

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

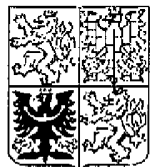
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2920-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17. 09. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.09.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/96115210**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 04. 98**
(Věstník č. 4/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 463/14
A 61 K 31/435

(71) Přihlášovatel:

F. HOFFMANN - LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Angehörn Peter, Bockten, CH;

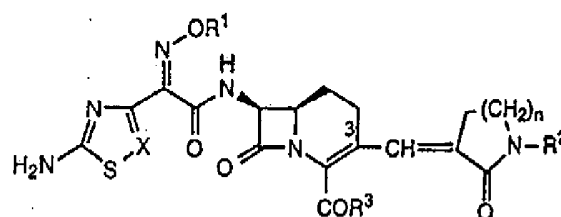
Hebeisen Paul, Basle, CH;

Heinze-Krauss Ingrid, Schliengen, DE;

Page Malcolm, Basle, CH;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
10100;



(54) Název přihlášky vynálezu:

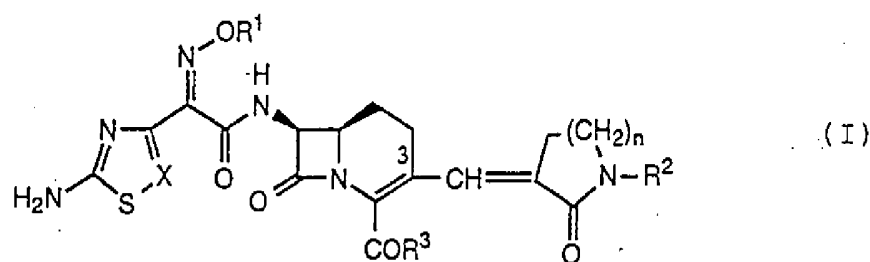
1-Karba-(dethia)-Cefalosporinové deriváty

(57) Anotace:

1-Karba(dethia)cefalosporinové deriváty obecného vzorce I, kde substituenty mají specifický význam, stejně jako jejich snadno hydrolyzovatelné estery, farmaceuticky akceptovatelné soli uvedených sloučenin a hydráty sloučenin obecného vzorce I a jejich estery a soli.

1-karba(dethia)cefalosporinové deriváty

Předložený vynález se týká 1-karba(dethia)cefalosporinových derivátů obecného vzorce I



kde

R^1 je vodík, volitelně fluorem substituovaný nižší alkyl, aralkyl, cykloalkyl, $-COR^4$ nebo $-C(R^5R^6)CO_2R^7$, $-C(R^5R^6)CONHR^7$, kde R^5 a R^6 jsou každý vodík nebo nižší alkyl nebo R^5 a R^6 tvoří společně cykloalkylovou skupinu, R^4 je vodík nebo nižší alkyl a R^7 je vodík, nižší alkyl, nižší alkenyl nebo chránicí skupina karboxylové kyseliny,

R^2 je vodík, hydroxy, nižší alkyl- O_m , cykloalkyl, nižší alkoxy, nižší alkenyl, cykloalkenyl, nižší alkinyl, aralkyl- O_m , aryl- O_m , aryloxy, araloxý, heterocyklický kruh nebo heterocyklyl nižší alkyl, nižší alkyl, cykloalkyl, nižší alkoxy, nižší alkenyl, cykloalkenyl, nižší alkinyl, aralkyl, aryl, aryloxy, araloxý a heterocyklický kruh nesubstituovaný nebo substituovaný alespoň jednou skupinou vybranou z karboxy, amino, nitro, kyan, volitelně fluorem

substituovaný nižší alkyl, nižší alkoxy, hydroxy, halogen, $-\text{COR}^6$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)\text{CONR}^5\text{R}^8$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COOR}^{10}$, $\text{R}^6\text{OCO}-$ nebo $\text{R}^6\text{COO}-$, kde R^5 a R^6 jsou vodík nebo nižší alkyl, R^7 je vodík, nižší alkyl, nižší alkenyl nebo chránicí skupina karboxylové kyseliny, R^8 je vodík, nižší alkyl nebo volitelně substituovaný fenyl, R^{10} je nižší alkyl, nižší alkenyl nebo chránicí skupina karboxylové kyseliny,

Q je $-\text{CHR}-$, $-\text{CO}-$ nebo $-\text{SO}_2-$,

R je vodík nebo nižší alkyl,

R^3 je hydroxy, $-\text{O}-$, nižší alkoxy, $-\text{OM}$ a M představuje alkalický kov,

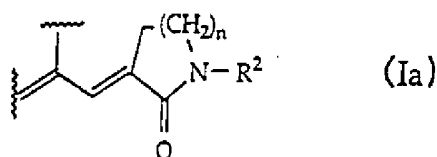
m je 0 nebo 1,

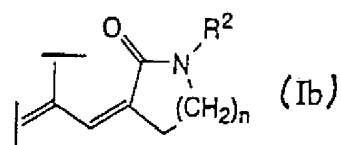
n je 0, 1 nebo 2,

X je CH nebo N,

stejně jako jejich snadno hydrolyzovatelné estery, farmaceuticky akceptovatelné soli těchto sloučenin a hydráty sloučenin vzorce I a jejich estery a soli.

U výše uvedených sloučenin vzorce I může být substituent v poloze 3 přítomen v E formě vzorce Ia nebo v Z formě vzorce Ib





Ve zvláštním provedení sloučenin vzorce I je $n = 1$. Navíc R^1 je výhodně vodík, volitelně fluorem substituovaný nižší alkyl, cykloalkyl, $-\text{COR}^4$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)\text{CO}_2\text{R}^7$ nebo $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)-\text{CONHR}^7$, zejména výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde R^1 je vodík, methyl, *c*-pentyl, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOR}^7$ nebo $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}^7$ a R^4 , R^5 a R^6 mají výše uvedený význam, zatímco R^7 je vodík nebo terc.butyl.

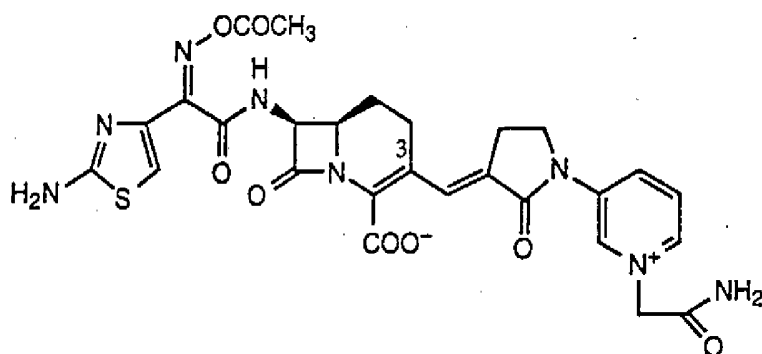
V ještě dalším provedení sloučenin vzorce I R^2 je nižší alkyl-Q, kde Q je $-\text{CHR}-$ a R je vodík, nebo R^2 je volitelně fluorem substituovaný nižší alkyl, aryl nebo heterocyklický kruh, nižší alkyl, cykloalkyl, aryl a heterocyklický kruh nesubstituovaný nebo substituovaný alespoň jednou skupinou vybranou z nitro, volitelně fluorem substituovaný nižší alkyl, hydroxy nebo halogen.

Zvlášť výhodné sloučeniny vzorce I jsou sloučeniny, kde R^2 představuje pyridinový kruh volitelně substituovaný v poloze 1, například pyridin-2-yl, -3-yl nebo -4-yl, 1-methylpyridinium-2-yl, -3-yl nebo -4-yl, 1-karbamoylmethylpyridinium-2-yl, -3-yl nebo -4-yl, 1-(*N*-fenylkarbamoylmethyl)pyridinium-2-yl, -3-yl nebo -4-yl, 1-*N*-(3-fluor-4-hydroxyfenyl)-karbamoylmethyl/pyridinium-2-yl, -3-yl, -4-yl a podobně.

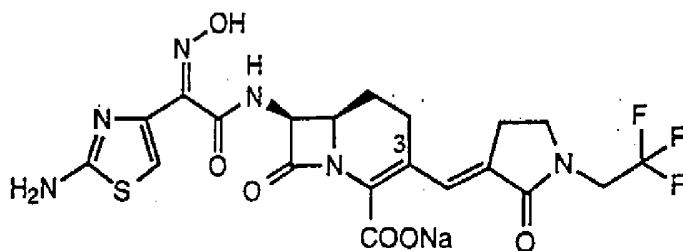
Sloučeniny vzorce I jsou výhodně v *Z*-formě při ox-
iminoskupině a *E*-formě pro substituent v poloze 3.

Výhodné sloučeniny vzorce I zahrnují:

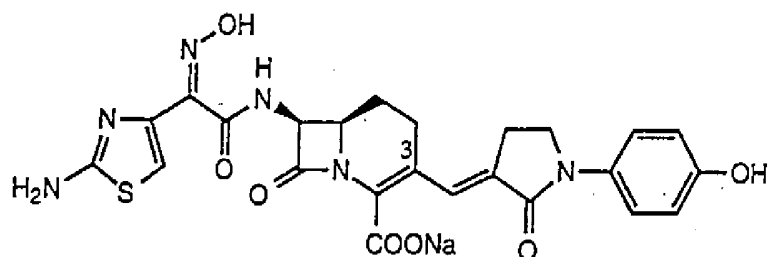
(6R,7S)-7-[(Z)-2-acetoxylimino-2-(2-aminothiazolo-4-yl)acetyl-
amino]-3-[(E)-1-(1-karbamoylmethylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxo-
pyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-
2-karboxylat



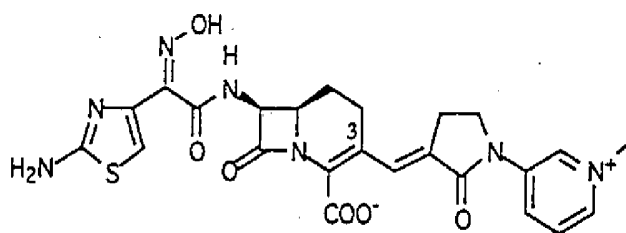
Sodná sůl (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxy-
aminoacetyl-amino]-8-oxo-3-[(E)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-
pyrrolidin-3-ylidenmethyl]-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-
karboxylové kyseliny (1:1)



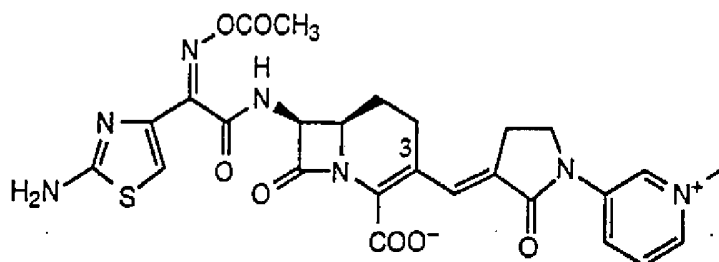
Sodná sůl (6R,7S)-7-[(Z)-2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxy-
iminoacetyl-amino]-3-[(E)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxopyrrolidin-
3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové
kyseliny (1:1)



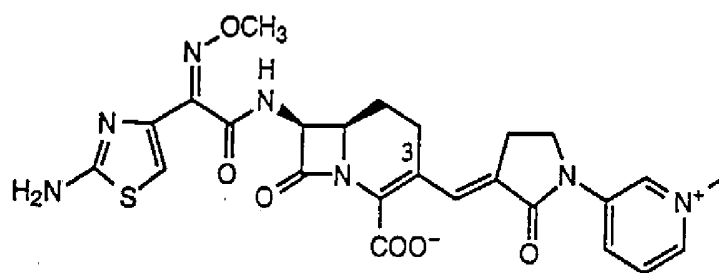
(6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetyl-amino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenemethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat



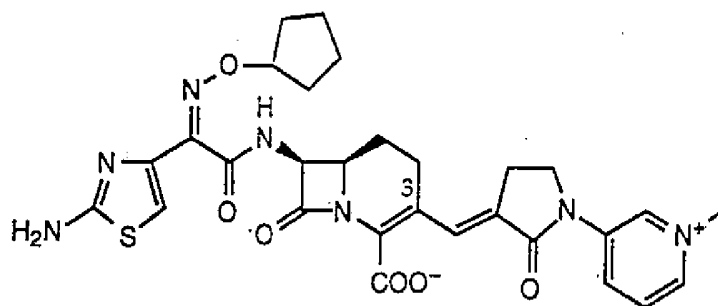
(6R,7S)-7-[(Z)-2-acetoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl-amino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenemethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat



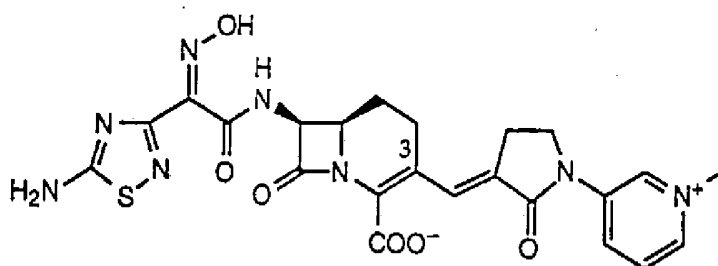
(6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl-
amino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrro-
liden-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-
karboxylat



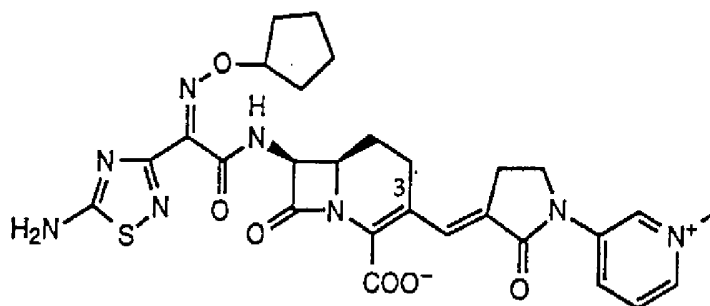
(6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-cyklopentyloxy-
iminoacetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-
2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]-
okt-2-en-2-karboxylat



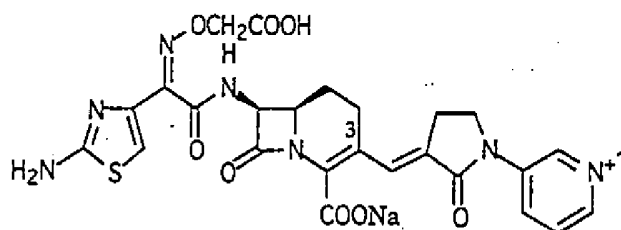
(6R,7S)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]thiadiazol-3-yl)hydroxy-
iminoacetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-
oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-
2-en-karboxylat



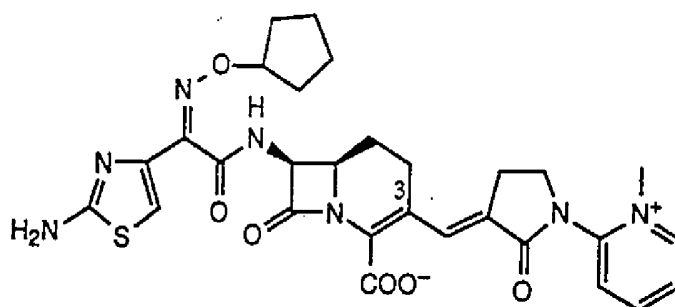
(6R,7S)-7-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)(cyklopentyl-oximinoacetylamino)-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat



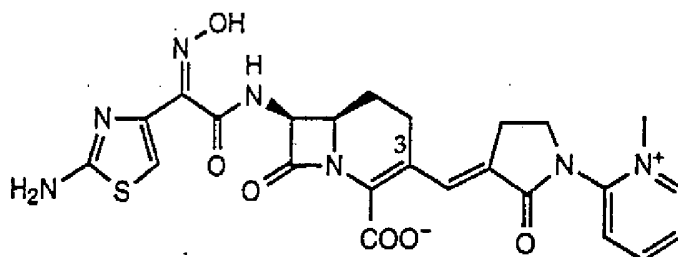
(6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-karboxymethoxyiminoacetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat ve formě sodné soli (1:1)



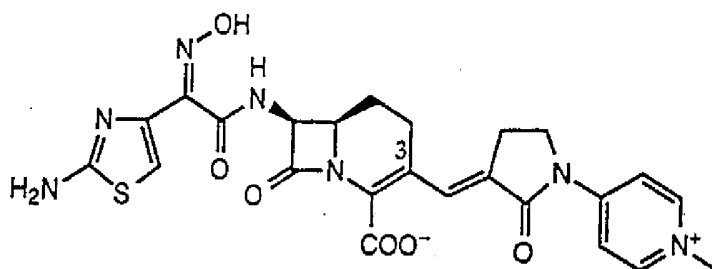
(6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyklopentyl-oximinoacetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat



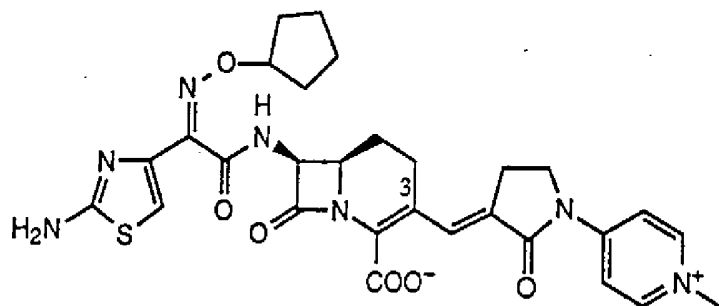
(6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetyl-amino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenemethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat



(6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetyl-amino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenemethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat



(6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyklopentyloxy-iminoacetyl-amino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat



Vynález se také týká farmaceutických směsí a způsobů použití výše uvedených látek.

Jak je zde použito, výraz "volitelně fluorem substituovaný nižší alkyl" se týká jak nesubstituovaných tak fluor substituovaných nerozvětvených a rozvětvených nasycených uhlovodíkových skupin majících 1 až 8 a výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, terciární butyl, kteréžto skupiny mohou být mono nebo vícenásobně fluorsubstituované jako například fluormethyl, trifluormethyl, fluorethyl, trifluorethyl a podobně.

Výraz "nižší alkoxy" se týká etherových skupin, kde alkyl má výše uvedený význam.

Výraz "nižší alkenyl" se týká nesubstituovaných nebo substituovaných uhlovodíkových skupin majících 2 až 8

atomů uhlíku, výhodně 2 až 4 atomy uhlíku a majících alespoň jednu olefinickou dvojnou vazbu, například vinyl, allyl, 1-propenyl, 1-, 2- nebo 3-butenyl atd.

Výraz "nižší alkynyl" se týká nesubstituovaných nebo substituovaných uhlovodíkových řetězových skupin majících 2 až 8 atomů uhlíku, výhodně 2 až 4 atomy uhlíku a majících alespoň 1 trojnou vazbu, výhodně umístěnou na konci řetězce, například acetyl, 2-propinyl, 3-butinyl atd.

Výraz "cykloalkyl" znamená 3 až 7 člennou nasycenou karbocyklickou skupinu, například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl atd.

Výraz "cykloalkenyl" znamená 3 až 7 člennou nenasyacenou karbocyklickou skupinu, například cyklopentenyl, cyklohexenyl atd.

Výraz "aralkyl" znamená alkylovou skupinu obsahující arylovou skupinu. Je to uhlovodíková skupina mající jak aromaickou tak alifatickou strukturu, to znamená uhlovodíková skupina, ve které nižší alkylový atom vodíku je substituován monocyklickou arylovou skupinou například fenyl, tolyl atd.

Výrazem "araloxy" je míněna etherová skupina, kde je výše definovaný aralkyl.

Výraz "aryl" znamená skupinu odvozenou z aromatického uhlovodíku eliminací 1 atomu vodíku a může být substituována nebo nesubstituována. Aromatický uhlovodík může být mononukleární nebo polynukleární. Příklady arylu mononukleárního typu zahrnují fenyl, tolyl, xylyl, mesityl, kumenyl ap.

Příklady arylu polynukleárního typu zahrnují naftyl, anthryl, fenanthryl a podobně. Arylová skupina může mít alespoň jeden substituent jako například halogen, hydroxy, kyan, karboxy, nitro, amino, nižší alkyl, nižší alkoxy jako je v 2,4-difluor-fenyl, 4-karboxyfenyl, 4-nitrofenyl, 4-aminofenyl, 4-methoxyfenyl.

Výraz "aryloxy" znamená etherovou skupinu, v níž aryl má výše uvedený význam.

Výraz "volitelně substituovaný fenyl" znamená fenyl nebo fenyl substituovaný alespoň jedním halogenem, hydroxy-amino, nižším alkylem nebo nižším alkoxy, například fenyl, 3-fluor-4-hydroxyfenyl a podobně.

Výraz "halogen" nebo "halo" se týká všech čtyř forem, kterými jsou chlor, brom nebo jod a fluor, pokud není specifikováno jinak.

Jak je zde použit, výraz "heterocyklický kruh" se týká nenasyčeného nebo nasyceného nesubstituovaného nebo substituovaného 5, 6 nebo 7členného heterocyklického kruhu obsahujícího alespoň 1 heteroatom vybraný ze skupiny sestávající z kyslíku, dusíku nebo síry. Příkladné heterocyklické kruhy zahrnují, ale nejsou tím omezeny, například následující skupiny: pyridyl, který je volitelně substituován v poloze 1, například pyridinium-2-yl, -3-yl nebo -4-yl, pyrazinyl, piperidyl, piperidino, N-oxypyridyl, pyrimidyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, pyridazinyl, N-oxidpyridazinyl, pyrazolyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1H-tetrazolyl,

2H-tetrazolyl, thienyl, furyl, hexamethyleniminy, oxepanyl, 1H-azepinyl, thiofenyl, tetrahydrothiofenyl, 3H-1,2,3-oxathiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadithiolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 4H-1,2,4-oxadiazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,2,3,5-oxathiadiazinyl, 1,3,4-thiadiazepinyl, 1,2,5,6-oxatriazepinyl, 1,6,3,4-dioxadithiopanyl, oxazolidinyl, tetrahydrothienyl, atd.

Substituenty pro heterocyklický kruh zahrnují například nižší alkylové skupiny jako je methyl, ethyl, propyl atd., nižší alkoxy skupiny jako je methoxy, ethoxy atd., halogeny, jako je chlor, fluor, brom atd., halogenem substituované alkylové skupiny jako je trifluormethyl, trichlorethyl atd., amino, merkaptó, hydroxyl, karbamoyl nebo karboxylovou skupinu.

Dalším substituentem je oxo, jako je v 2-oxooxazolidin-3-yl, 1,1-dioxotetrahydrothein-3-yl.

Dalšími příklady substituovaných heterocyklů jsou 1-methylpyridinium-2-yl, -3-yl, -4-yl, 1-ethylpyridinium-2-yl, -3-yl, -4-yl, 1-karbamoylmethylpyridinium-2-yl, -3-yl, -4-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 1-methyl-4-pyridinio.

Výraz "chránič skupina karboxylové kyseliny" se týká chránicích skupin běžně používaných k náhradě kyselého protonu karboxylové kyseliny. Příklady těchto skupin jsou benzhydryl, terc.butyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl a allyl.

Jak se zde používá farmaceuticky akceptovatelná sůl užitečná v tomto vynálezu, zahrnuje to soli, odvozené od kovů, amonnou sůl, kvartérní amoniové soli odvozené od organických bází a aminokyselinové soli. Příklady vhodných solí kovů jsou ty, které jsou odvozeny od alkalických kovů například lithia (Li^+), sodíku (Na^+) a draslíku (K^+), které jsou v rozsahu tohoto vynálezu. Příklady kvartérních amoniových solí odvozených od organických bází zahrnují tetramethylamonium ($\text{N}^+(\text{CH}_3)_4$), tetraethylamonium ($\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_3)_4$), benzyltrimethylamonium ($\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)(\text{CH}_3)_3$), fenyltriethylamonium ($\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$) a tak podobně.

Soli odvozené od aminů zahrnují soli s N-ethylpiperidinem, prokainem, dibenzylaminem, N,N'-dibenzylethylendiaminem, alkylaminy nebo dialkylaminy stejně jako soli s aminokyselinami, jako jsou například soli s argininem nebo lysinem. Zvláště výhodné jsou hydrochloridy, sulfaty, fosfáty, laktáty, mesylaty nebo vnitřní sůl.

Jako snadno hydrolyzovatelné estery sloučeniny vzorce I je třeba rozumět sloučeniny vzorce I, jejichž karboxyskupina nebo skupiny (například 2-karboxyskupina) je/Jsou přítomny ve formě snadno hydrolyzovatelných esterových skupin. Příklady takovýchto esterů, které mohou být konvenčního typu, jsou nižší alkanoyloxyalkylestery (např. acetoxymethyl, pivaloyloxy-methyl, 1-acetoxyethyl a 1-pivaloyloxyethylester), nižší alkoxykarbonyloxyalkylestery (například methoxykarbonyloxy-methyl, 1-ethoxykarbonyloxyethyl a 1-isopropoxykarbonyloxyethyl ester), laktonylestery (například fthalidyl a thiofthalidylester), nižší alkoxy-methylestery (například methoxymethylester) a nižší alkanoylaminomethylestery (například acetamidomethylester).

Také jiné estery (například benzyl a kyanmethyl estery) mohou být použity. Jiné příklady takovýchto esterů jsou následující: (2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)methylester, 2-[(2-methylpropoxy)karbonyl]-2-pentenylester, 1-[(1-methylethoxy)karbonyl]oxyethylester, 1-(acetyloxy)ethylester, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylester, 1-[(cyklohexyloxy)karbonyl]oxyethylester, a 3,3-dimethyl-2-oxobutyl-ester.

Běžným odborníkům v oboru je zřejmé, že snadno hydrolyzovatelné estery sloučenin tohoto vynálezu mohou být vytvořeny na volné karboxyskupině sloučeniny, například na karboxyskupině v poloze 1 a na karboxyskupině $-COOR^7$.

Sloučeniny vzorce I, stejně jako jejich soli a snadno hydrolyzovatelné estery mohou být hydratovány. Hydratace se může provádět během výrobního postupu a může se uskutečňovat postupně jako výsledek hygroskopických vlastností původně bezvodého produktu.

Sloučeniny tohoto vynálezu jsou užitečné jako antibiotika se silnou a širokou antibakteriální účinností, zejména vůči na methicillin rezistentní stafylokoky (MRSA) a *Pseudomonas aeruginosa*.

Produkty tohoto vynálezu mohou být použity jako léčiva například ve formě farmaceutických přípravků pro parentální podávání a pro tento účel jsou výhodně zapracovány do přípravků jako lyofilizáty nebo suché prášky pro ředění obvyklými prostředky jako je voda nebo izotonický běžný solný roztok.

V závislosti na povaze farmakologicky aktivní sloučeniny mohou farmaceutické přípravky obsahovat sloučeninu

pro prevenci a léčení infekčních onemocnění u savců lidských a nelidských, přičemž denní dávka asi 10 mg až asi 4 000 mg, zejména asi 50 mg až asi 3 000 mg je obvyklá, přičemž běžní odborníci v oboru vědí, že tato dávka bude záviset také na věku, stavu savců a druhu onemocnění, kterým se má předcházet, nebo která mají být léčena. Denní dávka může být podávána v jedné dávce nebo může být rozdělena do několika dávek. Průměrná 1 dávka asi 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 000 mg a 2 000 mg může být vzata v úvahu.

Byly testovány reprezentativní sloučeniny tohoto vynálezu.

Aktivita in vitro byla určena minimální inhibiční koncentrací ve spektru mikroorganismů agarovou zředovací metodou v Mueller Hintonově agaru, inokulum = 10^4 CFU/vpich.

Byly testovány následující sloučeniny:

A: sodná sůl (6R,7S)-7- $\int$ (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamino $\int$ -8-oxo-3- $\int$ (E)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)pyrrolidin-3-ylidenmethyl $\int$ -1-azabicyklo $\int$ 4.2.0 $\int$ okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

B: sodná sůl (6R,7S)-7- $\int$ (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamino $\int$ -3- $\int$ (E)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl $\int$ -8-oxo-1-azabicyklo $\int$ 4.2.0 $\int$ okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

C: (6R,7S)-7- $\int$ (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamino $\int$ -3- $\int$ (E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl $\int$ -8-oxo-1-azabicyklo $\int$ 4.2.0 $\int$ okt-2-en-2-karboxylat

D: (6R,7S)-7-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)hydroxyiminoacetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

E: (6R,7S)-7-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl(cyklopentyloximinoacetylamino)-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

F: sodná sůl (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-karboxymethoxyiminoacetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat (1:1) a

G: (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyklopentyloxyiminoacetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat.

Dále je uvedeno antibakteriální spektrum.

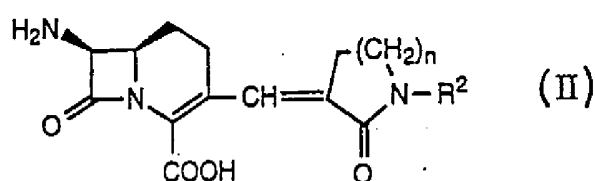
MIC: hodnoty minimální inhibiční koncentrace

Antibakteriální spektrum (MIC, mikrogramy/ml)

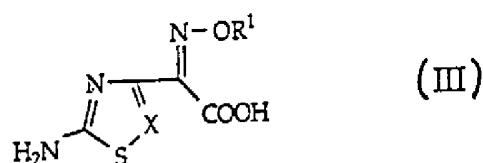
	A	B	C	D	E	F	G
<i>S.aureus</i> 6538	1	1	1	0,5	0,5	32	2
<i>S.aureus</i> 743 (MRSA)	32	32	8	8	4	>32	32
<i>S.pyogenes</i> b 15	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	0,12	≤0,06
<i>S.pneumoniae</i> . 907	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06
<i>E.faecalis</i> 6	8	4	0,5	0,25	1	>32	1
<i>E.coli</i> 25922	≤0,06	0,25	≤0,06	0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06
<i>E.coli</i> TEM1	0,12	0,12	≤0,06	0,25	1	≤0,06	0,5
<i>K.pneumoniae</i> 418	0,12	0,12	≤0,06	≤0,06	0,25	≤0,06	0,25
<i>S.marcescens</i> 69438	2	4	0,12	0,12	1	≤0,06	0,5
<i>E.cloacae</i> 908SSi	2	0,5	≤0,06	0,12	≤0,06	≤0,06	≤0,06
<i>E.cloacae</i> 908R	>32	>32	2	1	0,5	4	2
<i>C.freundii</i> 902	0,25	0,5	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≤0,06
<i>C.freundii</i> 43	8	32	0,5	0,5	0,5	2	1
<i>P.mirabilis</i> 2117	≤0,06	-	≤0,06	0,12	2	≤0,06	1
<i>P.vulgaris</i> 1028	>32	>32	16	>32	32	0,12	16
<i>P.aeruginosa</i> ATCC27853	32	32	4	8	8	1	4

Sloučeniny vzorce I podle tohoto vynálezu, stejně jako jejich farmaceuticky akceptovatelné soli, hydráty nebo snadno hydrolyzovatelné estery mohou být vyráběny podle vynálezu

(a) zpracováním sloučeniny vzorce II

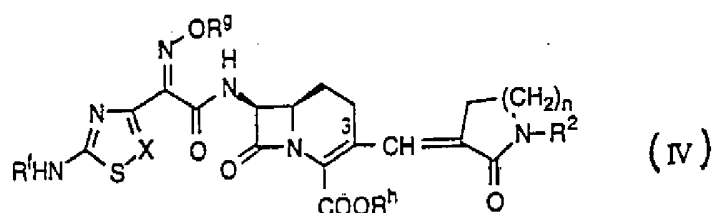


ve kterém R^2 a n mají výše uvedený význam, nebo jejího esteru nebo soli s karboxylovou kyselinou obecného vzorce III



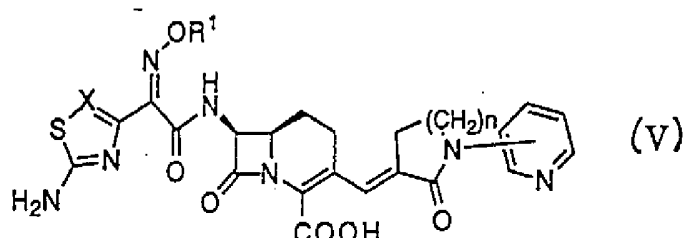
ve kterém R^1 a X mají výše uvedený význam, nebo jejího reaktivního funkčního derivátu, nebo

(b) odštěpením amino, hydroxy, a/nebo karboxy chránicí skupiný ve sloučenině mající vzorec IV



ve kterém R^2 má výše uvedený význam, R^f je vodík nebo amino chránicí skupina, R^g je vodík nebo hydroxy chránicí skupina, R^h je vodík nebo karboxy chránicí skupina, za předpokladu, že alespoň jeden ze substituentů R^f , R^g a R^h je odpovídající chránicí skupina nebo její sůl nebo

(c) alkyací sloučeniny vzorce V



kde R^1 , X a n mají výše uvedený význam,

s alkylačním prostředkem jako je methyljodid, dimethylsulfát, trimethyloxoniumtetrafluorborat, brom- nebo jodacetamid, nebo

(d) pro přípravu snadno hydrolyzovatelného esteru sloučeniny vzorce I podrobením karboxylové kyseliny vzorce I odpovídající esterifikaci, nebo

(e) pro přípravu solí nebo hydrátů sloučeniny vzorce I nebo hydrátů uvedených solí převedením sloučeniny vzorce I na sůl nebo hydrát nebo na hydrát uvedených solí.

Reakce sloučenin vzorce II a III nebo reaktivního derivátu vzorce III podle provedení (a) může být provedena o sobě známým způsobem.

Karboxyskupina ve sloučeninách vzorce II může být chráněna například esterifikací do formy snadno štěpitelného esteru jako je silylester (například jako je trimethylsilylester) nebo benzhydrylester. Karboxyskupina může být také chráněna ve formě jednoho z výše uvedených snadno hydrolyzovatelných esterů. Dále může být karboxyskupina chráněna vytvořením soli s anorganickou nebo terciární organickou bází jako je triethylamin. Možné chránicí skupiny jsou například benzhydryl, terc.butyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, nebo allyl.

Aminoskupina přítomná v acylačním prostředí vzorce III může být chráněna. Možné chránicí skupiny R^f jsou například chránicí skupiny, které jsou štěpitelné kyselou hydrolyzou (například terc.butoxykarbonyl nebo tritylové skupiny) nebo zásadickou hydrolyzou (například trifluoracetylová skupina). Výhodné chránicí skupiny jsou fenylacetyl, chloracetyl, bromacetyl a jodacetyl, zejména chloracetylová skupina. Tyto naposled zmíněné chránicí skupiny mohou být odštěpeny zpracováním s thiomocovinou. 7-Aminoskupina ve sloučeninách vzorce II může být chráněna například silylovou chránicí skupinou jako je trimethylsilylová skupina.

Při reakci 7-aminosloučeniny vzorce II s karboxylovou kyselinou vzorce III nebo jejím reaktivním funkčním derivátem, například volná karboxylová kyselina může být zreagována s výše uvedeným esterem sloučeniny vzorce II v přítomnosti karbodiimidu jako je dicyklohexylkarbodiimid v inertním rozpouštědle jako je ethylacetat, acetonitril, dioxan, chloroform, methylenchlorid, benzen nebo dimethylformamid a následně může být esterová skupina odštěpena. Oxazoliové soli (například N-ethyl-5-fenylisoxazolium-3'-sulfonat) mohou být použity místo karbodiimidů ve výše uvedené reakci.

Podle dalšího provedení sůl kyseliny vzorce II (například trialkylamoniová sůl jako je triethylamoniová sůl) se nechá reagovat s reaktivním funkčním derivátem karboxylové kyseliny vzorce III jak je zmíněno výše v inertním rozpouštědle (na příklad v jednom z výše uvedených rozpouštědel).

Podle dalšího provedení halogenid kyseliny, výhodně chlorid karboxylové kyseliny vzorce III se nechá reagovat s aminem vzorce II. Reakce se výhodně provádí v přítomnosti kyselinu vázajícího prostředku, například v přítomnosti vodné zásady, výhodně hydroxidu sodného nebo v přítomnosti uhličitanu alkalického kovu jako je uhličitán draselný nebo v přítomnosti nižšího aminu jako je triethylamin. Jako rozpouštědlo se zde výhodně použije voda, volitelně ve směsi s inertním organickým rozpouštědlem jako je tetrahydrofuran nebo dioxan. Reakce může být také provedena v aprotickém organickém rozpouštědlem jako je dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid nebo triamid hexamethylfosforečné kyseliny. Když se použije silylovaná sloučenina vzorce II, provádí se reakce v bezvodém prostředí.

Výhodné alternativy acylace, kde aminoskupina přítomná v acylačním prostředku vzorce III nemusí být chráněna, zahrnují použití 2-benzthiazolylthioesteru, 1-hydroxybenztriazolesteru nebo směsného anhydridu thiofosforečné kyseliny karboxylové kyseliny. Například 2-benzthiazolylthioester může být reagován se sloučeninou vzorce II v inertním organickém rozpouštědlem jako je chlorovaný uhlovodík, například methylenchlorid, v acetonu, ethylacetatu nebo ve směsi těchto rozpouštědel ve vodě. 1-Hydroxybenztriazolester může být použit při reakci karboxylové kyseliny s 1-hydroxybenztriazolem a karbodiimidem, zejména N,N'-dicyklohexylkarbodiimidem nebo N,N'-diisopropylkarbodiimidem v inertním organickém rozpouštědlem, výhodně methylenchloridu, dimethylformamidu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu nebo ethylacetatu.

Reakce 7-aminosloučeniny vzorce II s karboxylovou kyselinou vzorce III nebo jejím reaktivním derivátem se může vhodně provádět při teplotě mezi asi -40°C až $+60^{\circ}\text{C}$, například při teplotě místnosti.

Provedení (b) způsobu tohoto vynálezu zahrnuje deprotekci (odstranění) chráněné amino, hydroxy nebo karboxylové skupiny přítomné ve sloučenině vzorce IV a může být provedeno následovně:

Odstranění amino chránicí skupiny

Možné amino chránicí skupiny jsou takové, které jsou používány v chemii peptidů jako je alkoxykarbonylskupina, například terc.butoxykarbonyl atd., substituovaná alkoxykarbonylskupina, například trichlorethoxykarbonyl atd., volitelně substituovaná aralkyloxykarbonylskupina, například p-nitrobenzyloxykarbonyl nebo benzyloxykarbonyl, aralkylová skupina jako je trityl nebo benzhydryl, nebo halogenalkanoylová skupina jako je chloracetyl, bromacetyl, jodacetyl nebo trifluoracetyl.

Výhodné chránicí skupiny jsou ter.butoxykarbonyl, (t-BOC) a trityl.

Aminochránicí skupiny mohou být odštěpeny kyselou hydrolýzou, (například t-butoxykarbonyl nebo tritylová skupina), například vodnou kyselinou mravenčí, nebo bazickou hydrolýzou (například trifluoracetylová skupina). Chloracetyl, bromacetyl a jodacetylové skupiny mohou být odštěpeny zpracováním s thiomocovinou.

Amino chránicí skupiny, které jsou odštěpitelné kyselou hydrolýzou jsou výhodně odstraňovány pomocí nižší

alkankarboxylové kyseliny, která může být halogenována. Zejména kyselina mravenčí nebo trifluoroctová kyselina mohou být použity. Reakce se provádí v kyselině nebo v přítomnosti korozpouštědla jako je halogenovaný nižší alkan, například methylenchlorid. Kyselá hydrolýza se obecně provádí při teplotě místnosti, ačkoli se může provádět při mírně zvýšené nebo mírně snížené teplotě (například při teplotě v rozmezí asi -30°C až $+40^{\circ}\text{C}$. Chránicí skupiny, které jsou odštěpitelné za zásaditých podmínek jsou obvykle hydrolýzovány zředěným hydroxidem alkalického kovu při teplotě 0°C až 30°C . Chloracetyl, bromacetyl a jodacetyl chránicí skupiny mohou být odštěpeny použitím thiomocoviny v kyselém neutrálním nebo alkalickém prostředí při asi 0°C až 30°C .

Odstraňování hydroxy chránicích skupin

Možné hydroxy chránicí skupiny jsou ty, které jsou běžně známy v dosavadním stavu techniky, například

- pro ochranu hydroxyiminoskupin (R^1 =vodík ve sloučeninách vzorce I), obvykle se používají tritylové nižší alkanoylové, výhodně acetyl, tetrahydropyranyl chránicí skupiny.

Tyto skupiny se například odstraňují následovně:

- trityl v kyselých rozpouštědlech jako je 90%ní kyselina mravenčí při teplotě asi 0°C až 50°C nebo triethylsilan v trifluoroctové kyselině při asi -20°C až 25°C ,
- v organických roztocích chlorovodíkové kyseliny při asi -50°C až 25°C ,

-acetyl slabými anorganickými zásadami jako je hydrogen-
uhličitan sodný v ethanol/voda při asi 0°C až 50°C,

-tetrahydropyranyl slabými organickými kyselinami jako je
p-toluensulfonová kyselina v alkoholu, například
ethanolu při asi 0°C až teplotě varu směsi.

Odstraňování chránicích skupin při karboxy funkční skupině

Jako esterové chránicí skupiny se mohou využít
esterové formy, které se mohou snadno převést na volnou
karboxylovou skupinu za mírných podmínek, přičemž esterové
chránicí skupiny mohou být příkladně uvedeny jako t.butyl,
p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, benzhydryl, allyl atd.

Tyto chránicí skupiny mohou být odstraněny následovně:

benzhydryl trifluoroctovou kyselinou s anizolem, fenolem,
kresolem nebo triethylsilanem při asi -40°C
až teplotě místnosti, vodíkem s Pd/C v alkoholu
jako je ethanol nebo tetrahydrofuranu,
BF₃-etheratem v kyselině octové při asi 0°C až
50°C,

t-butyl kyselinou mravenčí nebo trifluoroctovou kyse-
linou s nebo bez anisolu, fenolu, kresolu, nebo
triethylsilanu a s rozpouštědlem jako je dichlor-
methan při asi -10°C až teplotě místnosti,

p-nitrobenzyl sulfidem sodným v aceton/voda při asi 0°C až
teplotě místnosti, nebo vodíkem s Pd/C v alkoholu
jako je ethanol nebo v tetrahydrofuranu,

- p-methoxybenzyl kyselinou mravenčí při asi 0°C až 50°C, nebo trifluoroctovou kyselinou a anisolem, fenolem nebo triethylsilanem při asi -40°C až teplotě místnosti,
- allyl palladiem(0) katalyzovanou transalkylační reakcí v přítomnosti sodné nebo draselné soli 2-ethylhexanové kyseliny, viz například J.Org.Chem. 1982, 47, 587.

Aby se vyrobil snadno hydrolyzovatelný ester karboxylových kyselin vzorce I podle provedení (c) postupu vytvořeného tímto vynálezem, se karboxylová kyselina vzorce I výhodně nechá reagovat s odpovídajícím halogenidem, výhodně jodidem, obsahujícím požadovanou esterovou skupinu. Reakce může být urychlena pomocí zásady jako je hydroxid alkalického kovu, uhličitán alkalického kovu nebo organický amin jako je triethylamin. Esterifikace se výhodně provádí v inertním organickém rozpouštědle jako je dimethylacetamid, triamid hexamethylfosforečné kyseliny, dimethylsufoxid nebo zejména dimethylformamid. Reakce se výhodně provádí při teplotě v rozmezí 0 až 40 °C.

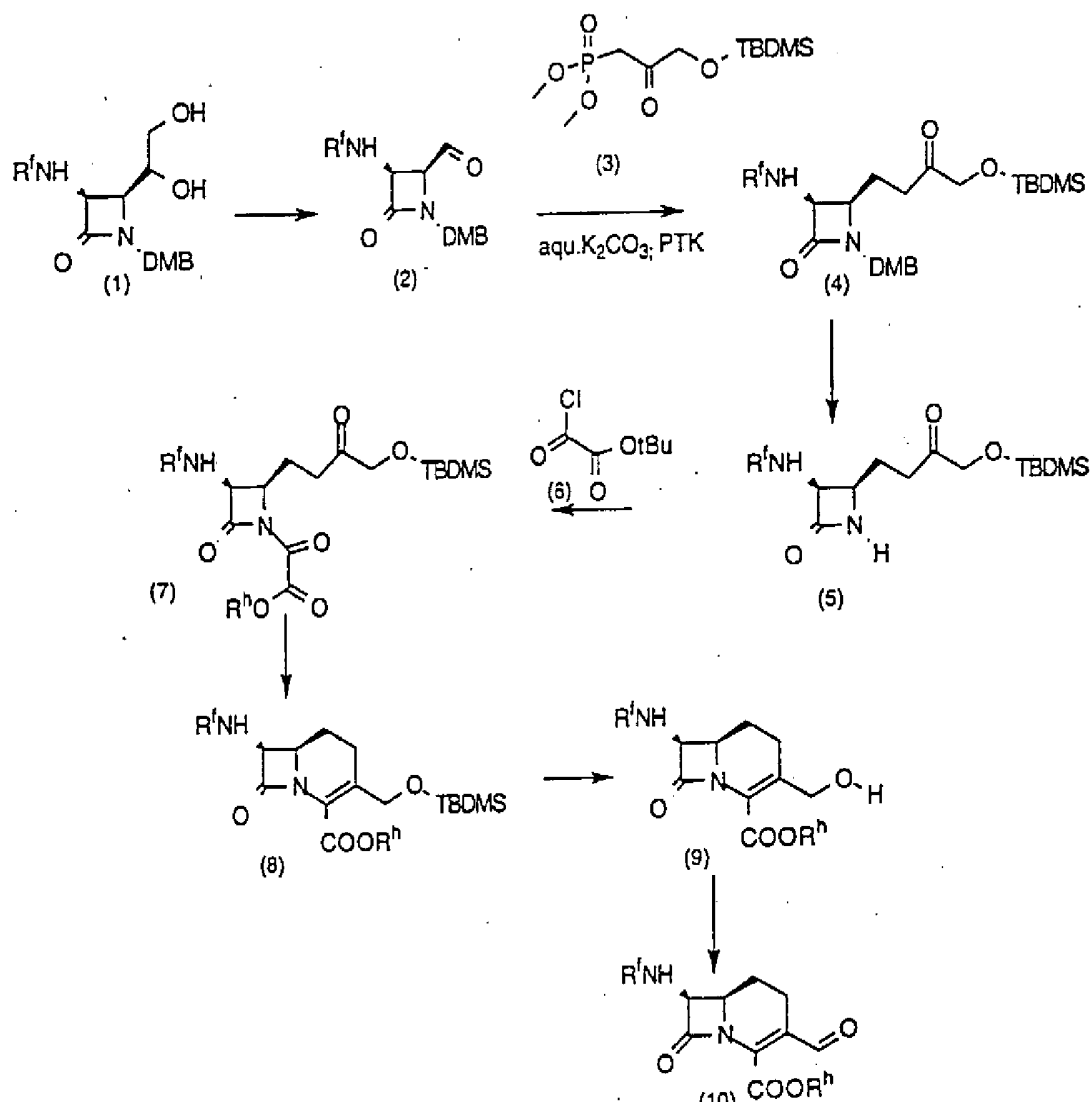
Příprava solí a hydrátů sloučenin vzorce I nebo hydrátů uvedených solí podle provedení (d) postupu vytvořeného předloženým vynálezem, se může provádět způsobem o sobě známým, například reakcí karboxylové kyseliny vzorce I nebo její soli s ekvivalentním množstvím požadované zásady, vhodně v rozpouštědle jako je voda nebo organické rozpouštědlo (například methanol, ethanol, aceton a podobně). V souhlase s tím se formace soli vytvoří přidávkem organické nebo anorganické soli.

Teplota, při které se provádí tvorba soli není kritická. Tvorba soli se obecně provádí při teplotě místnosti, ale může se provádět při teplotě mírně vyšší nebo nižší než je teplota místnosti, například v rozmezí 0°C až 50°C .

Příprava hydrátů se obvykle uskutečňuje automaticky během výrobního postupu nebo jako výsledek hygroskopických vlastností původně bezvodého produktu. Pro řízenou přípravu hydrátu se úplně nebo částečně bezvodá karboxylová kyselina vzorce I nebo její sůl může vystavit působení vlhké atmosféry (například při asi $+10^{\circ}\text{C}$ až asi $+40^{\circ}\text{C}$).

Příkladem postupu pro získání produktů podle vynálezu jsou následující reakční schémata 1 a 2.

Schema 1.



kde R^f je amino chránicí skupina definovaná výše, R^h je karb-oxy chránicí skupina definovaná výše, PTK znamená katalyzátor fázového přechodu a TBDMS je terc.butyldimethylsilanyloxy skupina.

(1) $\longrightarrow$ (2)

2-(1,2-Dihydroxyethyl)-4-oxoazetidinový derivát (1) se oxiduje standardním postupem, čímž se vytvoří aldehyd (2). Oxidace se výhodně provádí jodistanem sodným v inertním rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran/voda.

(2) $\longrightarrow$ (4)

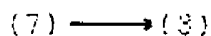
Aldehyd (2) se nechá reagovat s esterem kyseliny fosforité (3) v přítomnosti zásady, výhodně uhličitanu draselného a katalyzátoru fázového přechodu. Nenasycený adiční produkt se následně hydrogenuje, čímž se vytvoří sloučenina (4). Hydrogenace dvojné vazby se výhodně provádí v přítomnosti katalytického množství Pd na aktivním uhlí v inertním rozpouštědle jako je například ethylacetat.

(4) $\longrightarrow$ (5)

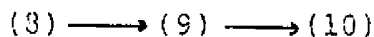
Deprotekce azetidinonového dusíku ve sloučenině (4) se provádí o sobě známým způsobem, výhodně přídavkem persulfátu draselného do roztoku (4) v acetonitrilu, přičemž pH roztoku během reakce je výhodně si 5.

(5) $\longrightarrow$ (7)

Po deprotekci azetidinonový dusík (5) se acyluje příslušným derivátem 2-oxooctové kyseliny, výhodně terc.butylesterem kyseliny 2-chlor-2-oxooctové (6).

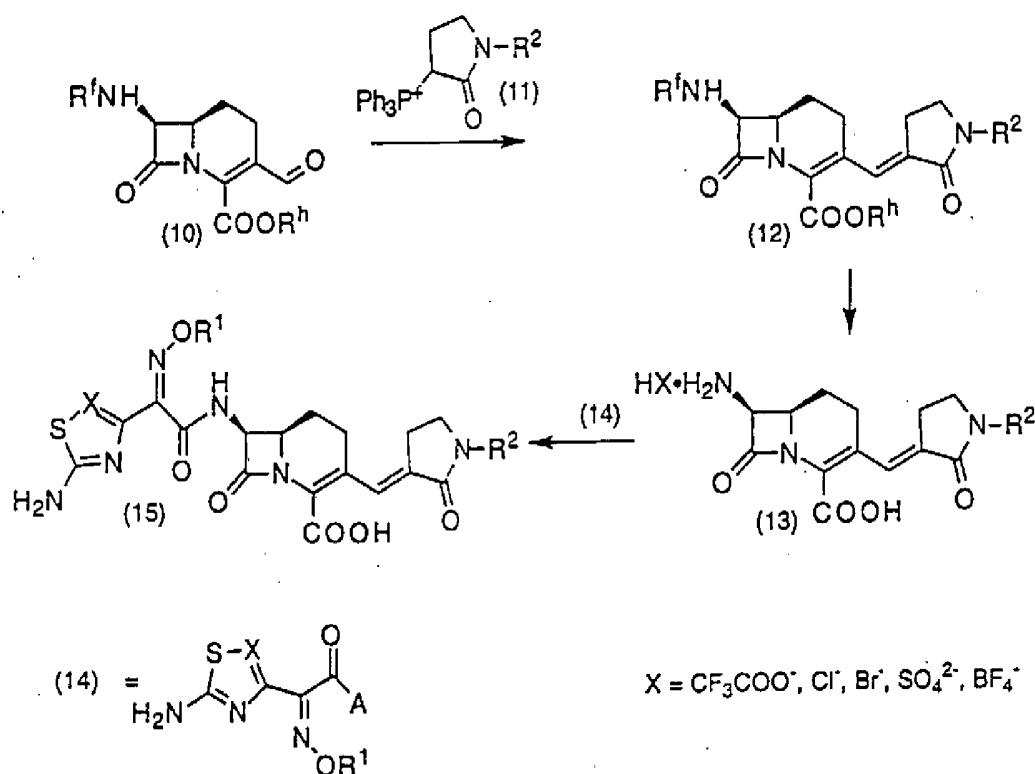


Cyklizace sloučeniny (7) se výhodně provádí v přítomnosti alkylfosfitu a volitelně radikálového skvevenděru jako je například hydrochinon, čímž se vytvoří sloučenina (8).

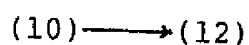


Selektivní deprotektace hydroxyskupiny v (8) a následná oxidace této skupiny k vytvoření aldehydu (10) se provádí způsobem známým v dosavadním stavu techniky. Výhodné oxidační prostředky jsou pyridiniumdichromat, oxid mangančitý nebo chlornan sodný v přítomnosti katalytických množství piperidin-1-oxylůvých radikálů jako je TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxylův radikál) nebo podmínek použitých pro SWERN oxidaci.

Schema 2



kde A je aktivační skupina jak bude dále popsána.



Reakce 2-karba(dethio)cefemaldehydu (10), kde R^h je karboxy chránicí skupina jak je definováno výše, například benzhydrylester a R^f je amino chránicí skupina jak je definována výše, například terc.butyloxykarbonyl, s Wittigovým reagentem, příkládovaným strukturou (11), poskytuje kondenzační produkt (12). Reakce se provádí v přítomnosti zásady jako je buď anorganická zásada (hydroxid sodný nebo draselný, uhličitán sodný nebo draselný), organická zásada (terciární aminy), organolithium jako je butyllithium nebo fenyllithium nebo epoxid jako je 1,2-butylenoxid. Reakce v přítomnosti epoxidu je upřednostňována.

Výhodná rozpouštědla v případě anorganické zásady jsou voda a s vodou mísitelné rozpouštědlo (aceton, tetrahydrofuran nebo alkoholy atd.), v případě použití organické zásady inertní rozpouštědlo jako je methylenchlorid, chloroform, benzen, tetrahydrofuran, v případě použití organolithia benzen nebo tetrahydrofuran, a v případě použití epoxidu samotný epoxid (například 1,2-butylenoxid). Teplota pro reakci je v rozmezí -20°C až 110°C . Výhodné podmínky jsou příkladně uvedeny v příkladech provedení.

Při normální Wittigově reakci podle schematu 2 je predominantním produktem E isomer. Konstantně se vytvoří méně než 10 % Z isomeru, přičemž množství závisí na reagentech a podmínkách.

(12) $\longrightarrow$ (13)

Chránicí skupiny R^f a R^h se odstraňují a použité reakční podmínky závisejí na povaze chránicích skupin. V případě, že R^f je terc.butoxykarbonyl a R^h je benzhydryl, použije se trifluoroctová kyselina a anisol nebo triethylsilan, při teplotě asi -20°C do asi teploty místnosti (asi 22°C).

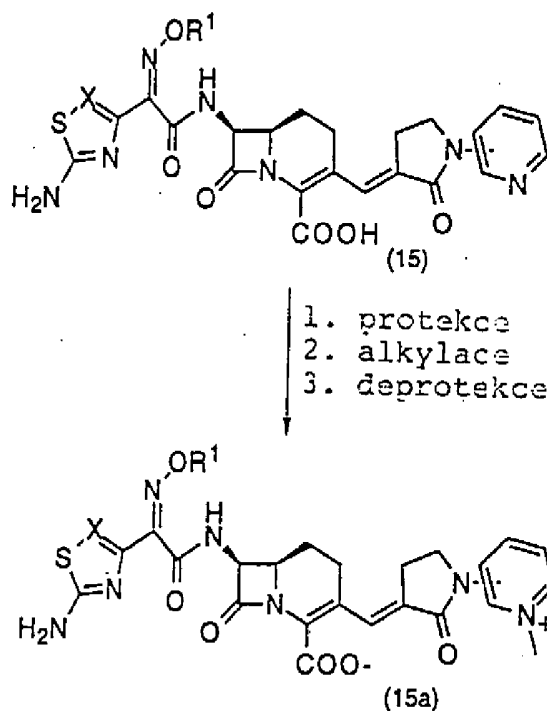
(13) $\longrightarrow$ (15)

Acylace sloučeniny (13) se může provádět organickou kyselinou (14), která je aktivována známými reagenty A, výhodně thionylchloridem, oxalylchloridem, dicyklohexylkarbodiimidem, bis(benzthiazolyl-(2)/disulfidem, N-hydroxybenztriazolem a 2-halogen-N-methylpyridiniovou solí nebo směsným anhydridem thiofosforečné kyseliny, například diethylthiofosforečné kyseliny. Reakce se provádí s nebo bez zásady (anorganické nebo organické zásady) v závislosti na způsobu aktivace a může být použita široká řada rozpouštědel od vody a s vodou mísitelných rozpouštědel k inertním rozpouštědlům jako je chloroform, dimethylformamid (DMF) nebo dimethylsulfoxid (DMSO). Substituenty R^1 skupiny, když je třeba, mohou být dále deprotektovány reakčními podmínkami vhodnými pro odstranění chránicí skupiny.

Pro přípravu volitelně substituovaných pyridiniových derivátů, to je sloučenin vzorce I, kde R^2 představuje pyridiniový zbytek, kvaternizace odpovídajícího pyridinového derivátu může být provedena buď následně po Wittigově reakci (10) $\longrightarrow$ (12) substitucí sloučenin (12), kde R^2 je 2-, 3- nebo 4-pyridinyl, v přítomnosti alkylačního prostředku jako je například methyljodid, dimethylsulfat nebo trimethyloxoniumtetrafluorborat, brom- nebo jodacetamid ve vhodném

rozpouštědla, které může být zvoleno z N,N-dimethylformamidu nebo podobně, nebo se kvaternizace může provést následně po acylačním stupni (13) až (15) za podmínek uvedených výše, avšak alkylation v tomto stupni vyžaduje přechodnou ochranu ostatních senzitivních skupin ve sloučenině (15). Přechodná ochrana těchto skupin se výhodně provádí bis(trimethylsilyl)-acetamidem viz následující schema 3.

Schema 3

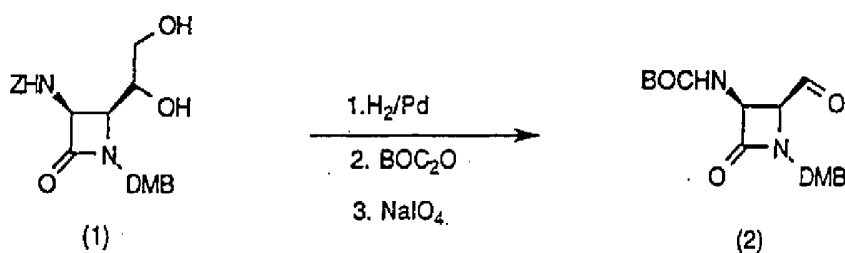


Výhodně se kvaternizace pyridinového kruhu provádí následně po Wittigově reakci.

Příklady provedení vynálezu

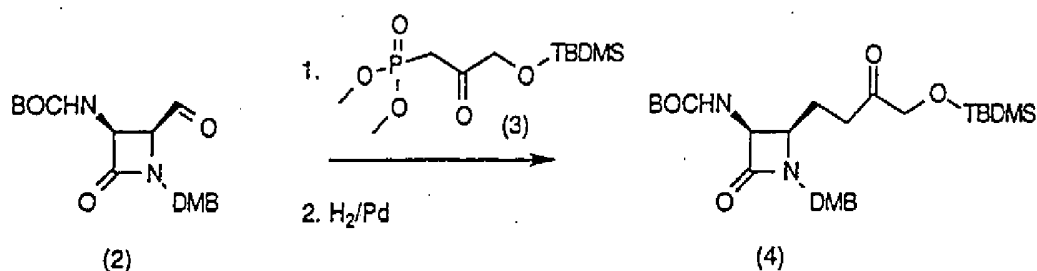
Příklad 1

Syntéza terc.butylesteru γ -(2S,3S)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-formyl-4-oxoazetidin-3-yl] karbamové kyseliny (2)



kde Z je benzyl, DMB je dimethoxybenzyl a BOC je terc.-butyloxykarbonyl.

Do roztoku 975 g (2,25 mol) benzylesteru γ -(2S,3S)-2- γ -(R)-1,2-dihydroxyethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-oxoazetidin-3-yl] karbamové kyseliny (1) v 9,00 l tetrahydrofuranu a 1,875 l vody se přidá 112 g palladia 5%ního na aktivním uhlí a směs se míchá pod vodíkovou atmosférou při 19 až 22 °C po dobu 2,5 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací a promyje směsí 0,75 l tetrahydrofuranu a 0,15 l vody. Do sloučeného filtrátu se přidá 540 g (2,475 mol) diterc.-butyldikarbonatu a směs se míchá při 23 až 30 °C po dobu 17 hodin. Přidá se roztok 530 g (2,478 mol) jodistanu sodného ve 4,05 l vody při 26 až 30 °C během 15 minut a míchání pokračuje po dobu 4 hodin při 28 až 30 °C. Směs se zředí 8,5 l vody a 7,5 l ethylacetatu. Fáze se oddělí, organická fáze se promyje 6,75 l 10%ního roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného



kde TBDMS je terc.butyldimethylsilanyloxy a zbývající symboly mají výše uvedený význam.

Do roztoku 501 g (1,37 mol) terc.butylesteru $[(2S,3S)-1-(2,4\text{-dimethoxybenzyl})-2\text{-formyl-4-oxoazetidin-3-yl}]/\text{karbamové kyseliny (2)}$ ve 4,0 l ethylacetatu se přidá při 0 až 5 °C 534 g (1,66 mol) dimethylesteru $[\text{3}-(\text{terc.butyl-dimethylsilanyloxy})-2\text{-oxopropyl}]/\text{fosfonové kyseliny (3)}$ a roztok 303 g (2,2 mol) uhličitanu draselného a 47 g (0,14 mol) tetrabutylamoniumhydrogensulfatu v 1,03 l vody. Tato směs se míchá při 0 až 5 °C po dobu 3 hodin. Fáze se oddělí a organická fáze se promyje 3 x 460 ml 10%ního roztoku chloridu sodného. Vodné fáze se extrahuje 400 ml ethylacetatu. Sloučené organické fáze se vysuší nad 600 g síranu sodného, zfiltrují, tuhé látky se promyjí 200 ml ethylacetatu a sloučené filtráty se míchají nad 50 g 5%ního palladia na aktivním uhlí pod atmosférou vodíku za normálního tlaku při teplotě místnosti po dobu 5 hodin.

Katalyzátor se odstraní filtrací, tuhé látky se promyjí 500 ml ethylacetatu. Sloučené filtráty se koncentrují za vakua vývěvy při 40 °C, čímž se získá 961 g žlutého oleje. Tento olej se vyzvedne v ethylacetat:n-hexan = 1:3 a zfiltruje přes 2,5 kg silikagelu 60 (230 až 400 mesh) s ethylacetat : n-hexan = 1:3 jako eluentem. Frakce čistého produktu se sloučí a koncentrují za vakua vývěvy, čímž se získá 684 g terc.-butylesteru $(2R,3S)-[\text{2}-(\text{terc.butyldimethylsilanyloxy})-3\text{-oxobutyl}]-1-(2,4\text{-dimethoxybenzyl})-4\text{-oxoazetidin-3-yl}]/\text{karbamové kyseliny (4)}$ jako žlutá amorfni tuhá látka (90,6 % th.).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ 0,01 (s,6H); 0,84 (s,9H); 1,38 (s,9H); 1,56 (m,1H); 1,75 (m,1H); 2,23 (m,2H); 3,42 (m,1H); 3,74 (s,3H); 3,77 (s,3H); 4,05 (d,J=15Hz,1H); 4,15 (s,2H); 4,26 (d,J=15Hz,1H); 4,75 (dd,J=10Hz,J=5Hz,1H); 6,46 (dd,J=8Hz,J=2Hz,1H); 6,55 (d,J=2Hz,1H); 7,13 (d,J=8Hz,1H); 7,78 (d,J=10Hz,1H) ppm.

MS(ISP): 537,3 ($M+H^+$), 559,3 ($M+Na^+$).

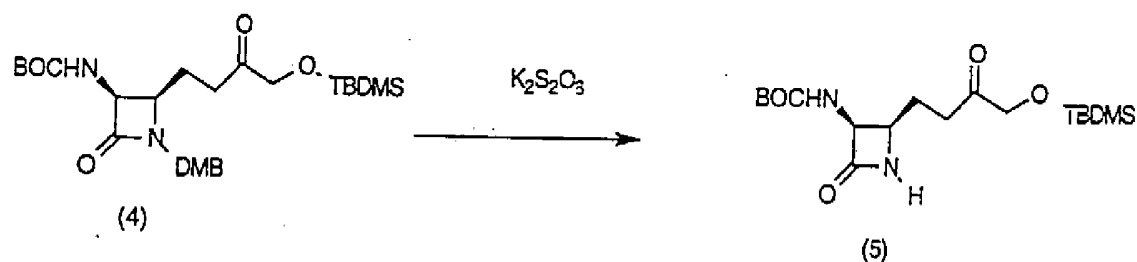
IR (KBr): 1455 cm^{-1} (ν β -laktam CO)

MA vyp.pro $C_{27}H_{44}N_2O_7Si$: C:60,42; H:8,826; N:5,22;

nalezeno: C:60,19; H:8,30; N:5,16 (%)

Příklad 3

Syntéza terc.butylesteru (2R,3S)-[2-[4-(terc.butyldimethylsilanyloxy)-3-oxobutyl]-4-oxoazetidin-3-yl]karbamové kyseliny (5)



Do roztoku 830 g (1,50 mol) terc.butylesteru (2R,3S)-[2-[4-terc.butyldimethylsilanyloxy)-3-oxobutyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-oxoazetidin-3-yl]karbamové kyseliny (4) v 8,3 l acetonitrilu a 4,15 l vody se přidá v intervalech 25 minut množství 3 podílů 415 g (1,53 mol) persíranu draselného při 72 až 75 °C. Hodnota pH se udržuje při 4,9 až 5,3 přidávkem 10%ního roztoku uhličitanu sodného (3,75 l). Směs se míchá při uvedené teplotě po dobu 2 hodin a pak se ochladí na teplotu místnosti. Tuhé látky se odstraní filtrací a promyjí 5,6 l ethylacetatu. Filtráty se důkladně smíchají. Fáze se oddělí a do organické vrstvy se přidá 2,54 l 40%ního hydrogensířičitanu sodného ve vodě.

Fáze se důkladně promíchají, ochladí na 5 až 0 °C a míchají po dobu 1 hodiny. Tuhé látky se odstraní filtrací a promyjí 0,62 l ethylacetatu. Sloučené filtráty se míchají a fáze se ponechají oddělit. Organická fáze se postupně promyje vodnými roztoky 1,86 l chloridu sodného (10%ního), 1,86 l uhličitanu sodného (5%ního) a 2 x 1,86 l chloridu sodného (10%ního), vysuší se nad 1,15 kg síranu sodného a zfiltruje.

Tuhé látky se promyjí 1,25 l ethylacetatu. Do sloučených filtrátů se přidá 1,25 kg silikagelu 60 (230 až 400 mesh) a směs se koncentruje pod vakuem vývěvy. Zbývající tuhá látka se naplní na sloupec obsahující 3,5 kg silikagelu 60 (230 až 400 mesh). Produkt se eluuje gradientem n-hexan:ethylacetat = 2:1 až 1:2. Čistý produkt obsahující frakce se sloučí a koncentruje za vakua vývěvy a vysuší při 0,1 torr při 45 °C, čímž se získá 464 g terc.butyl-esteru (2R,3S)-/2-/4-(terc.butyldimethylsilanyloxy)-3-oxo-butyl/-4-oxoazetidin-3-yl/karbamové kyseliny (5) jako žlutá amorfnní tuhá látka (80 % th.).

¹H-NMR (DMSO): 0,04 (s,6H); 0,87 (s,9H); 1,39 (s,9H); 1,58 (m,2H); 2,36 (m,2H); 3,48 (m,1H); 4,24 (s,2H); 4,73 (dd,J=10Hz,J=5Hz,1H); 7,69 (d,J=10hz,1H); 8,20 (s,1H) ppm.

MS (EI): 313 (M-t-butoxy); 273 [M-(t-butyl)₂].

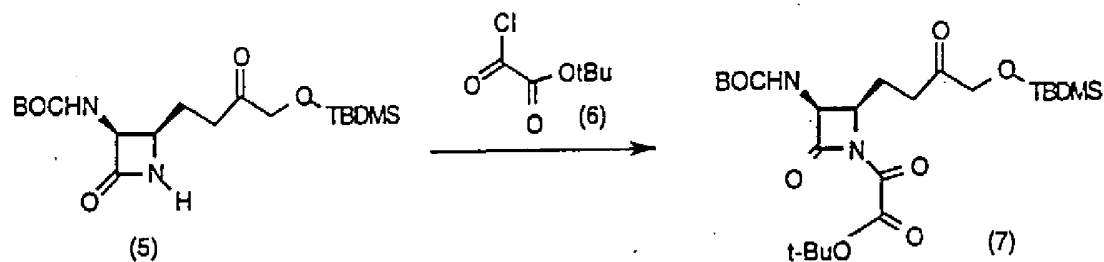
15 IR (KBr): 1738 cm⁻¹(v β-laktam CO)

MAvyp. pro C₁₈H₃₄N₂O₆Si: C:55,93; H:8,87; N:7,25;

nalez.: C:55,73; H:8,91; N:7,05 (%)

Příklad 4

Syntéza terc.butylesteru (2R,3S)-{3-terc.butoxykarbonyl-amino-2-[4-(terc.butylđimethylsilanyloxy)-3-oxobutyl]-4-oxoazetidin-1-yl}-oxooctové kyseliny (7).



kde t-Bu znamená terc.butyl.

Do roztoku 490,7 g (3,0 mol) terc.butylesteru chlorooctové kyseliny (6) v 4,4 l methylenchloridu se přidá 577 g (5,7 mol) chloridu draselného. Suspenze se ochladí na 0 až 5 °C. Chladný (0 °C) roztok 575 g (1,48 mol) terc.butylesteru (2R,3S)-[2-[4-(terc.butylđimethylsilanyloxy)-3-oxobutyl]-4-oxoazetidin-3-yl]karbamové kyseliny (5) a 385 g (3,0 mol) N,N-diisopropylethylaminu se přidá takovou rychlostí, že teplota nestoupne nad 5 °C (1,5 h). Reakční směs se ohřeje na 23 °C a míchá po dobu 1 hodiny. Tuhé látky se odstraní filtrací a promyje 1,0 l methylenchloridu. Sloučené filtráty se extrahují 1,5 l vody, 2 x 1,5 l 3% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou znovu 1,5 l vody.

Vodná fáze se extrahuje 1,0 l methylenchloridu. Sloučené organické fáze se vysuší nad 500 g síranu sodného a zfiltrují.

Tuhé látky se promyjí 1 l methylenchloridu. Sloučené filtráty se koncentrují do objemu 5,0 l. Do tohoto roztoku se přidá 20 l n-hexanu a směs se koncentruje na objem 10 l. Produkt se nechá krystalizovat za míchání při teplotě místnosti po dobu 16 hodin.

Precipitát se sloučí filtrací, promyje 4 l n-hexanu a vysuší při 0,1 torr při 40 °C, čímž se získá 550 g terc.-butylesteru (2R,3S)-{3-terc.butoxykarbonylamino-2-[4-(terc.-butyldimethylsilanyloxy)-3-oxobutyl]-4-oxoazetidín-1-yl}-oxocostové kyseliny (7) jako bezbarvé krystaly (69 % th.), t.t.: 102 - 103 °C.

¹H-NMR (DMSO): 0,09 (s,6H); 0,92 (s,9H); 1,45 (s,9H); 1,56 (s,9H); 2,01 (m,2H); 2,76 (m,2H); 4,20 (s,2H); 4,35 (m,1H); 5,27 (dd, J=9Hz, J=6Hz, 1H) ppm.

MS (ISP): 532 (M+NH₄⁺); 537 (M+Na⁺).

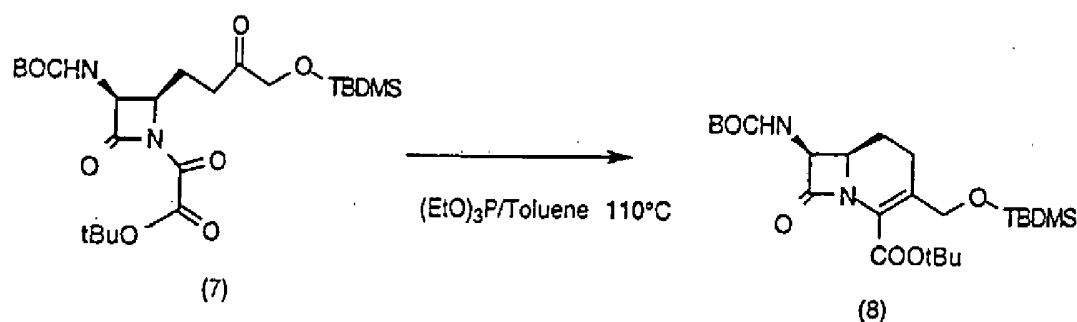
IR (KBr): 1811 cm⁻¹ (ν β-Laktam CO)

MAvyp.pro C₂₄H₄₂N₂O₈Si: C:56,01; H:8,23; N:5,44;

nalez.: C:55,77; H:8,30; N:5,43 (%)

Příklad 5

Syntéza terc.butylesteru (6R,7S)-7-terc.butoxykarbonylamino-3-(terc.butyldimethylsilanyloxymethyl)-8-oxo-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-enkarboxylové kyseliny (8)



Roztok 560 g (1,09 mol) (2R,3S)-{3-terc.butoxykarbonylamino-2-/4-(terc.butylđimethylsilanyloxy)-3-oxobutyl-4-oxoazetidin-1-yl}-oxooctové kyseliny ve formě terc.butyl-esteru (7), 890 g (5,35 mol) triethylfosfitu a 11,1 g (0,10 mol) hydrochinonu ve 3,25 l toluenu se zahřívá pod argonem na 70 až 80 °C po dobu 3 hodin. Směs se zředí 2,3 l toluenu a zahřívá k refluxu po dobu 24 hodin. Výsledný hnědý roztok se úplně odpaří při 60 °C nejdříve při vakuu vývěvy a pak při vysokém vakuu. Olejový zbytek se vyzvedne v 6,5 l n-hexanu a extrahuje 6 x 2,0 l 2:1 směsí methanolu a vody. Vodné fáze se extrahuje 3 x 2,0 l n-hexanu. Sloučené hexanové fáze se vysuší nad 1,1 kg síranu sodného a zfiltrují.

Tuhé látky se promyjí 2,0 l n-hexanu a sloučené filtráty se koncentrují pod vakuem vývěvy při 40 °C, čímž se získá 415 g terc.butylesteru (6R,7S)-7-terc.butoxykarbonylamino-3-(terc.butylđimethylsilanyloxymethyl)-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-enkarboxylové kyseliny (8) jako žlutavá tuhá látka. (72 % th.)

¹H-NMR (DMSO): 0,06 (s,3H); 0,07 (s,3H); 0,89 (s,9H); 1,45 (s,9H); 1,58 (s,9H); 1,58 (m,1H); 2,1 (m,1H); 2,45 (m,2H); 3,8 (m,1H); 4,40 (d,J=14Hz,1H); 4,71 (d,J=14Hz,1H); 5,03 (d,J=8Hz,1H); 5,14 (dd,J=8Hz,J=5Hz,1H) ppm.

15 MS (ISP): 483,3 (M+H⁺); 500,4 (M+NH₄⁺); 505,4 (M+Na⁺).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (ν β-laktam CO)

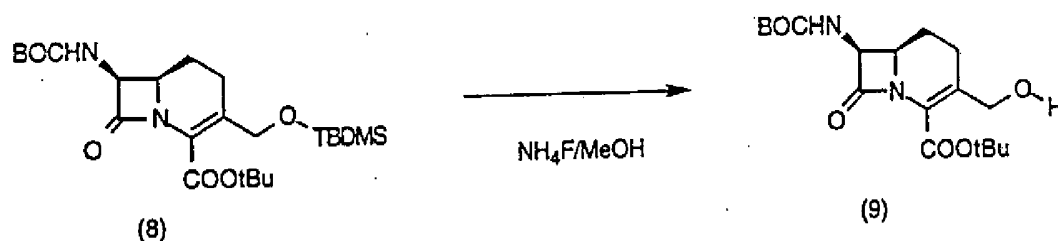
MA vyp. pro C₂₄H₄₂N₂O₆Si: C:59,72; H:8,77; N:5,80;

nalez.:

C:59,44; H:8,86; N:5,68 (%)

Příklad 6

Syntéza terc.butylesteru (6R,7S)-7-terc.butoxykarbonylamino-3-hydroxymethyl-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (8)



Do roztoku 257 g (0,42 mol) terc.butylesteru (6R,7S)-7-terc.butoxykarbonylamino-3-(terc.butylldimethylsilanyloxy-methyl)-8-oxo-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-enkarboxylové kyseliny (8) v 6,5 l methanolu se přidá 128 g (3,46 mol) fluoridu amonného. Směs se míchá při 25 °C po dobu 21 hodin. Směs se koncentruje na objem 0,6 l za vakua vývěvy při 40 až 45 °C. Zbytek se míchá s 1,2 l vody při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Sraženina se sloučí filtrací, promyje 2 x 50 ml vody, 2 x směsí 1:1 methanolu a vody a 2 x 50 ml pentanu. Tuhá látka se vysuší při 0,1 torr při 30 °C, čímž se získá 141,7 g (6R,7S)-7-terc.butoxykarbonylamino-3-hydroxymethyl-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě terc.butylesteru (9) jako bezbarvé krystaly (89 % th.), t.t. 190 - 191 °C.

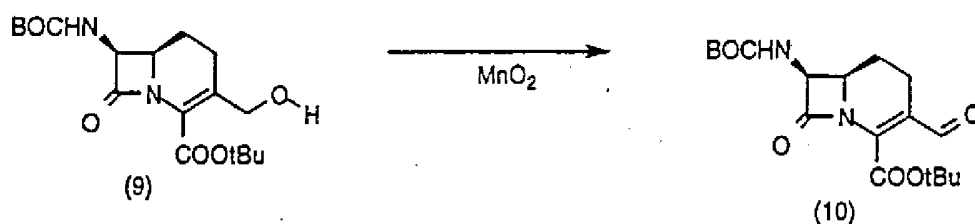
MS (ISP): 369,3 (M+H⁺); 391,2 (M+Na⁺).

IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (v β-Laktam CO)

MA vyp. pro C₁₈H₂₈N₂O₆: C:58,68; H:7,66; N:7,60 nalez. C:58,88; H:7,69; N:7,60 (%)

Příklad 7

Syntéza terc.butylesteru (6R,7S)-7-terc.butoxykarbonylamino-3-formyl-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (10)



Roztok 194 g (0,52 mol) (6R,7S)-7-terc.butoxykarbonylamino-3-hydroxymethyl-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve formě terc.butylesteru (9) ve 4,85 l methylenchloridu se míchá se 455 g (0,52 mol) oxidu manganičitého při 22 až 25 °C po dobu 15 hodin.

Pak se přidá dalších 45,5 g oxidu manganičitého a míchání pokračuje po dobu 24 hodin. Pak se přidá dalších 45,5 g oxidu manganičitého a míchání pokračuje po dobu 3,5 hodin.

Pak se tuhé látky odstraní filtrací nad 500 g dikalitu a promyje 3 l methylenchloridu. Sloučené filtráty se koncentrují za vakua vývěvy a vysuší při 0,1 torr při 40 °C.

Zbytek se rozpustí ve 182 ml methylenchloridu, zředí 730ml pentanu a míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut.

Výsledná tuhá látka se sloučí filtrací, promyje 140 ml pentanu a vysuší při 0,1 torr při 40 °C, čímž se získá 158,5 g terc.butylesteru (6R,7S)-7-terc.butoxykarbonylamino-3-formyl-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (10) jako bezbarvé krystaly (83 g th., t.t. 194 až 195 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,40 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,58 (s, 9H); 2,15 (m, 2H); 2,9 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 5,00 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 5,25 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 9,94 (s, 1H) ppm.

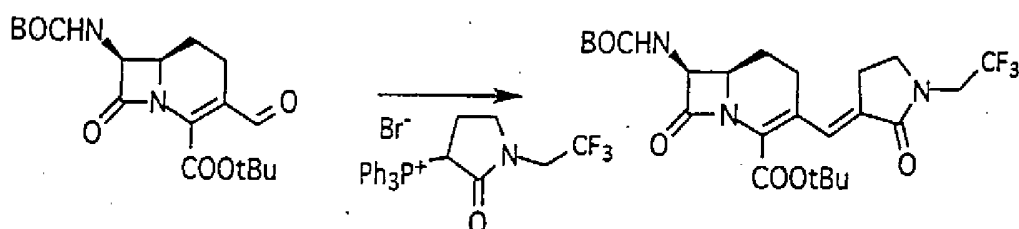
MS (ISP): 367,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); 384,3 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$); 389,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

IR (KBr): 1786 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

MA vyp. pro $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$: C:59,00; H:7,18; N:7,65;
nalez.: C:58,84; H:7,17; N:7,53 (%)

Příklad 8

Syntéza terc.butylesteru (E)-(6R,7S)-7-terc.butoxykarbonylamino-8-oxo-3-[2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)pyrrolidin-3-ylidenmethyl]-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



Směs 0,50 g terc.butylesteru (6R,7S)-7-terc.butoxykarbonylamino-3-formyl-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (10) a 0,96 g rac. [2-oxo-1-(2,2,2-trifluormethyl)-3-pyrrolidinyl]-trifenylfosfoniumbromidu v 6,0 ml 1,2-epoxybutanu se zahřívá k refluxu po dobu 6 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi n-hexan:ethylacetat = 3:1 jako eluentu.

Nadepsaná sloučenina terc.butylester (E)-(6R,7S)-7-terc.-butoxykarbonylamino-8-oxo-3-[2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-pyrrolidin-3-ylidenmethyl]-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se získá jako bílá pěna. (0,55 g, 78 % th.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): mezi j. 1,45 (s,9H); 1,57 (s,9H); 2,00-2,20 (m,1H); 2,35-2,55 (m,1H); 2,75-3,10 (m,3 H); 3,50-3,65 (m,2H); 3,77-3,87 (m,1H); 3,90-4,10 (m,2H); 5,05-5,25 (m,2H); 7,60 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 516 ($\text{M}+\text{H}^+$); 533 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$); 538 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

IR (KBr): 1768 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

Podobným způsobem byly získány následující sloučeniny z terc.butylesteru (6R,7S)-7-terc.butoxykarbonylamino-3-formyl-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (10) Wittigovou reakcí s odpovídajícími fosfonium-bromidy.

3.2. terc.Butylester (E)-(6R,7S)-terc.butoxykarbonylamino-3-[1-(4-terc.butoxykarbonyloxyfenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny jako žlutavé krystaly, t.t.: 213°C /rozkl./

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40 (m,9H); 1,49 (s,9H); 1,51(s,9H);1,6-2,0(m,2H); 3,75-3,95 (m,3H); 5,20 (dd,J=8Hz,J=5Hz,1H); 7,22 (d,J=9Hz,2H); 7,45 (s,1H); 7,76 (d,J=8Hz,1H); 7,82 (d,J=9Hz,2H) ppm

MS (ISP): 626,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); 643,5 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

IR (KBr): 1756 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

MAvyp. pro $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_9$: C:63,35; H:6,93; N:6,72; nalez.C:62,92; H:7,71; N:6,60 (%)

8.3. *terc.*Butylester (E)-(5R,7S)-*terc.*butoxykarbonyl-
amino-3-/1-(3-nitrofenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl/-
8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny
jako žlutá tuhá látka

¹H-NMR (CDCl₃): mezi j. 1,49 (s,9H); 1,58 (s,9H); 1,95-2,15 (m,1H); 2,35-2,55
(m,1H); 3,00-3,50 (m,3 H); 3,70-4,00 (m,3H); 3,9-4,05 (m,1H); 5,24
(dd,J=8Hz,J=5Hz,1H); 6,13 (d,J=8Hz,1H); 7,27-7,38 (m,1H); 7,70-7,80 (m,1H);
7,85-7,93 (m,1H); 7,95-8,05 (m,1H); 8,40 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 555,4 (M+H⁺); 572,5 (M+NH₄⁺); 577,4 (M+Na⁺).

IR (KBr): 1768 cm⁻¹(v β-Laktam CO)

8.4. *terc.*Butylester (E)-(5R,7S)-7-*terc.*butoxykarbonyl-
amino-8-oxo-3-(2-oxo-1-pyridin-2-ylpyrrolidin-3-yliden-
methyl)-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny
t.t.: 236 °C (rozkl.)

¹H-NMR (CDCl₃): 1,46 (m,9H); 1,58 (s,9H); 2,37-2,58 (m,1H); 2,93-3,32 (m,3H);
3,75-3,85 (m,1 H); 3,90-4,11 (m,2H); 5,25 (dd,J=8Hz,J=5Hz,1H); 5,89
(d,J=8Hz,2H); 6,82-6,92 (m,1H); 7,50-7,61 (m,1H); 7,87 (s,1H); 8,10-8,18
(m,1H); 8,48 (d,J=8,5Hz,1H) ppm.

MS (ISP): 511,4 (M+H⁺); 533,4 (M+Na⁺).

IR (KBr): 1767 cm⁻¹(v β-Laktam CO)

8.5. *terc.*Butylester (E)-(5R,7S)-7-*terc.*butoxykarbonyl-
amino-8-oxo-3-(2-oxo-1-pyridin-3-ylpyrrolidin-3-yliden-
methyl)-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny
jako béžové krystaly

t.t.: 243 °C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): mezi j. 1,46 (s,9H); 1,57 (s,9H); 2,32-2,52 (m,1H); 2,96-3,17 (m,2H); 3,27-3,50 (m,1H); 3,59-3,95 (m,3H); 5,24 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,26 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 7,00-7,10 (m,1H); 7,86 (s,1H); 8,00-8,10 (m,1H); 8,17-8,25 (m,1H); 8,70-8,80 (m,1H) ppm.

MS (ISP): 511,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

IR (KBr): 1769 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

MA vypoč. pro $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$: C:63,51; H:6,71; N:10,97;

nalez.: C:62,98; H:6,72; N:10,97 (%)

8.6. terc. Butylester (E)-(6R,7S)-7-terc.butoxykarbonyl-amino-8-oxo-3-(2-oxo-1-pyridin-4-ylpyrrolidin-3-ylidenemethyl)-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny jako bílé krystaly, t.t.: 242°C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): mezi j. 1,46 (s,9H); 1,58 (s,9H); 1,95-2,10 (m,1H); 2,30-2,50 (m,1H); 2,90-3,15 (m,2H); 3,20-3,40 (m,1H); 3,55-3,85 (m,3H); 5,25 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,14 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 7,48 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H); 7,88 (s,1H); 8,34 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H) ppm.

MS (ISP): 511,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

IR (KBr): 1771 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

MA vypoč. pro $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6 + 0,5563\text{ mol C}_4\text{H}_8\text{O}_2$: C:62,06; H:7,92; N:9,91

nalez.: C:61,97; H:7,79; N:9,97

8.7. terc. Butylester (E)-(6R,7S)-7-terc.butoxykarbonyl-amino-8-oxo-3-(2-oxo-1-piperidin-1-ylpyrrolidin-3-ylidenemethyl)-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny jako žlutá tuhá látka.

MA vypoč. pro $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6 + 0,5563\text{ Mol C}_4\text{H}_8\text{O}_2$

C:62,06; H:7,92; N:9,91

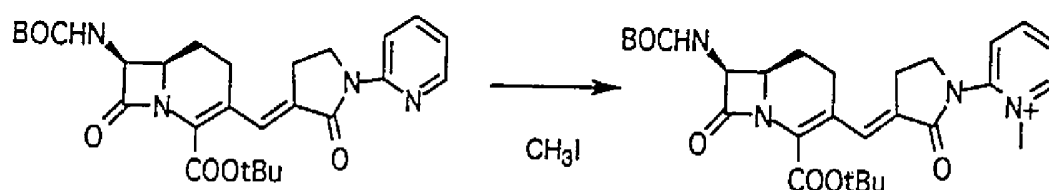
nalez.:

C:61,97; H:7,79; N:10,08

Příklad 9

(Alkylace R^2 = pyridin-2-yl)

9.1. Syntéza (E)-(6R,7S)-3-[3-(2-terc.butoxykarbonyl-7-terc.butoxykarbonylamino-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-3-ylmetylen)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-1-methylpyridinium-jodid



Do roztoku 9,50 g terc.butylesteru (E)-(6R,7S)-7-terc.butoxykarbonylamino-8-oxo-3-(2-oxo-1-pyridin-3-yl-pyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve 100 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 3,17 g methyljodidu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 64 hodin. Rozpouštědlo se odstraní odpařením při 0,1 torr. Zbytek se trituruje ve 100 ml ethylacetatu. Žlutá tuhá látka se sloučí filtrací. Nadešená sloučenina se získá jako N,N-dimethylformamidový solvat. (12 g, 90 % th.), t.t.: 190 °C (rozkl.)

1H -NMR ($CDCl_3$): mezi j. 1,46 (s,9H); 1,56 (s,9H); 1,90-2,15 (m,1H); 2,35-2,55 (m,1H); 2,90-3,50 (m,3 H); 3,70-3,85 (m,1H); 3,9-4,05 (m,1H); 4,16-4,35 (m,1H); 4,69 (s,3H); 5,28 (dd, $J=8Hz$, $J=5Hz$, 1H); 6,21 (d, $J=8Hz$, 1H); 7,88 (s,1H); 8,07 (dd, $J=15Hz$, $J=9Hz$, 1H); 8,79 (d, $J=9Hz$, 1H); 9,09 (d, $J=15Hz$, 1H); 9,62 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 525,5 (M^+)

IR (KBr): 1765 cm^{-1} (v β -Lactam CO)

MAvyp. pro $C_{28}H_{37}N_4O_6I$ + 0,8 mol C_3H_7NO :

nalez.:

C:51,35; H:6,04; N:9,46;

C:51,11; H:5,83; N:9,64

Analogickým způsobem se získá

9.2. (E)-(6R,7S)-4-/3-(2-terc.Butoxykarbonyl-7-terc.-butoxykarbonylamino-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-3-ylmethylen)-2-oxopyrrolidin-1-yl/-1-methylpyridinium-jodid

t.t.: 163 °C (rozkl.)

m.p.: 163°C (dec.)

¹H-NMR (DMSO): mezi j. 1,40 (s,9H); 1,52 (s,9H); 1,50-2,00 (m,2H); 2,4-2,90 (m,2H); 3,1-3,40 (m,2 H); 3,80-4,10 (m,3H); 4,20 (s,3H); 5,25 (dd,J=8Hz,J=5Hz,1H); 7,57 (s,1H); 7,75 (d,J=8Hz,1H); 8,33 (d,J=7Hz,2H); 8,78 (d,J=7Hz,1H) ppm.

MS (ISP): 525,7 (M⁺)

IR (KBr): 1768 cm⁻¹(ν β-Laktam CO)

9.3. (E)-(6R,7S)-2-/3-2-terc.Butoxykarbonyl-7-terc.-butoxykarbonylamino-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-3-ylmethylen)-2-oxopyrrolidin-1-yl/-1-methylpyridinium-tetrafluorborat

t.t.: 179 °C (rozkl.)

¹H-NMR (DMSO): mezi j. 1,41 (s,9H); 1,49 (s,9H); 1,50-2,00 (m,2H); 2,5-3,0 (m,2H); 3,1-3,50 (m,2 H); 3,80-4,10 (m,3H); 4,16 (s,3H); 5,24 (dd,J=8Hz,J=5Hz,1H); 7,51 (s,1H); 7,77 (d,J=8Hz,1H); 8,00-8,10 (m,1H); 8,16-8,25 (d,J=8Hz,1H); 8,63-8,75 (m,1H); 9,03-9,13 (m,1H) ppm.

MS (ISP): 525,5 (M⁺)

IR (KBr): 1770 cm⁻¹(ν β-Laktam CO)

9.4. (E)-(6R,7S)-4-/3-(2-terc.Butoxykarbonyl-7-terc.-butoxykarbonylamino-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-3-ylemethylen)-2-oxopyrrolidin-1-yl/-1-(4-terc.butoxykarbonyloxy-3-fluorfenylkarbamoyl)methyl/pyridinium-bromid

t.t. 176 °C

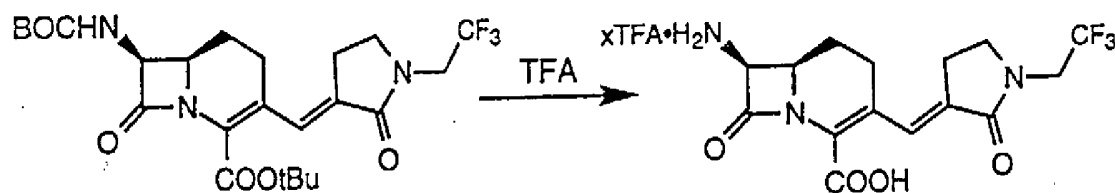
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40 (s,9H); 1,48 (s,9H); 1,52 (s,9H); 1,50-2,00 (m,2H); 2,4-2,90 (m,2H); 3,1-3,40 (m,2 H); 3,80-4,10 (m,3H); 5,25 (dd,J=8Hz,J=5Hz,1H); 5,50 (s,2H); 7,37 (m, 2H); 7,59 (s,1H); 7,74 (m,2H); 8,41 (d,J=7Hz,2H); 8,84 (d,J=7Hz,1H); 10,94 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 778,4 (M^+)

IR (KBr): 1768 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

Příklad 10

10.1. Syntéza (E)-(6R,7S)-7-amino-8-oxo-3-[2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)pyrrolidin-3-ylidenmethyl]-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



kde TFA znamená trifluoracetat a x je molární frakce určená elementární analýzou.

Roztok 1,28 g terc.butylesteru (E)-(6R,7S)-7-terc.-butoxykarbonylamino-8-oxo-3-/2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)-pyrrolidin-3-ylidenmethyl/-1-azabicyklo/4.2.0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny v 15 ml trifluoroctové kyseliny se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Rozpuštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se rozetře s ethylacetatem. Tuhá látka se sloučí filtrací. Načechaná sloučenina se získá jako béžový prášek (0,82 g, 86 % th.).
Tepl.tání: 237°C (rozkl.).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,54-1,80 (m,1H); 1,85-2,00 (m,1H); 2,75-3,25 (m,3H); 3,4-3,60 (m,2 H); 3,67-3,82 (m,1H); 4,16 (qu,J=10Hz,2H); 4,50 (d,J=5Hz,1H); 7,39 (s,1H)ppm.

MS (ISP): 360,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); 377,4 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$); 382,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

IR (KBr): 1769 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

MA vyp. pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_3 + 0,228\text{ mol C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$: C:48,18; H:4,25; N:10,90;
nalez.: C:48,13; H:4,28; N:10,96

Podobným způsobem se získají následující 7-amino-karbacefemkarboxylové kyseliny z jejich odpovídajících chráněných prekursorů.

10.2. (E)-(6R,7S)-7-Amino-3-/1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-ylidenmethyl/-3-oxo-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina jako krystalická tuhá látka z trifluoroctové kyseliny.

Tepl.tání: $151 - 153\text{ }^\circ\text{C}$ (rozkl.).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1.60-2.00 (m,2H); 2.80-3.30 (m,3H); 3.75- 4.05 (m,3H); 4.92 (d,J=5Hz,1H); 6.78 (d,J=9Hz,2H); 7.47 (s,1H); 7.56 (d,J=9Hz,2H) ppm.

MS (ISP): 368.2 ($\text{M}-\text{H}^+$).

IR (KBr): 1769 cm^{-1} (v β -Lactam CO)

MA vyp. pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5 + 1.8\text{ mol C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$: C:47.25; H:3.65; N:7.31;
nalez.: C:47.25; H:3.80; N:7.30 (%)

10.3. (E)-(6R,7S)-7-Amino-3-/1-(3-nitrofenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-ylidenmethyl/-3-oxo-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina jako žluté krystaly z ethyl-acetatu, t.t.: $242 - 243\text{ }^\circ\text{C}$ (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1.60-2.15 (m, 2H); 3.80-4.05 (m, 3H); 4.50 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.65-7.75 (m, 1H); 8.00-8.15 (m, 2H); 8.86 (s br, 1H) ppm.

MS (ISN): 397.2 (M-H^+).

IR (KBr): 1779 cm^{-1} (v β -Lactam CO)

MA (vyp. pro $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6 + 0.322\text{ mol C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$; a 1.17% vody): C:54.23; H:4.25; N:12.88; nalez C:54.14; H:4.54; N:12.69 (%)

10.4. (E)-(6R,7S)-7-Amino-8-oxo-3-(2-oxo-1-piperidin-1-ylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina jako žlutavá tuhá látka.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 3.60-3.75 (m, 1H); 4.50 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 7.25 (s, 1H) ppm.

MS (ISP): 361,3 (M+H^+); 383,4 (M+Na^+).

IR (KBr): 1756 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

10.5. (E)-(6R,7S)-7-Amino-8-oxo-3-(2-oxo-1-pyridin-2-ylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

jako béžové krystaly /z vody při pH 7,0/

t.t.: 272°C /rozkl./

MS (ISN): 353,3 (M-H^+).

IR (KBr): 1763 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

MA vyp. pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4 + 0,124\text{ mol C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$ a 1,37% vody): C:59,48; H:4,96; N:15,20; nalez C:59,48; H:4,90; N:15,14 (%)

10.6. Trifluoracetat (E)-(6R,7S)-7-amino-8-oxo-3-(2-oxo-1-pyridin-3-ylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:2 jako bílé krystaly)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi δ . 4,92 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 7,45-7,55 (m, 2H); 8,25-8,35 (m, 1H); 8,40-8,46 (m, 1H); 9,02-9,10 (m, 1H) ppm.

MS (ISP): 355,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); 377,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

IR (KBr): 1774 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

MAvyp. pro $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6 + 2\text{ mol C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$: C:45,37; H:3,46; N:9,62; nalez.: C:45,28; H:3,89; N:9,60 (%)

10.7. (E)-(6R,7S)-7-Amino-8-oxo-3-(2-oxo-1-pyridin-4-ylpyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

jako bílé krystaly (z vody při pH 7,0)

t.t.: 252°C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): mezi δ . 1,80-2,00 (m, 1H); 2,30-2,45 (m, 1H); 2,6-2,85 (m, 1H); 3,00-3,40 (m, 3H); 4,05-4,25 (m, 3H); 5,00 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 7,70 (s, 1H); 8,32 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H); 8,63 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H) ppm.

MS (ISP): 355,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); 377,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

10.8. (E)-(6R,7S)-7-Amino-3-[1-(1-methylpyridin-1-ium-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-tetrafluorborat (1:1) jako žluté krystaly, t.t.: 183°C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi δ . 4,16 (s, 3H); 4,82 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 7,57 (s, 1H); 8,06 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H); 8,21 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 8,68 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H); 9,08 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) ppm.

MS (ISP): 369,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); 391,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

IR (KBr): 1771 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

MAvyp. pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{BF}_4 + 0,68\text{ mol C}_2\text{H}_1\text{O}_2\text{F}_3$: C:45,82; H:4,10; N:10,50; nalez.: C:45,92; H:4,28; N:10,21 (%)

10.9. (E)-(6R,7S)-7-Amino-3-[1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-trifluoracetat (1:1) jako žluté krystaly, t.t.: $> 200^{\circ}\text{C}$ (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 4,40 (s,3H); 4,81 (d,J=5Hz,1H); 7,62 (s,1H); 8,15 (dd,J=9Hz,J=6Hz,1H); 8,75 (d,J=6Hz,1H); 8,87 (d,J=9Hz,1H); 9,48 (s,1H) ppm

10.10. (E)-(6R,7S)-7-Amino-3-[1-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-hydrojodid (1:1) jako žluté krystaly, t.t.: $> 200^{\circ}\text{C}$ (rozkl.)

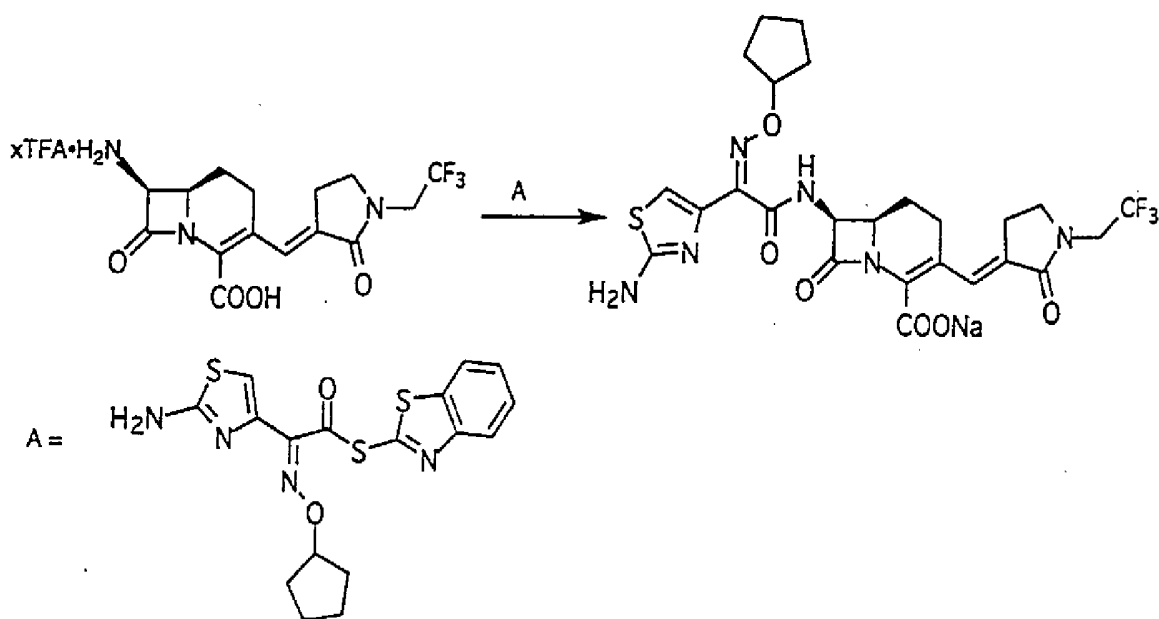
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 4,20 (s,3H); 4,94 (d,J=5Hz,1H); 7,66 (s,1H); 8,32 (d,J=7Hz,2H); 8,81 (d,J=7Hz,2H) ppm
 IR (KBr): 1774 cm^{-1} (v β -Laktam CO)
 MS (ISP): 369,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); 391,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

10.11. (E)-(6R,7S)-7-Amino-3-[1-[1-(3-fluor-4-hydroxy-fenylkarbamoyl)methyl]pyridin-1-ium-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat t.t.: 191°C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 4,00 (m,3H); 4,92 (d,J=5Hz,1H); 5,44 (s,2H); 6,92 (t,1H); 7,10 (d,1H); 7,50 (d,1H); 7,67 (s,1H); 8,39 (d,J=7Hz,2H); 8,81 (d,J=7Hz,2H); 9,76 (s,1H); 10,60 (s,1H) ppm
 IR (KBr): 1771 cm^{-1} (v β -Laktam CO)
 MS (ISP): 522,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Příklad 11

11.1. Syntéza sodné soli (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminotriazol-4-yl)-2-cyklopentyloxyiminoacetylamo]-8-oxo-3-[(E)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)pyrrolidin-3-ylidenmethyl]-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny



Roztok 0,15 g (E)-(6R,7S)-7-amino-8-oxo-3-[(2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)pyrrolidin-3-ylidenmethyl]-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,25 g S-benzthiazol-2-yl esteru (2-aminothiazol-4-yl)cyklopentyloxyiminothiooctové kyseliny v 1,00 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Reakční směs se rozdělí mezi vodu a ethylacetat při pH 7,00. (1N NaOH se použije k nastavení pH.) Vodná fáze se vyčistí chromatografií na MCI-gelu CHP20P (75 až 150 mikrometrů) s kontinuálním gradientem vody až 30%ním acetonitrilem ve vodě.

Produktové frakce se sloučí, koncentrují na objem asi 25 ml a lyofilizují. Nadepsaná sloučenina se získá jako mírně bážový lyofilizát. Výtěžek 0,21 g (81 % th.).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-1,90 (m,10H); 2,86-3,20 (m,2H); 3,66-3,80 (m,1H); 4,00-4,20 (m,2H); 4,60-4,70 (m,1H); 5,30 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,70 (s,1H); 7,22 (s,2H); 7,48 (s,1H); 9,22 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H)ppm.

MS (ISP): 597,3 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$).

IR (KBr): 1748 cm^{-1} (ν β -Laktam CO)

MAVyp. pro $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6\text{F}_3\text{SNa} + 6,88\%$ vody : C:48,54; H:4,24; N:13,59;
nalezn.: C:48,24; H:4,21; N:13,58 (%)

Analogickým způsobem byly připraveny následující sloučeniny:

11.2. Sodná sůl (6R,7S)-7-[(Z)-2-(aminothiazol-4-yl)-2-cyklopentyloxyiminoacetylamino]-3-[(E)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-1,95 (m,10H); 2,90-3,20 (m,2H); 3,64-3,83 (m,3H); 4,58-4,72 (m,1H); 5,30 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,71 (s,1H); 6,78 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H); 7,22 (s,2H); 7,51 (s,1H); 7,55 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H); 9,24 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 9,56 (s,1H)ppm.

MS (ISP): 607,4 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$); 629,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

IR (KBr): 1748 cm^{-1} (ν β -Laktam CO)

11.3. Sodná sůl (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyklopentyloxyiminoacetylamino]-3-[(E)-1-(3-nitrofenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-1,90 (m,10H); 3,00-3,25 (m,2H); 3,68-3,98 (m,3H); 4,60-4,73 (m,1H); 5,31 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,71 (s,1H); 7,22 (s,2H); 7,60-7,75 (m,2H); 7,92-8,02 (m,1H); 8,06-8,17 (m,1H); 8,77-8,87 (m,1H); 9,25 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H)ppm.

MS (ISP): 636,4 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$); 658,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

IR (KBr): 1750 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

11.4. Sodná sůl (6R,7S)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]thiadiazol-3-yl)-2-cyklopentyloxyiminoacetylamin]-3-[(E)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-1,90 (m,10H); 2,90-3,25 (m,2H); 3,65-3,85 (m,3H); 4,67-4,81 (m,1H); 5,27 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,77 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H); 7,51 (s,1H); 7,54 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H); 8,17 (s,2H); 9,28 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 9,65 (s(br), 1H)ppm.

MS (ISP): 608,5 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$); 630,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

IR (KBr): 1746 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

11.5. Sodná sůl (6R,7S)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]thiadiazol-3-yl)-2-cyklopentyloxyiminoacetylamin]-3-[(E)-1-(3-nitrofenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-1,90 (m,10H); 3,00-3,25 (m,2H); 3,67-3,96 (m,3H); 4,68-4,78 (m,1H); 5,28 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 7,61-7,83 (m,2H); 7,92-8,00 (m,1H); 8,07-8,20 (m,3H); 8,75-8,85 (m,1H); 9,28 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H)ppm.

MS (ISN): 635,3 (M-Na^+); 652,3 ($\text{M-Na}^+ + \text{NH}_3$)

IR (KBr): 1748 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

11.6. (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-cyklopentyloxyiminoacetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-1,90 (m,10H); 3,70-3,83 (m,1H); 3,90-4,08 (m,2H); 4,15 (s,3H); 4,60-4,71 (m,1H); 5,32 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,71 (s,1H); 7,23 (s,2H); 7,66 (s,1H); 7,94-8,04 (m,1H); 8,13-8,23 (m,1H); 8,58-8,69 (m,1H); 9,02-9,10 (m,1H); 9,27 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) ppm.

MS (ISP): 304,1 ($M+2\text{H}^+$)/2; 606,4 ($M+\text{H}^+$).

IR (KBr): 1757 cm^{-1} (ν β -Laktam CO)

MA (vyp. pro $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_6\text{S} + 9,06\%$ vody : C:57,51; H:5,16; N:16,19; nalež.: C:57,99; H:4,76; N:16,30 (%))

11.7. (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-cyklopentyloxyiminoacetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-1,90 (m,10H); 3,65-3,96 (m,3H); 4,39 (s,3H); 4,60-4,73 (m,1H); 5,33 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,72 (s,1H); 7,23 (s,2H); 7,66 (s,1H); 8,04-8,18 (m,1H); 8,66-8,75 (m,1H); 8,86-8,96 (m,1H); 9,26 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 9,40 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 304,0 ($M+2\text{H}^+$)/2; 606,4 ($M+\text{H}^+$).

IR (KBr): 1757 cm^{-1} (ν β -Laktam CO)

MA vyp. pro $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_6\text{S} + 9,06\%$ vody : C:57,51; H:5,16; N:16,19; nalež.: C:57,39; H:5,20; N:16,04 (%))

11.8. (6R,7S)-7-[(Z)-2-(5-Amino-[1,2,4]thiadiazol-3-yl)cyklopentyloxyiminoacetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-1,90 (m,10H); 3,66-3,98 (m,3H); 4,38 (s,3H); 4,68-4,80 (m,1H); 5,30 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 7,68 (s,1H); 8,04-8,21 (m,3H); 8,63-8,72 (m,1H); 8,80-8,90 (m,1H); 9,29 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$); 9,40 (s,1H) ppm.
 MS (ISP): 607,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

IR (KBr): 1756 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

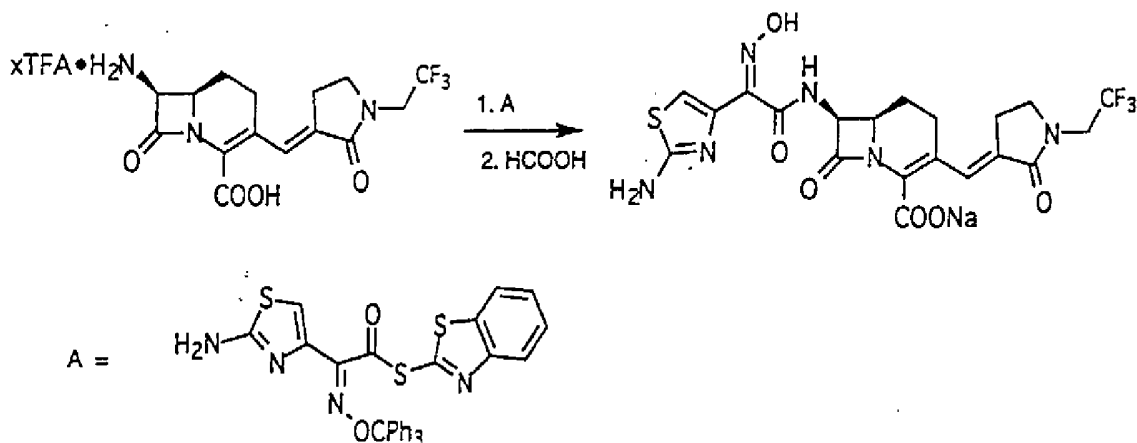
11.9. (6R,7S)-7-/(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-cyklo-pentyloxyiminoacetylamin-7-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl-7-8-oxo-1-azabicyklo-4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-1,90 (m,10H); 3,71-4,00 (m,3H); 4,17 (s,3H); 4,60-4,71 (m,1H); 5,33 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 6,71 (s,1H); 7,23 (s,2H); 7,70 (s,1H); 8,27 (d, $J=6\text{Hz}, 2\text{H}$); 8,74 (d, $J=6\text{Hz}, 1\text{H}$); 9,25 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$) ppm.
 MS (ISP): 606,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

IR (KBr): 1756 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

Příklad 12

Syntéza sodné soli (6R,7S)-7-/(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamin-7-8-oxo-3-/(E)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)pyrrolidin-3-ylidenmethyl-7-1-azabicyklo4.2.0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)



Do roztoku 0,15 g (E)-(6R,7S)-7-amino-8-oxo-3-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)pyrrolidin-3-ylidenmethyl)-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny v 1,5 ml dimethylformamidu se přidá 0,40 g benzthiazol-1-yl esteru (Z)-(2-aminothiazol-4-yl)trityloxyiminooctové kyseliny a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odpaří při 0,1 torr a zbytek se vyzvedne ve 2 ml kyseliny mravenčí (90%ní) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Sraženina se odstraní filtrací a matečný louh se odpaří při 13,3 Pa. Zbytek se vyčistí chromatografií na MCI-gelu CHP2OP (75 až 150 mikrometrů) s kontinuálním gradientem vody a acetonitrilu. Produkt obsahující frakce se sloučí, koncentrují na objem asi 25 ml a lyofilizují. Nadepsaná sloučenina se získá jako světlebéžové lyofilizát.

Výtěžek 0,1 g (43 % th.).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,50-2,00 (m, 2H); 3,64-3,78 (m, 1H); 4,00-4,22 (m, 2H); 5,35 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,67 (s, 1H); 7,13 (s, 2H); 7,50 (s, 1H); 9,16 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 11,30 (s, 1H) ppm.

MS (ISP): 529,0 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$); 551,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

IR (KBr): 1750 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

Analogickým způsobem byly připraveny následující sloučeniny:

12.2. Sodná sůl (6R,7S)-7-/(Z)-2-(aminothiazol-4-yl)-(2-hydroxyiminoacetylamo)-3-/(E)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl-78-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-2,00 (m,2H); 3,60-3,82 (m,3H); 5,27-5,40 (m,1H); 6,67-6,83 (m,3H); 7,12 (s(br),2H); 7,40-7,60 (m,4H); 9,48 (s(br),1H); 11,25 (s(br),1H) ppm.

MS (ISP): 539,2 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$); 561,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

IR (KBr): 1743 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

12.3. Sodná sůl (6R,7S)-7-[(Z)-2-5-Amino-/1,2,4/thiazol-3-yl)-2-hydroxyiminoacetylamin-3-[(E)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo-/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,50-2,00 (m,2H); 3,60-3,85 (m,3H); 5,35 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,79 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H); 7,56 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H); 7,58 (s, 1H); 8,08 (s, 2H); 9,22 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 9,84 (s, 1H); 11,96 (s, 1H) ppm.

MS (ISP): 540,2 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$); 557,3 ($\text{M-Na}^+ + \text{NH}_3 + 2\text{H}^+$); 562,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

IR (KBr): 1745 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

12.4. Sodná sůl (6S,7R)-7-[(Z)-2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamin-3-[(E)-1-(3-nitrofenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo-/4,2,0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,50-2,00 (m,2H); 3,65-4,00 (m,3H); 5,35 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,12 (s, 2H); 7,58-7,75 (m, 2H); 7,92-8,00 (m, 1H); 8,04-8,16 (m, 1H); 8,75-8,85 (m, 1H); 9,19 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 11,26 (s, 1H) ppm.

MS (ISP): 568,3 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$); 590,3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

IR (KBr): 1748 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

12.5. Sodná sůl (6S,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]thiazol-3-yl)-2-hydroxyiminoacetylamino]-3-[(E)-1-(3-nitrophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-2,00 (m,2H); 3,65-3,97 (m,3H); 5,37 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 7,60-7,75 (m,2H); 7,92-8,18 (m,4H); 9,23 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$); 11,89 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 569,3 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$); 586,3 ($\text{M-Na}^+ + \text{NH}_3 + 2\text{H}^+$); 591,3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

IR (KBr): 1748 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

12.6. Sodná sůl (6R,7S)-7-[(E)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamino]-3-oxo-3-[(E)-2-oxo-1-pyridin-2-ylpyrrolidin-3-ylidenmethyl]-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,50-2,10 (m,2H); 3,65-4,08 (m,3H); 5,38 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 6,68 (s,1H); 7,04-7,21 (m,3H); 7,64 (s,1H); 7,75-7,88 (m,1H); 8,31-8,51 (m,2H); 9,18 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$); 11,30 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 524,2 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$); 546,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

IR (KBr): 1749 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

12.7. Sodná sůl (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol)-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamino]-8-oxo-3-[(E)-2-oxo-1-pyridin-3-ylpyrrolidin-3-ylidenmethyl]-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,50-2,00 (m,2H); 3,64-3,94 (m,3H); 5,36 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 6,68 (s,1H); 7,13 (s,2H); 7,34-7,48 (m,1H); 7,60 (s,1H); 8,15-8,35 (m,2H); 8,92-9,00 (m,1H); 9,18 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$); 11,25 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 524,2 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$); 546,2 ($\text{M} + \text{H}^+$); 568,3 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

IR (KBr): 1749 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

12.8. Sodná sůl (6R,7S)-7-/(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamino/8-oxo-3-/(E)-2-oxo-1-pyridin-4-yl-pyrrolidin-3-ylidenmethyl/-1-azabicyklo/4.2.0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,50-2,00 (m,2H); 3,60-3,87 (m,3H); 5,35 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 6,68 (s,1H); 7,13 (s,2H); 7,63 (s,1H); 7,77 (d, $J=6\text{Hz}, 2\text{H}$); 7,99 (d, $J=6\text{Hz}, 2\text{H}$); 9,18 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$); 11,27 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 524,2 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$).

IR (KBr): 1751 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

12.9. (6R,7S)-7-/(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamino/-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo/4.2.0/okt-2-en-2-karboxylat

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,50-2,00 (m,2H); 3,68-3,84 (m,1H); 3,92-4,08 (m,2H); 4,15 (s,3H); 5,40 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 6,68 (s,1H); 7,13 (s,2H); 7,66 (s,1H); 8,00 (t, $J=6\text{Hz}, 1\text{H}$); 8,18 (d, $J=6\text{Hz}, 1\text{H}$); 8,63 (t, $J=6\text{Hz}, 1\text{H}$); 9,04 (d, $J=6\text{Hz}, 1\text{H}$); 9,18 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$); 11,28 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 538,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

IR (KBr): 1756 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

12.10. (6R,7S)-7-/(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamino/-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo/4.2.0/okt-2-en-2-karboxylat

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,50-2,00 (m,2H); 3,64-3,95 (m,3H); 4,38 (s,3H); 5,37 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 6,68 (s,1H); 7,14 (s,2H); 7,69 (s,1H); 8,04-8,16 (m,1H); 8,64-8,73 (m,1H); 8,82-8,91 (m,1H); 9,19 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$); 9,36-9,47 (m,1H); 11,27 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 538,3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

IR (KBr): 1752 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

12.11. (6R,7S)-7-[(Z)-2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)hydroxyiminoacetylaminol]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-2,00 (m,2H); 3,64-3,97 (m,3H); 4,39 (s,3H); 5,35 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 7,68 (s,1H); 8,00-8,18 (m,3H); 8,62-8,73 (m,1H); 8,80-8,90 (m,1H); 9,22 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$); 9,35-9,44 (m,1H); 11,90 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 539,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

IR (KBr): 1754 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

12.12. (6R,7S)-7-(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylaminol-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,50-2,00 (m,2H); 3,65-4,00 (m,3H); 4,17 (s,3H); 5,40 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 6,68 (s,1H); 7,13 (s,2H); 7,71 (s,1H); 8,28 (d, $J=6\text{Hz}, 2\text{H}$); 8,73 (d, $J=6\text{Hz}, 2\text{H}$); 9,19 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$); 11,30 (s,1H) ppm.

MS (ISP): 538,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

IR (KBr): 1770 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

12.13. (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylaminol]-3-[(E)-1-1'-(3-fluor-4-hydroxyfenyl-karbamoyl)methyl]pyridin-1-ium-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl)-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat, t.t.: 252°C (rozkl.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,50-2,00 (m,2H); 3,805-4,00 (m,3H); 5,50 (m,3H); 6,71 (s,1H); 6,92 (t,1H); 7,16 (s,1H); 7,25 (d,2H); 7,62 (d,1H); 7,96 (s,1H); 8,35 (d, $J=6\text{Hz}, 2\text{H}$); 8,82 (d, $J=6\text{Hz}, 2\text{H}$); 9,24 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$); 9,74 (s,1H); 11,31 (s,1H); 11,72 (s,1H) ppm.

IR (KBr): 1753 cm^{-1} (v β -Lactam CO)

Příklad 13

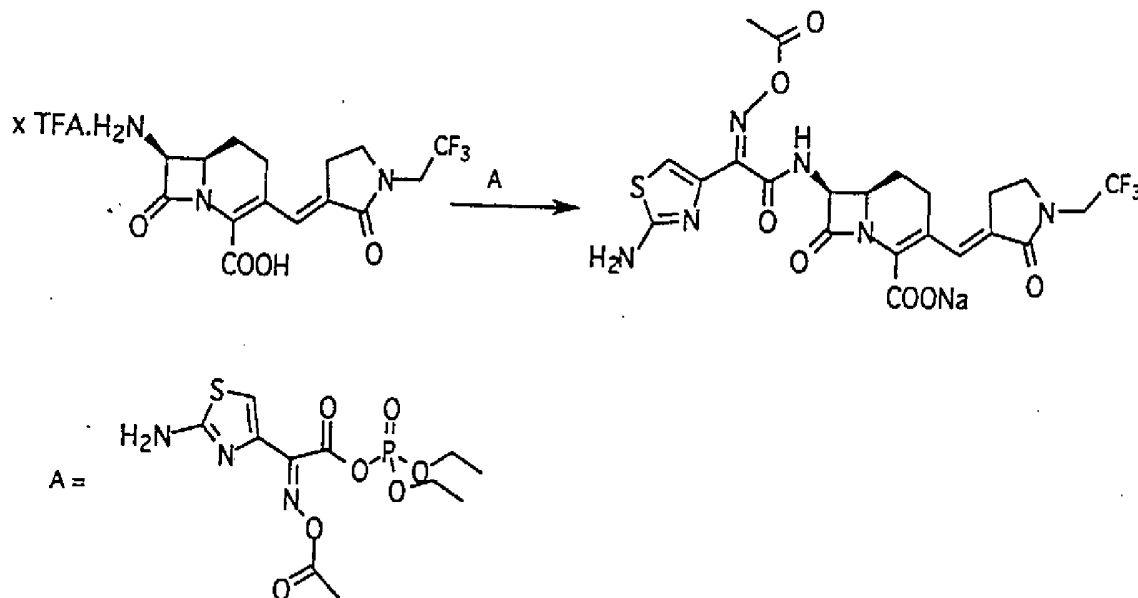
Syntéza (6R,7S)-7-/(E)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetyl-amino/-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]/okt-2-en-2-karboxylat

Použitím trifluoroctové kyseliny a triethylsilanu místo kyseliny mravenčí, jak je popsáno v příkladu 12, v deprotekčním stupni se získá (E)-oximový isomer.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi jiným 1,50-1,90 (m, 2H); 3,60-3,95 (m, 3H); 4,40 (s, 3H); 5,37 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 7,20 (s, 2H); 7,53 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 8,03-8,16 (m, 1H); 8,64-8,72 (m, 1H); 8,82-8,91 (m, 1H); 9,16 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 9,37-9,43 (m, 1H); 12,57 (s, 1H) ppm.

Příklad 14

14.1. Syntéza sodné soli (6R,7S)-7-/(Z)-2-acetoxylimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl-amino/-8-oxo-3-/(E)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)pyrrolidin-3-ylidenmethyl/-1-azabicyklo[4.2.0]/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)



Do roztoku 1,90 g (E)-(6R,7S)-7-amino-3-oxo-3-/2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)pyrrolidin-3-ylidenmethyl]-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 1,3-bis-(trimethylsilyl)močoviny ve 20 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 2,42 g diethoxythiofosforylesteru (Z)-(2-aminothiazol-4-yl)acetoxyminoctové kyseliny a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odpaří při 0,1 torr. Zbytek se vyzvedne v ethylacetatu a zbývající tuhá látka se sloučí filtrací. Surový produkt se případně vyčistí chromatografií na MCI-gelu CHP20P (75 až 150 mikrometrů) s kontinuálním gradientem vody a acetonitrilu. Frakce obsahující produkt se sloučí, koncentrují na objem asi 25 ml a lyofilizují. Nadepsaná sloučenina se získá jako mírně béžový lyofilizát.

Výtěžek 1,00 g (po chromatografii).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi δ 1,50-1,90 (m,2H); 2,15 (s,3H); 3,70-3,85 (m,1H); 4,00-4,25 (m,2H); 5,35 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 7,09 (s,1H); 7,37 (s,2H); 7,50 (s,1H); 9,56 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$)ppm.

MS (ISP): 571,3 ($M+H^+$); 593,3 ($M+Na^+$).

IR (KBr): 1756 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

Podobným způsobem byly připraveny následující sloučeniny z jejich odpovídajících 7-aminokarbacefem precursorů.

14.2. (6R,7S)-7-/(Z)-2-Acetoxymino-2-(2-aminothiazol-3-yl)acetylamino/-3-/(E)-1-(4-hydroxyfenyl-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl)-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi δ 2,16 (s,3H); 3,70-4,00 (m,3H); 5,54 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 6,77 (d, $J=9\text{Hz}, 2\text{H}$); 7,11 (s,1H); 7,37 (s,2H); 7,44 (s,1H); 7,55 (d, $J=9\text{Hz}, 2\text{H}$); 9,39 (s,1H); 9,58 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$)ppm.

MS (ISP): 581,3 ($M+H^+$); 603,3 ($M+Na^+$).

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

14.3. (6R,7S)-7-/(Z)-2-Acetoxyimino-2-(5-aminothiazol-3-yl)acetyl amino/3-/(E)-1-(3-nitrofenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo/4.2.0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

¹H-NMR (DMSO): mezi j. 2,17 (s,3H); 3,80-4,04 (m,3H); 5,60 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H); 7,12 (s,1H); 7,37 (s,2H); 7,56 (s,1H); 7,68-7,77 (m,1H); 7,99-8,14 (m,2H); 8,83-8,92 (m,1H); 9,60 (d, J=8Hz, 1H) ppm.

MS (ISP): 610,3 (M+H⁺); 627,3 (M+Na⁺).

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (ν β -Laktam CO)

14.4. Sodná sůl (6R,7S)-7-/(Z)-2-acetoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl amino/-8-oxo-3-/(Z)-2-oxo-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-ylidenmethyl/-1-azabicyklo/4.2.0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1)

¹H-NMR (DMSO): mezi j. 2,16 (s,3H); 3,75-4,10 (m,3H); 5,36 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H); 7,06-7,16 (m,2H); 7,37 (s,2H); 7,62 (s,1H); 7,75-7,88 (m,1H); 8,34-8,50 (m,2H); 9,58 (d, J=8Hz, 1H) ppm.

MS (ISP): 566,4 (M-Na⁺+2H⁺); 588,3 (M+H⁺).

IR (KBr): 1756 cm⁻¹ (ν β-Laktam CO)

14.5. (6R,7S)-7-/(Z)-2-Acetoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetyl amino/-8-oxo-3-/(Z)-2-oxo-1-pyridin-3-yl-pyrrolidin-3-ylidenmethyl/-1-azabicyklo/4.2.0/okt-2-en-2-karboxylová kyselina

MS (ISP): 566,5 (M+H⁺).

IR (KBr): 1764 cm⁻¹ (ν β-Laktam CO)

14.6. (6R,7S)-7-[(Z)-2-Acetoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl]-3-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]-okt-2-en-2-karboxylat

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 2,16 (s,3H); 3,67-3,86 (m,3H); 4,39 (s,3H); 5,37 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 7,10 (s,1H); 7,38 (s,2H); 7,66 (s,1H); 8,04-8,16 (m,1H); 8,64-8,73 (m,1H); 8,85-8,94 (m,1H); 9,35-9,44 (m,1H); 9,60 (d, $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$) ppm.
 MS (ISP): 580,3 ($M+H^+$); 602,3 ($M+Na^+$).
 IR (KBr): 1757 cm^{-1} (ν β -Laktam CO)

14.7. (6R,7S)-7-[(Z)-2-Acetoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetylamino]-3-[(E)-1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]-okt-2-en-2-karboxylová kyselina

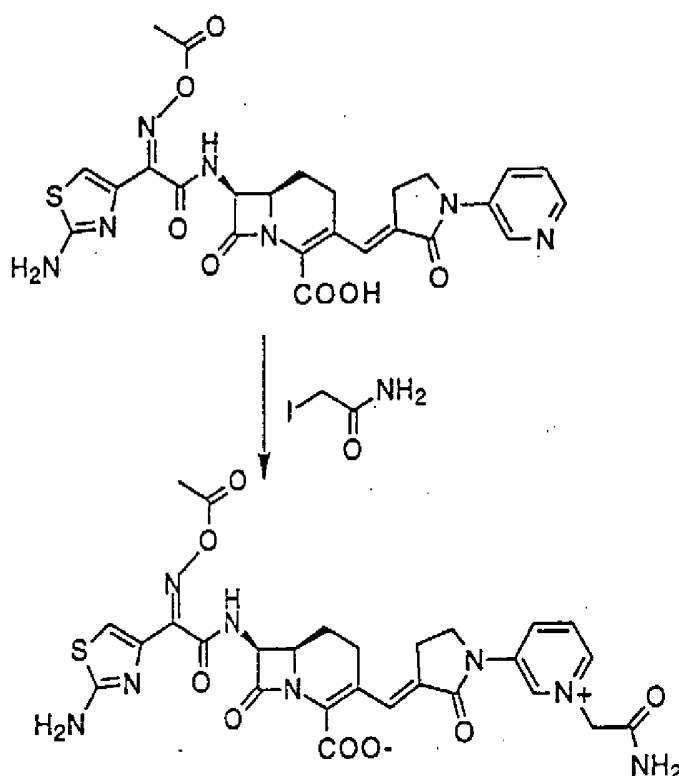
MS (ISP): 662,4 ($M+H^+$); 684,3 ($M+Na^+$)
 IR (KBr): 1757 cm^{-1} (ν β -Laktam CO)

14.3. (6R,7S)-7-[(Z)-2-Acetoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetylamino]-8-oxo-3-[(E)-2-oxo-1-piperidin-1-ylpyrrolidin-3-ylidenmethyl]-1-azabicyklo[4.2.0]-okt-2-en-2-karboxylová kyselina

M (ISP): 572,3 ($M+H^+$); 594,3 ($M+Na^+$)
 IR (KBr): 1765 cm^{-1} (ν β -Laktem CO)

Příklad 15

Syntéza (6R,7S)-7-/(Z)-2-acetoxylimino-2-(2-aminothiazolo-4-yl)acetylamo/-3-/(E)-1-(karbamoylmethylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicykló-/4.2.0/-okt-2-en-2-karboxylatu



Do roztoku 0,17 g (6R,7S)-7-/(Z)-2-acetoxylimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetylamo/-3-oxo-3-/(Z)-2-oxo-1-pyridin-3-ylpyrrolidin-3-ylidenmethyl/-1-azabicykló(4.2.0)-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,305 g 1,3-bis(trimethylsilyl)močoviny v 3 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 0,055 g jodacetamidu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 72 hodin. Rozpouštědlo se odpaří při 13,3 Pa a zbytek se vyzvedne ve vodě. Sraženina se sloučí filtrací a vysuší. Výtěžek: 0,08 g.

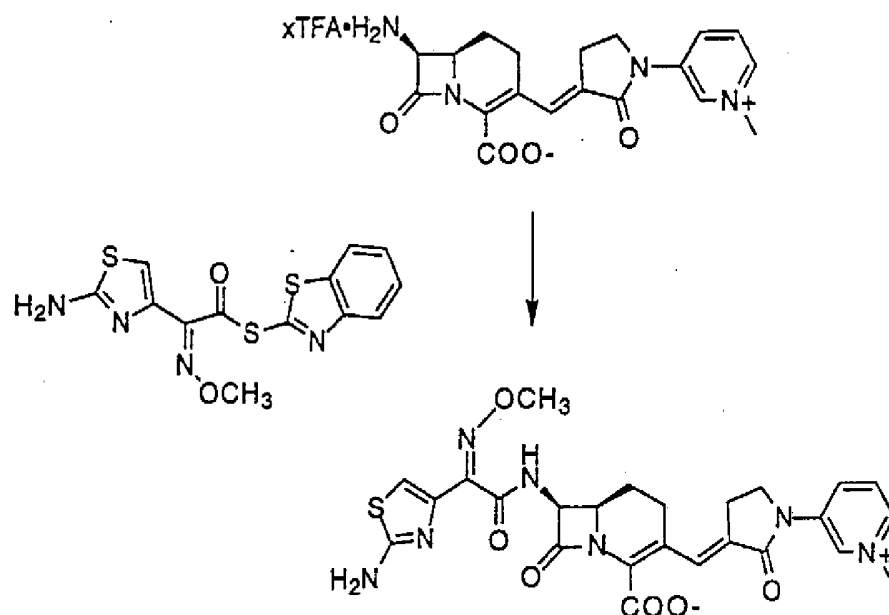
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 2,17 (s,3H); 3,75-4,05 (m,3H); 5,46 (s,2H); 5,52 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 7,12 (s,1H); 7,39 (s,2H); 7,62 (s,1H); 7,72 (s,1H); 8,07 (s,1H); 8,10-8,26 (m,1H); 8,67-8,75 (m,1H); 8,87-8,98 (m,1H); 9,43-9,54 (m,1H); 9,60 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) ppm.

MS (ISP): 623,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

IR (KBr): 1761 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

Příklad 16

16.1. Syntéza (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu



Do suspenze 0,16 g (E)-(6R,7S)-7-amino-3-[(1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-trifluoracetatu (1:1)

v 1,6 ml N,N-dimethylacetamidu se přidá 0,15g S-benzthiazol-2-yl esteru (Z)-2-aminothiazol-4-yl)methoxyiminothiooctové kyseliny a směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří při 13,3 Pa a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetat. Vodná fáze se vyčistí chromatografií na MCI-gelu CHP20P (75 až 150 mikrometrů) s kontinuálním gradientem vody a acetonitrilu. Frakce obsahující produkt se sloučí, koncentrují na objem asi 25 ml a lyofilizují. Nadepsaná sloučenina se získá jako žlutý lyofilizát. Výtěžek: 0,07 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,40-2,00 (m, 2H); 3,64-3,96 (m, 3H) překryto 3,85 (s, 3H); 4,40 (s, 3H); 5,36 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,76 (s, 1H); 7,23 (s, 2H); 7,65 (s, 1H); 8,04-8,15 (m, 1H); 8,64-8,75 (m, 1H); 8,85-8,96 (m, 1H); 9,32 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 9,35-9,45 (m, 1H); ppm.
 MS (ISP): 552,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); 574,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$).
 IR (KBr): 1753 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

Podobným způsobem byly připraveny následující sloučeniny za použití příslušně substituovaného S-benzthiazol-2-yl esteru (2-aminothiazol-4-yl)oxyiminothiooctové kyseliny.

16.2. (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-karbamoyl-1-methylethoxyimino)acetylamo]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,36 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,40-2,00 (m, 2H); 3,69-3,97 (m, 3H); 4,39 (s, 3H); 5,36 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,34 (s, 2H); 7,67 (s, 1H); 8,05-8,15 (m, 1H); 8,65-8,74 (m, 1H); 8,85-8,95 (m, 1H); 9,35-9,44 (m, 1H); 9,48 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) ppm.
 MS (ISP): 623,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).
 IR (KBr): 1757 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

16.3. (6R,7S)-7-/(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-terc.-butoxykarbonylmethoxyiminoacetyl-amino/-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu

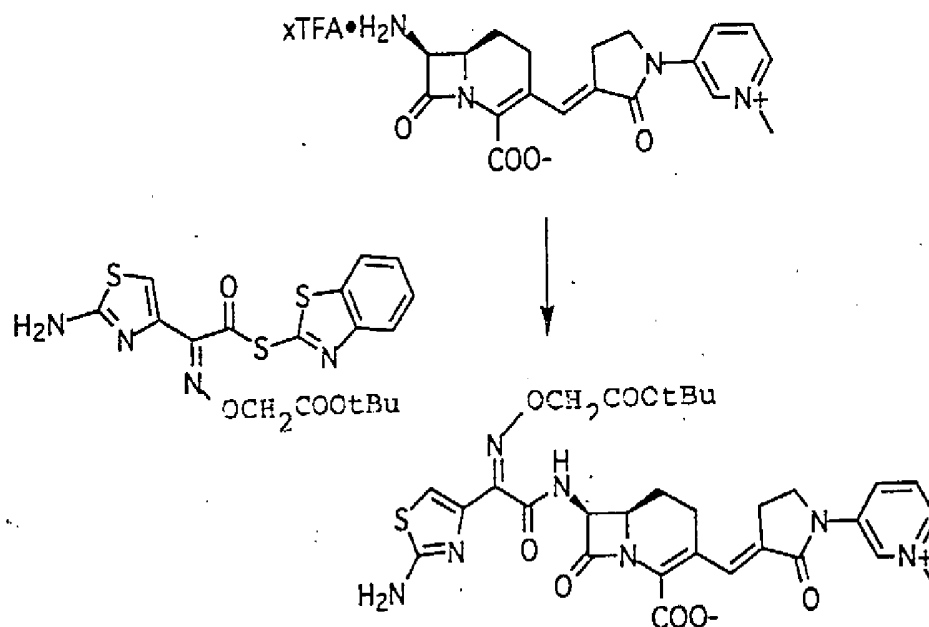
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi j. 1,44 (s,9H); 3,64-3,95 (m,3H); 4,39 (s,3H); 4,56 (s,2H); 5,36 (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, 1H); 6,78 (s,1H); 7,24 (s,2H); 7,67 (s,1H); 8,04-8,16 (m,1H); 8,64-8,74 (m,1H); 8,81-8,90 (m,1H); 9,31 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 9,37-9,45 (m,1H); ppm.

MS (ISP): 652,4 ($M+H^+$).

IR (KBr): 1751 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

Příklad 17

17.1. Sodná sůl (6R,7S)-7-/(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-karboxy-1-methoxyimino)acetyl-amino/-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat (1:1)



Do suspenze 0,50 g (E)-(6R,7S)-7-amino-3-[1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-trifluoracetatu (1:1) ve 2,5 ml N,N-dimethylacetamidu se přidá 0,50 g terc.butylesteru (Z)-[(2-aminothiazol-4-yl)-(benzthiazol-2-ylsulfanylkarbonyl)methylenaminoxy]octové kyseliny a směs se míchá po dobu 2,5 h při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří při 0,1 torr a zbytek se zpracuje 5 ml trifluoroctové kyseliny při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se distribuuje mezi vodu a ethylacetat při pH 7,0. Vodná fáze se vyčistí chromatografií na MCI-gelu CHP20P (75 až 150 mikrometrů) spojitým gradientem vody a acetonitrilu. Frakce obsahující produkt se sloučí, koncentrují na objem asi 25 ml a lyofilizují. Nadepsaná sloučenina se získá jako žlutý lyofilizát. Výtěžek: 0,29 g.

- ¹H-NMR (DMSO): mezi j. 3,58-3,90 (m,3H); 4,14-4,31 (m,2H); 4,41 (s,3H);
 25 5,45 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H); 6,86 (s, 1H); 7,19 (s, 2H); 7,49 (s, 1H); 8,02-8,12
 (m, 1H); 8,81-8,91 (m, 1H); 9,00-9,08 (m, 1H); 9,40-9,49 (m, 1H); 11,46
 (d, J=8Hz, 1H) ppm.
 MS (ISP): 596,4 (M-Na⁺+2H⁺).
 IR (KBr): 1751 cm⁻¹ (ν β-Laktam CO)
 5 MAVyp. pro C₂₆H₂₄N₇O₈SNa + 11,29 % vody : C:50,57; H:3,92; N:15,88;
 found: C:50,81; H:3,90; N:15,97 (%)

Analogickým způsobem byly připraveny následující sloučeniny:

17.2. Soďná sůl (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-karboxy-1-methylethoxyimino)acetylamin]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu (1:1) byla připravena.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): mezi δ 1,37 (s,3H); 1,43 (s,3H); 3,58-3,88 (m,3H); 4,41 (s,3H); 5,50 (dd, $J=8\text{Hz}, J=5\text{Hz}, 1\text{H}$); 6,76 (s,1H); 7,18 (s,2H); 7,45 (s,1H); 8,00-8,11 (m,1H); 8,99-9,10 (m,2H); 9,15-9,25 (m,1H); 11,60 (d(br), $J=8\text{Hz}, 1\text{H}$) ppm.

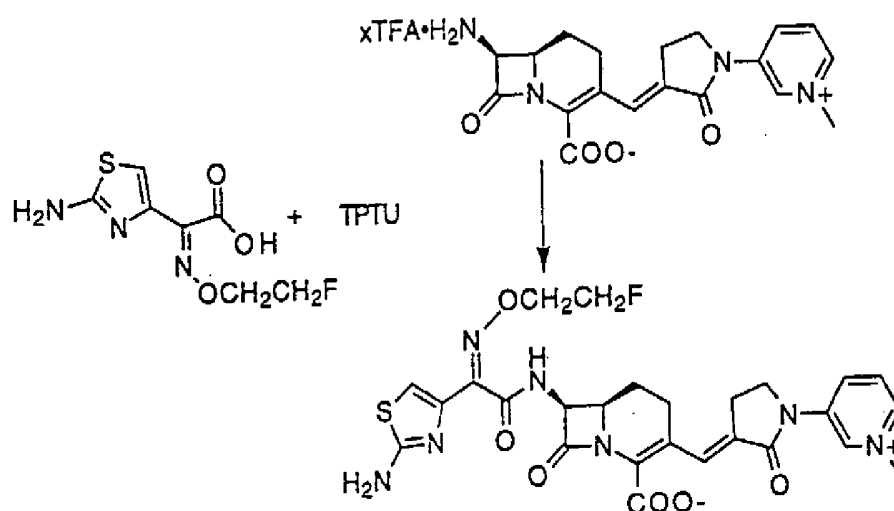
MS (ISP): 624,3 ($\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+$).

IR (KBr): 1752 cm^{-1} (v β -Laktam CO)

MA vyp. pro $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_8\text{SNa} + 10,5\%$ vody : C:52.09; H:4.37; N:15.19; nalez.: C:52.05; N:15.17 (%)

Příklad 18

18.1. Syntéza (5R,7S)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-fluorethoxyimino)acetylamino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu



Do roztoku 0,23 g (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-(2-fluorethoxyimino)octové kyseliny a 0,15 ml triethylaminu v 5,0 ml N,N-dimethylacetamidu se přidá 0,30 g 1,1,3,3-tetramethyl-2-[(2-oxo-1-(2H)-pyridyl]uronium-tetrafluorborátu (1:1)

(TPTU) a směs se míchá po dobu 10 minut při teplotě místnosti. Do této směsi se přidá 0,50 g (E)-(6R,7S)-7-amino-3-[1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-trifluoracetatu (1:1) a míchání pokračuje po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Dále se přidá 0,30 ml triethylaminu a směs se míchá po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetat při pH 7,00. Vodná fáze se vyčistí chromatografií na MCI-gelu CHP20P (75 až 150 mikrometrů) s kontinuálním gradientem vody a acetonitrilu. Frakce obsahující produkt se sloučí, koncentrují na objem asi 25 ml a lyofilizují. Načepsaná sloučenina se získá jako žlutý lyofilizát. Výtěžek: 0,17 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO(: mezi j. 1,50-2,00 (m, 2H); 3,64-3,98 (m, 3H); 4,18-4,80 (m, 4H) překryto 4,39 (s, 3H); 5,34 (dd, $J=8\text{Hz}$, 1H); 6,79 (s, 1H); 7,25 (s, 2H); 7,66 (s, 1H); 8,03-8,15 (m, 1H); 8,65-8,75 (m, 1H); 8,84-8,94 (m, 1H); 9,36 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) překryto 9,36-9,44 (m, 1H) ppm.

MS /ISP): 584,4 ($M+H^+$).

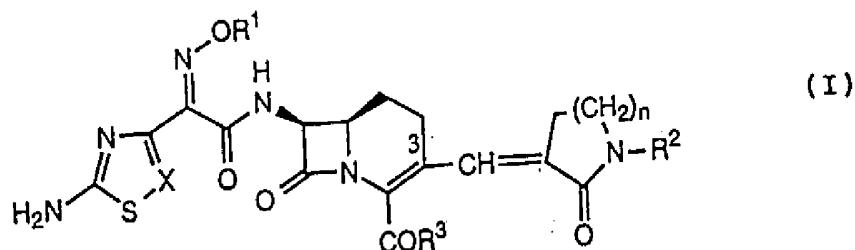
IR (KBr): 1754 cm^{-1} (ν β -laktam CO)

MA vypočet. pro $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{FO}_6\text{S}$ + 7,35 % vody a 1,3 % popela:

C:53,51: H:4,49: N:16,18: nalez. C:53,33: H:4,46: N:16,38 (%)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 1-Karba(dethia)cefalosporinové deriváty obecného vzorce I



kde R^1 je vodík, volitelně fluorem substituovaný nižší alkyl, aralkyl, cykloalkyl, $-COR^4$ nebo $-C(R^5R^6)CO_2R^7$, $-C(R^5R^6)CONHR^7$, kde R^5 a R^6 jsou každý nezávisle vodík nebo nižší alkyl, nebo R^5 a R^6 společně tvoří cykloalkylovou skupinu, R^4 je vodík nebo nižší alkyl a R^7 je vodík, nižší alkyl, nižší alkenyl nebo chránící skupina karboxylové kyseliny,

R^2 je vodík, hydroxy, nižší alkyl- O_m , cykloalkyl, nižší alkoxy, nižší alkenyl, cykloalkenyl, nižší alkynyl, aralkyl- O_m , aryl- O_m , aryloxy, aralkoxy, heterocyklický kruh nebo heterocyklyl nižší alkyl, přičemž nižší alkyl, cykloalkyl, nižší alkoxy, nižší alkenyl, cykloalkenyl, nižší alkynyl, aralkyl, aryl, aryloxy, aralkoxy a heterocyklický kruh jsou nesubstituovány nebo substituovány alespoň jednou skupinou vybranou z karboxy, amino, nitro, kyan, volitelně fluorem substituovaný nižší alkyl, nižší alkoxy, hydroxy, halogen, $-COR^6$, $-C(R^5R^6)CO_2R^7$, $-C(R^5R^6)CONR^5R^8$,

$-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COOR}^{10}$, $\text{R}^6\text{OCO}-$ nebo $\text{R}^6\text{COO}-$, kde R^5 a R^6 jsou vodík nebo nižší alkyl, R^7 je vodík, nižší alkyl, nižší alkenyl nebo chránicí skupina karboxylové kyseliny, R^8 je vodík, nižší alkyl nebo volitelně substituovaný fenyl, R^{10} je nižší alkyl, nižší alkenyl nebo chránicí skupina karboxylové kyseliny,

Q je $-\text{CHR}-$, $-\text{CO}-$ nebo $-\text{SO}_2-$,

R je vodík nebo nižší alkyl,

R^3 je hydroxy, $-\text{O}-$, nižší alkoxy, $-\text{OM}$ a M představuje alkalický kov,

m je 0 nebo 1,

n je 0, 1 nebo 2,

X je CH nebo N,

stejně jako jejich snadno hydrolyzovatelné estery, farmaceuticky akceptovatelné soli uvedených sloučenin a hydráty sloučenin obecného vzorce I a jejich estery a soli.

2. Sloučeniny podle nároku 1 s 3-substituentem v Eformě a 7-substituentem v Z formě.

3. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2, kde n je 0 nebo 1.

4. Sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, kde R^1 je vodík, volitelně fluorem substituovaný nižší alkyl,

cykloalkyl, $-\text{COR}^4$, $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)\text{CO}_2\text{R}^7$ nebo $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)\text{CONHR}^7$ a R^4 , R^5 , R^6 a R^7 mají význam vymezený v nároku 1.

5. Sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, kde R^2 je nižší alkyl-Q, kde Q je $-\text{CHR}-$ a R je vodík, nebo R^2 je volitelně fluorem substituovaný nižší alkyl, aryl nebo heterocyklický kruh, přičemž nižší alkyl, cykloalkyl, aryl a heterocyklický kruh jsou substituovány nebo nesubstituovány alespoň jednou skupinou vybranou z nitro, volitelně fluorem substituovaný nižší alkyl, hydroxy nebo halogen.

6. Sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, kde R^2 je pyridin-2-yl, -3-yl nebo -4-yl, 1-methylpyridinium-2-yl, -3-yl nebo -4-yl, 1-karbamoylmethylpyridinium-2-yl, -3-yl, nebo -4-yl, 1-(N-fenylkarbamoylmethyl)pyridinium-2-yl, -3-yl nebo -4-yl nebo 1-/N-(3-fluor-4-hydroxyfenyl)karbamoylmethyl/pyridinium-2-yl-3-yl nebo -4-yl.

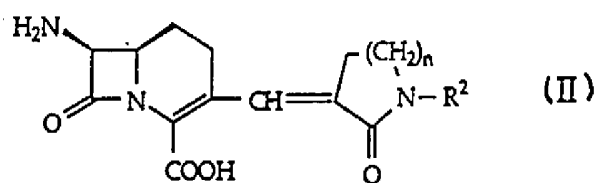
7. Sloučenina (6R,7S)-7-/(Z)-2-acetoxymino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetylamo/-3-/(E)-1-(1-karbamoylmethylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo/4.2.0/okt-2-en-2-karboxylat.

8. (6R,7S)-7-/(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamo/-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo/4.2.0/okt-2-en-2-karboxylat.

9. Sodná sůl (6R,7S)-7-/(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamo/-8-oxo-3-/(E)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluorethyl)pyrrolidin-3-ylidenmethyl/-1-azabicyklo/4.2.0/okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1).

10. Sodná sůl (6R,7S)-7-/(Z)-2-(aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylamino/-3-/(E)-1-(4-hydroxyfenyl-2-oxo-pyrrolidin-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1:1).
11. (6R,7S)-7-/(Z)-2-Acetoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetylamino/-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat.
12. (6R,7S)-7-/(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetylamino/-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat.
13. (6R,7S)-7-/(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-cyklopentyl oxyiminoacetylamino/-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo(4.2.0)okt-2-en-2-karboxylat.
14. (6R,7S)-7-/(Z)-2-(5-Amino-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl)-hydroxyiminoacetylamino/-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat.
15. (6R,7S)-7-/(Z)-2-(5-Amino-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl)-cyklopentyl oxyiminoacetylamino/-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrroliden-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat.
16. Sodná sůl (6R,7S)-7-/(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-karboxymethoxyiminoacetylamino/-3-/(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl/-8-oxo-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu (1:1).

17. (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-cyklo-pentyloxyiminoacetyl-amino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat.
18. (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxy-iminoacetyl-amino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo/4.2.0/okt-2-en-2-karboxylat.
19. (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxy-iminoacetyl-amino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo/4.2.0/okt-2-en-2-karboxylat.
20. (6R,7S)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-cyklo-pentyloxyiminoacetyl-amino]-3-[(E)-1-(1-methylpyridin-1-ium-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylidenmethyl]-8-oxo-1-azabicyklo-[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat.
21. Sloučeniny obecného vzorce II

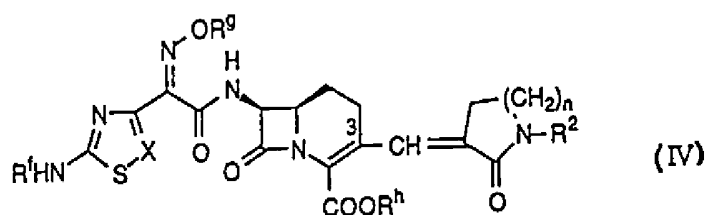


ve kterém R^2 a n mají výše uvedený význam nebo jejich) estery nebo soli.

23. Způsob výroby sloučenin podle kteréhokoli z nároků 1 až 20 vyznačený tím, že zahrnuje

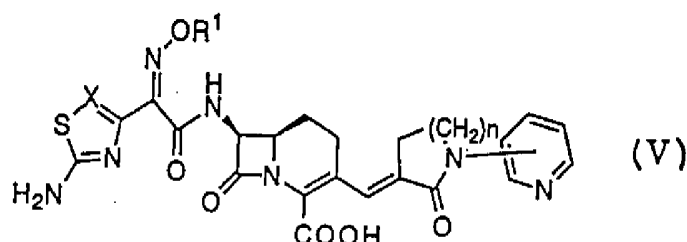
$$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^2)(\text{CH}_2)_n \quad (\text{II})$$
$$\begin{array}{c} \text{N-OR}^1 \\ \parallel \\ \text{N} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{S}-\text{X} \\ \parallel \\ \text{COOH} \end{array} \quad (\text{III})$$

(b) odštěpení amino, hydroxy a/nebo karboxy chránicí skupiny ve sloučenině obecného vzorce IV



ve kterém R^2 má výše uvedený význam, R^f je vodík nebo amino chránicí skupina, R^g je vodík nebo hydroxy chránicí skupina, R^h je vodík nebo karboxy chránicí skupina, za podmínky, že alespoň jedna z R^f , R^g a R^h je odpovídající chránicí skupina nebo její sůl, nebo

(c) alkylaci sloučeniny vzorce V



kde R^1 , X a n mají výše uvedený význam,

s alkylačním prostředkem jako je methyljodid, dimethylsulfat nebo trimethyloxonium-tetrafluorborat nebo brom- nebo jod-acetamid, nebo

(d) pro výrobu snadno hydrolyzovatelného esteru sloučeniny vzorce I, podrobení karboxylové kyseliny vzorce I odpovídající esterifikaci, nebo

(e) pro výrobu solí nebo hydrátů sloučeniny vzorce I nebo hydrátů uvedených solí, převedení sloučeniny vzorce I na sůl nebo hydrát nebo na hydrát uvedených solí.

24. Způsob výroby sloučenin podle nároku 1, kde R^2 je 1-methylpyridinium vyznačený tím, že zahrnuje ochranu senzitivních skupin ve sloučenině vzorce I, kde R^2 je pyridinový kruh, kvaternizaci pyridinového kruhu a deprotekcí senzitivních skupin.
25. Sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 20 kdykoli připravené způsobem nárokovaným v nároku 23 nebo jeho zřejmým chemickým ekvivalentem.
26. Sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 20 jako farmaceuticky aktivní látky pro léčení a profylaxi onemocnění, zejména pro léčení a profylaxi infekčních chorob.
27. Použití sloučenin podle kteréhokoli z nároků 1 až 20 při léčení a profylaxi nemocí, zejména při léčení a profylaxi infekčních onemocnění.
28. Použití sloučenin podle kteréhokoli z nároků 1 až 20 pro výrobu léčiv pro léčení a profylaxi infekčních nemocí.
29. Nové sloučeniny, formulace, postupy a způsoby v podstatě jak zde byly popsány.

Zastupuje: JUDr. Ing. Milan Hořejš