,08 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 6,58 (s, 1H).
13. Výchozí materiál je možno připravit následujícím způsobem: reakcí 4-formyl-2-fluor-1-trifenylylmimidazolu s allyltrifenylyfosfoniumbromidem v dichlormetanu v přítomnosti vodného hydroxidu sodného se získá 4-(1,4-butadienyl)-2-fluor-1-trifenylylmimidazol. Tento diol se hydrogenuje v etylacetátu v přítomnosti paládía na uhlí za atmosférického tlaku, čímž se získá 4-butyl-2-fluor-1-trifenylylmimidazol, jehož NMR spektrum obsahuje následující signály (deuteriochloroform): 0,9 (t, 3H), 1,1 až 1,8 (m, 4H), 2,42 (t, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,0 až 7,4 (m, 15H).
14. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 3,46 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 8,28 (dd, 1H), 7,05 až 7,69 (3H).
15. NMR spektrum produktu obsahuje následující signály (perdeuterodimetylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,13 (s, 3H), 3,41 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 6,71 (s, 2H).
16. Výchozí materiál je možno připravit následujícím způsobem. Reakcí 3-acetoxymetyl-7-aminocef-3-em-4-karboxylové kyseliny s 2-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-5-thiolem ve směsi acetonu a pufru o pH 6,4 v přítomnosti hydrogenuhlíčitanu sodného se získá 7-amino-3-(2-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiometylcef-3-em-4-karboxylová kyselina.

lina, jejíž NMR spektrum obsahuje následující signály (perdeuterodimethylsulfoxid + deuterovaná kyselina octová): 2,14 (s, 3H), 3,43 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 4,7 (d, 1H), 4,91 (d, 1H).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

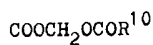
1. Způsob výroby cefalosporinových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená atom vodíku nebo chloru, metylovou skupinu, acetoxymetylovou skupinu, 1-metyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-karboxymetyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-(2-dimethylamino)etyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-sulfometyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-isopropyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-(2,2,2-trifluor)etyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-fenyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1-(2-methylthio)etyl-1H-tetrazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1,3,4-thiadiazol-2-ylthiometylovou skupinu, 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiometylovou skupinu, 1,2,3-thiadiazol-5-ylthiometylovou skupinu, 1H-1,2,3-triazol-4-ylthiometylovou skupinu, 5-trifluormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylthiometylovou skupinu, 4,6-dimethylpyrimid-2-ylthiometylovou skupinu, 2-thiazolin-2-ylthiometylovou skupinu, benzoxazol-2-ylthiometylovou skupinu, benzthiazol-2-ylthiometylovou skupinu, 2-karboxyfenylthiometylovou skupinu, (6-karboxymetyl-7-hydroxypyrrolo[1,2-b]pyridazin-2-yl)thiometylovou skupinu, metoxymetylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, azidometylovou skupinu, aminometylovou skupinu, benzoyloxymetylovou skupinu, acetylaminometylovou skupinu, karbamoyloxymetylovou skupinu, 2-methylthio-1,3,4-thiadiazol-5-ylthiometylovou skupinu, 2-merkapt-1,3,4-thiadiazol-5-ylthiometylovou skupinu, 2-acetylamo-1,3,4-thiadiazol-5-ylthiometylovou skupinu, 5-metyl-1,2,4-thiadiazol-2-ylthiometylovou skupinu, 2-sulfometyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylthiometylovou skupinu, 4-metyl-5-(3-karboxypropyl)thiazol-2-ylthiometylovou skupinu, 2H-2-metyl-1,2,3-triazol-4-ylthiometylovou skupinu, 1H-1,2,4-triazol-2-ylthiometylovou skupinu, 4,5-dihydro-6-hydroxy-4-metyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-ylthiometylovou skupinu, 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-metyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2-ylthiometylovou skupinu, 1-oxidopyrid-2-ylthiometylovou skupinu, imidazo[4,5-b]pyrid-2-ylthiometylovou skupinu nebo imidazol[4,5-d]pyrimidin-2-ylthiometylovou skupinu,

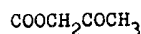
R^2 představuje karboxylovou skupinu nebo zbytek vzorce



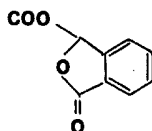
kde

R^{10} znamená metylovou, etylovou nebo terc.butylovou skupinu,

nebo R^2 představuje zbytek vzorce



nebo

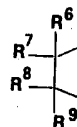


R^3 znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu, metylovou skupinu, metoxyskupinu, acetylovou skupinu nebo 4-metoxybenzylovou skupinu a

A představuje zbytek vzorce II nebo III



(II)



(III)

v nichž

každý ze symbolů R^4 a R^5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy atom vodíku, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, metylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, 3-hydroxypropylovou skupinu, etoxykarbonylovou skupinu, fenylovou skupinu, aminometylovou skupinu, 2-hydroxypropylovou skupinu, propylovou skupinu, butylovou skupinu nebo 3-aminopropylovou skupinu, nebo

R^4 a R^5 jsou spolu spojeny a společně s uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, tvoří cyklohexenový, benzenový, naftalenový či dihydroacenaftalenový kruh, přičemž benzenový kruh je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru a chloru, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, nitroskupinu, metylovou skupinu, metoxyskupinu, trifluormetylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, aminometylovou skupinu, acetylaminoskupinu, azidometylovou skupinu, acetylaminometylovou skupinu, kyanometylovou skupinu a karbamoylmetylovou skupinu, a zbytky vzorců IV, V a VI



kde

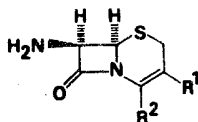
Ph znamená fenylovou skupinu, a

každý ze symbolů R^6 , R^7 , R^8 a R^9 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy atom vodíku, hydroxymetylovou skupinu, aminometylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, metoxykarbonylovou skupinu, metylovou skupinu, n-hexylovou skupinu, fenoxymetylovou skupinu, popřípadě substituovanou difenylmetylovou skupinou, nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru a chloru, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, fenylovou skupinu a dimethylaminoskupinu, nebo

R^7 a R^8 , jsou-li ve vzájemném uspořádání cis, jsou spolu spojeny a společně s uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, tvoří cyklopropanový, cyklobutanový, cyklopentenový nebo cyklohexanový kruh, nebo

R^6 představuje karboxylovou skupinu a R^7 , R^8 a R^9 znamenají atomy vodíku,

a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami nebo bázemi těch sloučenin obecného vzorce I, které obsahují volné bazické nebo kyselé skupiny, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VII

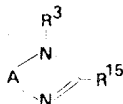


(VII)

ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VIII



(VIII)

ve kterém

R^3 a A mají shora uvedený význam a

R^{15} představuje atom halogenu,

načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, obsahující volnou kyselou skupinu, reakcí s bází poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt převede na svoji adiční sůl s bází nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, obsahující volnou bazickou skupinu, popřípadě převede reakcí s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný aniont na svoji adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^1 , R^2 a R^3 mají význam jako v bodu 1 a

A znamená zbytek shora uvedeného obecného vzorce II nebo III, v nichž každý ze symbolů R^4 a R^5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy atom vodíku, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, metylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, 3-hydroxypropylovou skupinu, etoxykarbonylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, nebo

R^4 a R^5 jsou spolu spojeny a společně s uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, tvoří cyklohexenový, benzenový, naftalenový či dihydroacenaftalenový kruh, přičemž benzenový kruh je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru a chloru, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, nitroskupinu, metylovou skupinu, metoxyskupinu, trifluormetylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, aminometylovou skupinu, acetylaminoskupinu, kyanmetylovou skupinu a karbamoylmetylovou skupinu, a zbytky shora uvedených vzorců IV, V a VI, kde Ph znamená fenylovou skupinu a

každý ze symbolů R^6 , R^7 , R^8 a R^9 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy atom vodíku, hydroxymetylovou skupinu, metylovou skupinu, n-hexylovou skupinu, fenoxymety-

lovou skupinu nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy chloru, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, fenylovou skupinu a dimethylaminoskupinu, nebo

R^7 a R^8 , jsou-li ve vzájemném uspořádání cis, jsou spolu spojeny a společně s uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, tvoří cyklopropanový, cyklobutanový, cyklopentenový nebo cyklohexanový kruh, nebo

R^6 představuje karboxylovou skupinu a R^7 , R^8 a R^9 znamenají atomy vodíku,

a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami nebo bázemi těch sloučenin obecného vzorce I, které obsahují volné bazické, resp. kyselé skupiny, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce VII, v němž R^1 a R^2 mají význam jako v bodu 1, nechá reagovat se sloučeninou shora uvedeného obecného vzorce VIII, ve kterém R^3 a R^{15} mají význam jako v bodu 1 a A má v tomto bodu uvedený význam, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, obsahující volnou kyselou skupinu, reakcí s bází poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt převede na svoji adiční sůl s bází nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, obsahující volnou bazickou skupinu, popřípadě převede reakcí s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný aniont na svoji adiční sůl s kyselinou.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce VIII, ve kterém R^3 a A mají význam jako v bodu 1 a R^{15} představuje atom fluoru nebo chloru, a reakce se provádí v přítomnosti alespoň jednoho ekvivalentu kyseliny.