



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

253565

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 205/06

(22) Přihlášeno 30 11 81
(21) PV 8834-81
(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 12 80
(PCT/JP80/00297) Japonsko

(40) Zveřejněno 16 04 87

(45) Vydáno 15 09 88

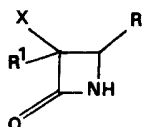
(72) Autor vynálezu KISHIMOTO SHOJI, HYOGO, SENDAI MICHİYUKI, OSAKA, TOMIMOTO MITSUMI,
HYOGO, OCHIAI MICHIIHIKO, OSAKA, MATSUO TAISUKE, OSAKA (Japonsko)
(73) Majitel patentu TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. OSAKA (Japonsko)

(54) Způsob přípravy 1-sulfo-2-oxoazetidinu

Připravuje se 1-sulfo-2-oxoazetidinu
obecného vzorce



sulfonací sloučeniny obecného vzorce

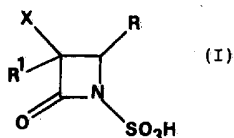


Připravená sloučenina má vynikající
antimikrobiální účinnost a schopnost
inhibice beta-laktamázy.

Vynález se týká nových 1-sulfo-2-oxoazetidinových derivátů, které mají vynikající antimikrobiální účinnost a schopnost inhibice beta-laktamázy a způsobu jejich přípravy.

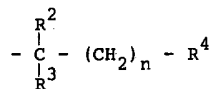
Podle známého stavu techniky byly syntetizovány a popsány různé 2-oxoazetidinové deriváty, viz například Tetrahedron 34, 1731 až 1767 (1978), Chemical Reviews 76, 113 až 346 (1976), Synthesis 1973, 327 až 346. Není však známo, že by některý z těchto popsanych 2-oxoazetidinů měl v poloze 1 sulfoskupinu a v poloze 4 substituent.

Vynález se týká způsobu přípravy nových 1-sulfo-2-oxoazetidinových derivátů obecného vzorce I



kde znamená

R skupinu obecného vzorce



kde znamená

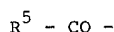
n celé číslo 0 až 3,

R^2 a R^3 které jsou stejné nebo různé, atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu popřípadě substituovanou, popřípadě substituovanou arylovou nebo aralkylovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu nebo acylovou skupinu, nebo spolu dohromady znamenají oxoskupinu,

R^4 atom vodíku, alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu, popřípadě substituovanou aryloxy skupinu, aralkyloxy skupinu s popřípadě substituovaným alkylovým podílem, acyloxy skupinu, karbamoyloxy skupinu, hydroxysulfonyloxy skupinu, alkylsulfonyloxy skupinu, arylsulfonyloxy skupinu s popřípadě substituovaným arylovým podílem, sulfooxy skupinu, nitro skupinu, aminoskupinu, azidoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylalkyloxy skupinu, aminokarbonylovou skupinu, alkylthio-karbonylovou skupinu, acylovou skupinu, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu, aminoalkylthioskupinu, acylaminoalkylthioskupinu, aralkylthioskupinu s popřípadě substituovaným alkylovým podílem, arylthioskupinu s popřípadě substituovaným arylovým podílem, popřípadě substituovanou heterocyklickou thioskupinu nebo popřípadě substituovanou kvarterní amoniou skupinu, nebo znamená cykloalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu, arylovou nebo heterocyklickou skupinu, které jsou popřípadě substituovány jedním nebo několika substituenty, přičemž substituenty popřípadě substituovaných alkenylových a alkinylových skupin jsou voleny ze souboru zahrnujícího popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu, popřípadě substituovanou cykloalkenylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu, alkoxykarbonylovou

skupinu, acylovou skupinu, oxoskupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu, aryloxy skupinu s popřípadě substituovaným arylovým podílem, alkyloxy skupinu, karbamoxy skupinu, hydroxysulfonyloxy skupinu, alkylsulfonyloxy skupinu, arylsulfonyloxy skupinu s popřípadě substituovaným arylovým podílem, nitroskupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, aminokarboxylovou skupinu, alkylthiokarboxylovou skupinu, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu, aminoalkylthioskupinu, acylaminoalkylthioskupinu, aralkylthioskupinu s popřípadě substituovaným alkylovým podílem, arylthioskupinu s popřípadě substituovaným arylovým podílem, heterocyklickou thioskupinu s popřípadě substituovaným heterocyklickým podílem a popřípadě substituovanou kvarterní amoniou skupinu, přičemž shora uvedené popřípadě substituované skupiny obsahují alespoň jeden substituent stejný nebo různý a případné substituenty substituované cykloalkylové skupiny, cykloalkenylové skupiny, arylové skupiny, aralkylové skupiny, heterocyklické skupiny a kvarterní amoniové skupiny jsou voleny ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu, alkoxy skupinu, alkenylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, aralkylthioskupinu, alkylsulfonylovou skupinu, arylsulfonylovou skupinu, aralkylsulfonylovou skupinu, trihalogenalkylovou skupinu, hydroxy skupinu, oxoskupinu, thiooxoskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, karboxylovou skupinu, acylovou skupinu, acyloxy skupinu, acylaminoskupinu, hydroxyalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu, monoalkylaminoalkylovou skupinu a dialkylaminoalkylovou skupinu, přičemž shora uvedená aminoskupina, karboxylová skupina a hydroxylová skupina mohou být chráněny, přičemž vždy shora uvedená alkylová skupina a alkoxy skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina a alkenylová skupina 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová a cykloalkenylová skupina 3 až 8 atomů uhlíku, aminoskupina může být substituována acylovou skupinou, alkylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou, aralkylovou skupinou s popřípadě substituovaným alkylovým podílem, popřípadě substituovanou arylovou skupinou, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinou, sulfoskupinou, alkylsulfonylovou skupinou, aralkylsulfonylovou skupinou s popřípadě substituovaným alkylovým podílem, arylsulfonylovou skupinou s popřípadě substituovaným arylovým podílem, alkoxykarboxylovou skupinou, aralkyloxykarboxylovou skupinou s popřípadě substituovaným alkylovým podílem, aryloxykarboxylovou skupinou s popřípadě substituovaným arylovým podílem a aminokarboxylovou skupinou, přičemž případné substituenty jsou shora vymezeny, aralkylovou skupinou se vždy rozumí skupina benzylová, fenethyllová, fenylpropylová nebo naftylmethyllová, arylovou skupinou se rozumí skupina fenyllová, alfa-naftyllová, beta-naftyllová, bifenylová nebo antrylová skupina, heterocyklickou skupinou se rozumí pětičlenný až osmičlenný heterocyklický zbytek s jedním až čtyřmi heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku včetně N-oxidu, kyslíku a síry, acylovou skupinou se rozumí vždy formylová skupina, alkylkarboxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, benzoylová skupina substituovaná popřípadě hydroxylovou skupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkylkarboxylová skupina se 7 až 9 atomy uhlíku substituovaná popřípadě hydroxylovou skupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo pětičlenná heterocyklická karboxylová skupina nebo acetyllová skupina obsahující alespoň jeden atom kyslíku, dusíku a síry, substituovaná popřípadě aminoskupinou,

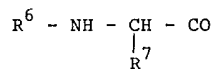
aminoskupinu nebo acylovanou aminoskupinu, přičemž acylový podíl má obecný vzorec



kde znamená

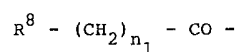
R^5 alkylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

nebo obecný vzorec



kde znamená

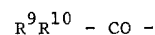
R^6 atom vodíku, skupinu glycylovou, alanylovou, valylovou, leucylovou, isoleucylovou, serylovou, threonylovou, cysteinylovou, cystylovou, methionylovou, alfa-aspartylovou nebo beta-aspartylovou, alfa-glutamylovou nebo gama-glutamylovou, lisylovou, arginylovou, fenylalanylovou, fenylglycylovou, tyrosylovou, histidylovou, tryptofanylovou nebo propylovou skupinu, nebo chránicí skupinu aminoskupiny nebo skupinu obecného vzorce



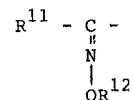
kde znamená R^8 popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a
 n_1 celé číslo 0 až 2,

R^7 alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou fenyllovou skupinu, heterocyklickou karbonylaminoskupinu s popřípadě substituovaným heterocyklickým podílem nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

nebo má acylový podíl obecný vzorec



kde znamená R^9 skupinu obecného vzorce



kde znamená

R^{11} popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou nebo fenyllovou skupinu a

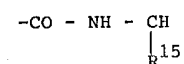
R^{12} atom vodíku, alkylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce
 $-R^{13} - R^{14}$

kde znamená

R^{13} alkylénovou skupinu nebo alkenylovou skupinu a

R^{14} popřípadě substituovanou fenyllovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo její alkylester nebo monoalkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu

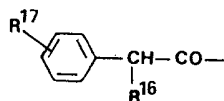
R^{10} přímou vazbu nebo skupinu obecného vzorce



kde znamená

R^{15} alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou thiazolylovou skupinu,

nebo má acylový podíl obecný vzorec

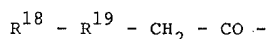


kde znamená

R^{16} hydroxyskupinu, hydroxysulfonyloxyskupinu, karboxyskupinu, popřípadě substituovanou ureidoskupinu, popřípadě substituovanou sulfamoylovou skupinu, sulfo- skupinu, popřípadě substituovanou fenoxycarbonylovou skupinu nebo formyloxy- skupinu a

R^{17} atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxyskupinu, atom halogenu, nitroskupinu nebo hydroxyskupinu,

nebo má acylový podíl obecný vzorec



kde znamená

R^{18} kyanoskupinu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkenylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a

R^{19} přímou vazbu nebo atom síry, přičemž

v případě významů symbolů R^5 až R^{19} se heterocyklickou skupinou vždy míní pětičlenný až osmičlenný heterocyklický kruh, mající 1 až 4 heteroatomy volené ze souboru zahrnujícího atom dusíku (včetně N-oxidu), kyslíku a síry, pyrido-[2,3-d]pyrimidylová skupina, benzopyranylová skupina, 1,6-naftyridylová skupina, 1,7-naftyridylová skupina, 2,7-naftyridylová skupina, 2,6-naftyridylová skupina, chinolylová skupina nebo thieno-[2,3,6]pyridylová skupina,

popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinou, fenylovou skupinou, thiazolylovou, fenoxycarbonylovou a fenoxyskupinou se vždy míní skupiny substituované jednou až dvěma skupinami volenými ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu, alkoxyskupinu, alkenylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, aralkylthioskupinu, alkylsulfonylovou skupinu, arylsulfonylovou skupinu, aralkylsulfonylovou skupinu, trihalogenalkylovou skupinu, hydroxyskupinu, oxoskupinu, thioxoskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, karboxyskupinu, acylovou skupinu, acyloxyskupinu, acylaminoskupinu, hydroxyalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu a monoalkylaminoalkylovou nebo dialkylaminoalkylovou skupinu, přičemž acylová skupina má shora uvedený význam, alkylový podíl a alkoxy podíl má vždy 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina má vždy 2 až 6 atomů uhlíku a aralkylový a arylový podíl mají shora uvedený význam,

v případě substituované alkylové skupiny jsou substituenty voleny ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu a trifluormethylovou skupinu,

v případě substituované ureidoskupiny jsou substituenty voleny ze souboru zahrnujícího

sulfoskupinu ve formě kationtu, karbamoylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, amidinoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

popřípadě substituovaná sulfamoylová skupina má jako substituenty alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aminoskupinu,

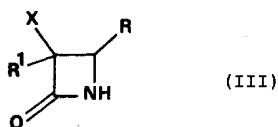
aminoskupina, karboxylová skupina a/nebo hydroxylová skupina mohou být chráněny,

aminoskupina může být substituována stejně jako je shora uvedeno v případě symbolu R, nebo

R^1 znamená aminoskupinu chráněnou ftaloylovou skupinou, p-nitrobenzoylovou skupinou, p-terc.-butylbenzoylovou skupinou, p-terc.-butylbenzensulfonylovou skupinou, dále skupinou benzensulfonylovou, toluensulfonylovou, formylovou, monochloracetylovou, dichloracetylovou, trichloracetylovou, methansulfonylovou, ethansulfonylovou, trifluoracetylovou, maleylovou, sukcinyllovou, methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou, terc.-butoxykarbonylovou, isopropoxykarbonylovou, 2-kyanethoxykarbonylovou, beta,beta,beta-trichlorethoxykarbonylovou, beta-trimethylsilylethoxykarbonylovou, beta-methylsulfonylethoxykarbonylovou, benzyloxykarbonylovou, p-nitrobenzyloxykarbonylovou, p-methoxybenzyloxykarbonylovou, di-fenylmethyloxykarbonylovou, methoxymethyloxykarbonylovou, acetyl-methyloxykarbonylovou, isobornyloxykarbonylovou, fenylloxykarbonylovou, tritylovou, 2-nitrofenylthioskupinu, skupinou benzylidenovou, 4-nitrobenzylidenovou, trialkylsilylovou, benzylovou, p-nitrobenzylovou nebo protonem, přičemž alkylový podíl, cykloalkylový podíl, cykloalkenylový podíl, aralkylový podíl a arylový podíl mají vždy význam uvedený v případě symbolu R,

X atom vodíku nebo methoxyskupinu,

nebo jejich solí nebo jejich esterů, který je vyznačený tím, že se sulfonuje sloučenina obecného vzorce III



kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, nebo její sůl nebo její ester a popřípadě se odštěpí chránicí skupina.

Ve shora uvedených vzorcích I a III symbol R znamená organickou skupinu napojenou na 2-oxoazetidínové jádro v poloze 4 atomem uhlíku shora uvedené organické skupiny, to je skupiny, která je odvozena od organické sloučeniny odtržením jednoho atomu vodíku od příslušného atomu uhlíku.

Mezi takové organické skupiny patří například alkylová, cykloalkylová, alkenylová, alkyenylová, cykloalkenylová, arylová, heterocyklická a podobné skupiny, které popřípadě mohou být substituovány jedním nebo více substituenty.

Jakákoliv skupina, která popřípadě může být substituována, je dále v této přihlášce označována křížkem "+" jako horní index. Například alkylová skupina, která popřípadě může být substituována, bude označována "alkylová⁺ skupina".

V takových případech není počet substituentů omezen pouze na jediný substituent. Některé substituované skupiny mohou mít dva či více substituentů a to buď stejných nebo různých. Alkylová skupina znamená s výhodou nižší alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým

nebo větveným řetězcem, jako je například methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová, terc.butylová, pentylová, isopentylová, hexylová, isohexylová a podobné skupiny.

Cykloalkylová skupina s výhodou znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, například cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, adamantylovou skupinu atd.

Alkenylová skupina znamená s výhodou nižší alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a přímým nebo větveným řetězcem, jako je například vinylová, allylová, isopropenylová, 2-methallylová, 2-butenylová, 3-butenylová nebo podobná skupina.

Alkinylová skupina znamená s výhodou nižší alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo větveným řetězcem, jako je například ethinylová, 1-propinylová, 2-propinylová nebo podobné skupiny.

Mezi cykloalkenylové skupiny patří například cykloalkenylové skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, jako je například 1-cyklopropenylová, 1-cyklobutenylová, 1-cyklopentenyllová, 2-cyklopentenyllová, 3-cyklopentenyllová, 1-cyklohexenylová, 2-cyklohexenylová, 3-cyklohexenylová, 1-cykloheptenylová, 1,4-cyklohexadienylová skupina atd.

Výhodnou cykloalkenylovou skupinou je cykloalkenylová skupina se 4 až 6 atomy uhlíku. Mezi arylové skupiny patří například fenylová, alfa-naftylová, beta-naftylová, bifenyllová, anthrylová a podobné skupiny.

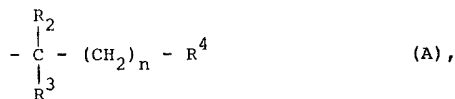
Z těchto skupin je obvykle výhodnou skupina fenylová a naftylová. Mezi heterocyklické skupiny patří například pětičlenné až osmičlenné heterocyklické kruhy s jedním až několika heteroatomy, jako je například atom dusíku (včetně N-oxidu), atom kyslíku a atom síry.

Patří sem také odpovídající kondenzované kruhy, které mají na atomu uhlíku dostupné vazebné místo. Mezi příklady takové heterocyklické skupiny, která je obvykle výhodná, patří 2- nebo 3-propylová, 2- nebo 3-furylová, 2- nebo 3-thienylová, 2- nebo 3-pyrrolidinylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová, N-oxido-2-, N-oxido-2-, N-oxido-4-pyridylová, 2-, 3- nebo 4-piperidinylová, 2-, 3- nebo 4-pyranylová, 2-, 3- nebo 4-thiopyranylová, pyrazinylová, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylová, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylová, 2-, 4- nebo 5-imidazolylová, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylová, 3- nebo 4-pyridazinylová, N-oxido-3- nebo N-oxido-4-pyridazinylová, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová, N-oxido-2-, N-oxido-4- nebo N-oxido-5-pyrimidinylová, piperazinylová, 4- nebo 5-(1,2,3-thiadiazolylová, 3- nebo 5-(1,2,4-thiadiazolylová, 1,3,4-thiadiazolylová, 1,2,5-thiadiazolylová, 4- nebo 5-(1,2,3-oxadiazolylová, 3- nebo 5-(1,2,4-oxadiazolylová, 1,3,4-oxadiazolylová, 1,2,5-oxadiazolylová, 1,2,3- nebo 1,2,4-triazolylová, 1H- nebo 2H-tetrazolylová, pyrido 2,3-d pyrimidylová, benzopyranylová, 1,8-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 2,7- nebo 2,6-nafthyridylová, chinolylová, thieno 2,3-b pyridylová a podobné skupiny.

Výhodnými skupinami mimo jiné jsou pětičlenné nebo šestičlenné heterocyklické kruhy s jedním až čtyřmi heteroatomy, jimiž mohou být atom dusíku nebo atom síry, jako je například thienylová, thiazolylová, thiadiazolylová, triazolylová, tetrazolylová nebo podobné skupiny.

Z těchto skupin může být alkylová, alkenylová a alkinylová skupina substituována jedním až třemi substituenty, jako je například cykloalkylová⁺, cykloalkenylová⁺, arylová⁺, heterocyklická⁺, alkoxykarbonylová a acylová skupina, oxoskupina, atom halogenu, kyanoskupina, hydroxylová a alkoxylová skupina, aryl⁺-oxyskupina, acyloxyskupina, karbamoyloxyskupina, hydroxysulfonyloxyskupina, alkylsulfonyloxyskupina a aryl⁺-sulfonyloxyskupina, nitroskupina, aminoskupina, karboxyskupina, aminokarbonylová a alkylthiokarbonylová skupina, merkaptoskupina, alkylthioskupina, aminoalkylthioskupina, acylaminoalkylthioskupina, aralkyl⁺-thioskupina, aryl⁺-thioskupina, heterocyklo⁺-thioskupina, kvartérní amoniová nebo podobná skupina.

Mezi substituované alkylové skupiny patří například skupina obecného vzorce A



v němž

n znamená číslo 0 až 3,

R^2 a R^3 mohou nezávisle na sobě znamenat atom vodíku, alkylovou, cykloalkylovou⁺, aralkylovou⁺, arylovou⁺, heterocyklickou⁺, alkoxykarbonylovou nebo acylovou skupinu nebo

R^2 a R^3 spolu dohromady znamenají oxoskupinu a

R^4 znamená atom vodíku, alkylovou, cykloalkylovou⁺, arylovou⁺, heterocyklickou⁺ skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu, aryl⁺-oxyskupinu, aralkyl⁺-oxyskupinu, acyloxykupinu, karbamoyloxyskupinu, hydroxysulfonyloxyskupinu, alkylsulfonyloxyskupinu, aryl⁺-sulfonyloxyskupinu, sulfoxyskupinu, nitroskupinu, aminovou a azidovou skupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkoxykarbonyloxyskupinu, aminokarbonylovou, alkylthiokarbonylovou a acylovou skupinu, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu, aminoalkylthioskupinu, acylaminoalkylthioskupinu, aralkyl⁺-thioskupinu, aryl⁺-thioskupinu, heterocyklo⁺-thioskupinu nebo kvartérní amoniovou skupinu.

V substituentu na alkylové, alkenylové a alkinylové skupině a skupině obecného vzorce R^2 , R^3 nebo R^4 alkoxylová skupina s výhodou znamená nižší alkoxylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je například methoxylová, ethoxylová, propoxylová, isopropoxylová, butoxylová, isobutoxylová, sek.butoxylová, terc.butoxylová, pentyloxylová, isopentyloxylová, hexyloxylová, isohexyloxylová nebo podobné skupiny.

Mezi aralkylové skupiny patří například benzylová, fenethylová, fenylpropylová, naftyl-methylová skupina atd. Mezi atomy halogenu patří atom fluoru, chloru, bromu a jodu. Mezi kvartérní amoniové skupiny patří například skupina obecného vzorce



v němž W znamená atom vodíku, alkylovou, karbamoylovou a karboxylovou skupinu, sulfoskupinu nebo alkoxylovou skupinu, která může být odvozena od pyridinových derivátů, jako je například pyridin, karbamoylovou skupinou substituovaný pyridin (např. nikotinamid, isonikotinamid atd.), karboxylovou skupinou substituovaný pyridin (např. nikotinová kyselina, isonikotinová kyselina atd.), sulfoskupinou substituovaný pyridin (např. pyridin-sulfonová kyselina atd.), chinolinium atd.

Tyto kvartérní amoniové skupiny mohou vytvářet vnitřní soli se sulfoskupinou v poloze 1- nebo 2- oxoazetidinového jádra. Mezi acylové skupiny patří například formylová, alkyl-karbonylová, ary.⁺-karbonylová, aralkyl⁺-karbonylová, heterocyklo⁺-acetylová skupina atd. a také acylové skupiny shora uvedené u R^1 .

Z těchto skupin je například výhodná alkylkarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. acetylová, propionylová, butyrylová, isobutyrylová, pentanoylová, hexanoylová skupina atd.), benzoylelová skupina, která může být substituována (např. benzoylelová, 4-hydroxybenzoylelová, 4-methoxybenzoylelová skupina atd.), aralkylkarbonylová skupina se 7 až 9 atomy uhlíku, která může být substituována (např. fenylacetylová, 4-hydroxyfenylacetylová, 4-methoxyfenyl-acetylová skupina atd.), pětičlenná heterocyklo-karbonylová nebo--acetylová skupina s alespoň

jedním atomem kyslíku, dusíku a/nebo síry, která může být substituována (např. 2-thienyl-karbonylová, 2-furylkarbonylová, 2-, 4- nebo 5-thiazolylacetylová, 2- nebo 3-thienylacetylová, 2-nebo 3-furylacetylová, 2-amino-4- nebo 2-amino-5-thiazolylacetylová skupina atd.).

Alkylová skupina v alkylsulfonyloxyskupině, alkylthiokarbonylové skupině, alkylthioskupině, aminoalkylthioskupině, acylaminoalkylthioskupině a alkoxykarbonylalkyloxyskupině, alkoxylová skupina v alkoxykarbonylové skupině a alkoxykarbonylalkyloxyskupině a acylová skupina v acyloxyskupině a acylaminoalkylthioskupině znamenají jak shora uvedeno.

Mezi substituenty, které mohou být přítomny v cykloalkylové, cykloalkenylové, aralkylové, arylové, heterocyklické a kvartérní amoniové skupině patří například alkylová, alkoxylová, alkenylová, arylová a aralkylová skupina, merkaptoskupina, alkylthioskupina, arylthioskupina, aralkylthioskupina, alkylsulfonylová, arylsulfonylová, aralkylsulfonylová, trihalogenalkylová a hydroxylová skupina, oxoskupina, thioxoskupina, atom halogenu, nitroskupina, aminová skupina, kyanová, karbamoylová, karboxylová a acylová skupina, acyloxyskupina, acylaminová, hydroxyalkylová, karboxyalkylová, halogenalkylová, mono- nebo dialkylaminoalkylová a podobné skupiny (kde alkylová, alkoxylová, alkenylová, arylová, aralkylová a acylová skupina a atom halogenu znamenají jak shora uvedeno).

Jestliže organická skupina R, která je na azetidinový kruh napojena atomem uhlíku, obsahuje aminoskupinu, může být shora uvedená aminová skupina substituována nebo chráněna; jestliže obsahuje některou karboxylovou a hydroxylovou skupinu, může být taková skupina rovněž chráněna.

Mezi případné substituenty aminové skupiny patří acylová skupina shora uvedená u R^1 a dále také alkylová, alkoxylová, hydroxyalkylová, aralkylová⁺, arylová⁺, heterocyklická⁺, sulfo-, alkylsulfonylová, aralkylová⁺, aralkyl⁺-sulfonylová, aryl⁺-sulfonylová, alkoxykarbonylová, aralkyl⁺-oxykarbonylová, aryl⁺-oxykarbonylová a podobné skupiny (příčemž alkylová, alkoxylová, aralkylová⁺, arylová⁺ a heterocyklická⁺ skupině znamenají jak shora uvedeno).

Popřípadě může aminová skupina spolu s takovým substituentem vytvářet cyklickou aminovou skupinu, jako je například pyrrolidinová, piperidinová, morfolinová, piperazinová nebo podobné skupiny.

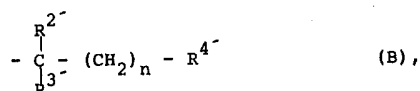
Mezi chránicí skupiny aminové skupiny patří například ty skupiny, které jsou níže uvedeny u R^1 jako "chránicí skupiny aminové skupiny". Chránicí skupinou karboxylové skupiny může být jakákoliv chránicí skupina karboxylové skupiny konvenčně používaná v oblasti beta-laktamů a v další organické chemii, jako je například zbytek esteru (např. methylová, ethylová, propylová, isopropylová, terc.butylová, terc.amylová, benzylová, p-nitrobenzylová, p-methoxy-benzylová, benzhydrylová, fenylacylová, fenylová, p-nitrofenylová, methoxymethylová, ethoxymethylová, benzyloxymethylová, acetoxymethylová, pivaloyloxymethylová, beta-methylsulfonylethylová, beta-trimethylsilylethylová, methylthiomethylová, tritylová, beta,beta,beta-trichlorethylová, beta-jodethylová, trimethylsilylová, dimethylsilylová, acetylmethylová, p-nitrobenzoylmethylová, p-mesybenzoylmethylová, ftalimidomethylová, propionyloxymethylová, 1,1-dimethylpropylová, 3-methyl-3-butenylová, sukcinimidomethylová, 3,5-di-terc.butyl-4-hydroxybenzylová, mesylmethylová, benzensulfonylmethylová, fenylthiomethylová, dimethylaminoethylová, pyridin-1-oxido-2-methylová, methylsulfinylmethylová, bis(p-methoxyfenyl)methylová, 2-kyano-1,1-dimethylethylová skupina atd.), silylová a podobné skupiny.

Chránicí skupinou hydroxylové skupiny může být jakákoliv chránicí skupina hydroxylové skupiny, která je kovenčně používaná v oblasti beta-laktamů a v další organické chemii, jako jsou například esterové zbytky, např. acetylová, chloracetylová skupina atd., esterifikované karboxylové skupiny, např. beta,beta,beta-trichlorethoxykarbonylová, beta-trimethylsilylethoxykarbonylová skupina atd., etherové zbytky, např. terc.butylová, benzylová, p-nitrobenzylová, tritylová, methylthiomethylová, beta-methoxyethoxymethylová skupina atd., silyl-etherové zbytky, např. trimethylsilylová, terc.butyldimethylsilylová skupina atd., acetalové

zbytky, např. 2-tetrahydropyranylová, 4-methoxy-4-tetrahydropyranylová skupina atd. a podobné skupiny. Výběr shora uvedené chránicí skupiny hydroxylové skupiny nemá v tomto vynálezu rozhodující význam, stejně jako výběr shora uvedených chránicích skupin aminové a karboxylové skupiny.

Výhodnými příklady organických skupin R jsou skupiny obecného vzorce A s tím, že jestliže jak R^2 tak i R^3 znamenají atom vodíku, pak R^4 neznámá atom vodíku ani alkylovou skupinu zvláště s přímým řetězcem anebo jestliže jedna ze skupin R^2 nebo R^3 znamená atom vodíku, druhá znamená alkylovou skupinu zvláště s přímým řetězcem a n znamená číslo nula, pak R^4 neznámá atom vodíku.

Ze skupin obecného vzorce A se obvykle používá skupina obecného vzorce B



v němž

n znamená jak shora uvedeno,

R^2 a R^3 nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo R^2 a R^3 spolu dohromady znamenají oxoskupinu a

R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou⁺ skupinu, atom halogenu, kyanovou skupinu, hydroxylovou a alkoxylovou skupinu, aralkyl⁺-oxyskupinu, acyloxyskupinu, karbamoyloxyskupinu, alkylsulfonyloxyskupinu, sulfo-oxyskupinu, aminovou, azidovou, karboxylovou a alkoxykarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylalkyloxyskupinu, alkylthioskupinu, heterocyklo⁺-thioskupinu nebo kvartérní amoniou⁺ skupinu.

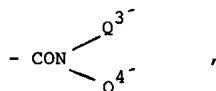
Z těchto skupin aminová skupina je popřípadě substituována nebo chráněna a karboxylová skupina je popřípadě chráněna s tím, jak je shora uvedeno u R^2 , R^3 a R^4 .

Ze skupin obecných vzorců A a B jsou výhodnější

1. ty skupiny obecného vzorce A a B, v nichž R^2 a R^3 , respektive R^2 a R^3 spolu dohromady znamenají oxoskupinu a R^4 , respektive R^4 znamená aminovou skupinu, která může být substituována nebo chráněna, tj. skupinu obecného vzorce C



v němž Q^3 a Q^4 mohou nezávisle na sobě znamenat atom vodíku, alkylovou⁺, alkoxylovou, aralkylovou⁺, arylovou⁺ a heterocyklickou⁺ skupinu, sulfoskupinu, aralkyl⁺-sulfonylovou, alkylsulfonylovou, aminovou, aryl⁺-sulfonylovou, alkoxykarbonylovou, aralkyl⁺-oxykarbonylovou a aryl⁺-oxykarbonylovou skupinu, acylovou skupinu nebo chránicí skupinu níže uvedenou u symbolu R^1 , s výhodou skupinu obecného vzorce



v němž Q^{3-} a Q^{4-} mohou nezávisle na sobě znamenat atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, kde alkylová skupina je skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylovou skupinu, která může být substituována atomem halogenu, sulfoskupinu, fenylovou skupinu, benzoylovou skupinu, karbamoylo-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)ovou skupinu, p-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu nebo beta-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfonyl-alkoxy(s 1 až

6 atomy uhlíku)karbonylovou skupinu a zvláště karbamoylovou skupinu, mono- nebo di-alkyl-(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylovou skupinu, fenyلكarbamoylovou skupinu, sulfokarbamoylovou skupinu, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylovou skupinu, karboxy-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylovou skupinu atd.,

2. ty skupiny obecného vzorce A a B, v nichž R^2 a R^3 , respektive R^{2-} a R^{3-} spolu dohromady znamenají oxoskupinu a R^4 , respektive R^{4-} znamená hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, aryl⁺-oxyskupinu, aralkyl⁺-oxyskupinu nebo alkoxykarbonylalkyloxyskupinu, tj. skupinu obecného vzorce D

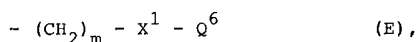


v němž Q^5 znamená hydroxylovou skupinu, která může být chráněna, alkoxylovou skupinu, aryloxyskupinu, která může být substituována, aralkyloxyskupinu, která může být substituována nebo alkoxykarbonylalkyloxyskupinu, s výhodou skupinu obecného vzorce



v němž Q^{5-} znamená alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, p-nitrobenzyloxykarbonylovou nebo alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonyl-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)oxyskupinu,

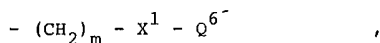
3. ty skupiny obecného vzorce A a B, v nichž R^2 , R^3 , R^{2-} a R^{3-} znamenají atomy vodíku, například skupinu obecného vzorce E



v němž m znamená číslo 1 až 4,

X^1 znamená skupinu -NH-, -S-, -O- nebo vazbu a

Q^6 znamená atom vodíku, karbamoylovou skupinu, acylovou skupinu, která může být substituována, alkylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, která může být substituována, nebo karboxylovou skupinu, která může být chráněna, s výhodou skupinu obecného vzorce



v němž m a X^1 znamenají jak shora uvedeno a

Q^{6-} znamená alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylovou skupinu, která může být substituována atomem halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, 5- nebo 6člennou heterocyklickou skupinu, která obsahuje atom dusíku (např. pyrrolylovou, thiazolylovou, thiadiazolylovou, diazolylovou, oxazolylovou, oxadiazolylovou, triazolylovou a tetrazolylovou skupinu atd.), která může být substituována alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo 5člennou nebo 6člennou heterocyklo-thioacetylovou skupinu obsahující atom dusíku, jejíž heterocyklický kruh může být substituován alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku.

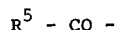
Mezi konkrétní příklady skupiny obecného vzorce C patří karbamoylová, N-methylkarbamoylová, N-ethylkarbamoylová, N-propylkarbamoylová, N-isopropylkarbamoylová, N-butyلكarbamoylová, N,N-dimethylkarbamoylová, N,N-diethylkarbamoylová, N-sulfokarbamoylová, N-methoxykarbamoylová, N-ethoxykarbamoylová, N-propoxykarbamoylová, N-isopropoxykarbamoylová, N-hydroxykarbamoylová, N-aminokarbamoylová, [1-(L)-benzyloxykarbonylethyl]aminokarbonylová, [1-(L)-karboxyethyl]aminokarbonylová, N-fenylkarbamoylová, N,N-difenylkarbamoylová, N-(p-chlorfenyl)karbamoylová, N-benzylkarbamoylová, N,N-dibenzylkarbamoylová, N-hydroxymethylkarbamoylová, N-hydroxyethylkarbamoylová, N-chlormethylkarbamoylová, N-acetylkarbamoylová, N-propionylkarbamoylová, N-karboxykarbamoylová, N-methoxykarbonylkarbamoylová, N-ethoxykarbonylkarbamoylová, N-fenoxykarbonylkarbamoylová a podobné skupiny.

Mezi konkrétní příklady skupiny obecného vzorce D patří karboxylová, methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová, butyloxykarbonylová, isobutyloxykarbonylová, sek.butyloxykarbonylová, pentoxykarbonylová, benzyloxykarbonylová, fenethyl-oxykarbonylová, methoxykarbonylmethyloxykarbonylová, ethoxykarbonylmethyloxykarbonylová, fenyloxykarbonylová, p-chlorfenyloxykarbonylová, hydroxymethyloxykarbonylová, sulfomethyloxykarbonylová a podobné skupiny.

Mezi konkrétní příklady skupiny obecného vzorce E patří acylaminoalkylová (např. acetylaminomethylová, propionylaminomethylová, butyrylaminomethylová, isobutyrylaminomethylová, acetylaminooethylová, propionylaminooethylová, acetylaminopropylová, acetylaminobutylová, benzoylaminomethylová, benzoylaminooethylová, benzoylaminopropylová, formylaminomethylová, fenylacetylaminomethylová, 4-hydroxyfenylacetylaminomethylová, 2-thienylkarbonylaminomethylová, 2-furylkarbonylaminomethylová, thienylacetylaminomethylová, 2-amino-4-thiazolylacetylaminomethylová skupina atd.), karbamoylaminoalkylová skupina (např. karbamoylaminomethylová, karbamoylaminooethylová, karbamoylaminopropylová skupina atd.), acyloxyalkylová skupina (např. acetoxy-methylová, propionyloxy-methylová, isopropionyloxy-methylová, acetoxyethylová, 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetoxy-methylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetoxy-methylová, 2-thienylacetoxy-methylová, 2-furylacetoxy-methylová, thiazolylacetoxy-methylová, 2-amino-4-thiazolylacetoxy-methylová, benzoyloxy-methylová, benzyloxyethylová, 4-hydroxybenzyloxy-methylová, 4-methoxybenzyloxy-methylová, monochloracetoxy-methylová, trichlorethoxykarbonyloxy-methylová, acetacetoxy-methylová, (1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetoxy-methylová, (1-N,N-dimethylaminoethyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetoxy-methylová, (1-karboxymethyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetoxy-methylová, (2-methylthiadiazol-5-yl)thioacetoxy-methylová, (2-methyloxadiazol-5-yl)thioacetoxy-methylová, (1-methyl-1H-triazol-5-yl)thioacetoxy-methylová skupina atd.), karbamoyloxyalkylová skupina (např. karbamoyloxy-methylová, karbamoyloxyethylová, karbamoyloxypropylová, karbamoyloxyisopropylová skupina atd.), heterocyklo-thioalkylová skupina např. thienylthiomethylová, thienylthioethylová, thienylthiopropylová, furylthiomethylová, furylthioethylová, thiazolylthiomethylová, thiazolylthioethylová, 2-aminothiazolylthiomethylová, 2-aminothiazolylthioethylová, 2-aminothiazolylthioisopropylová, (2-methylthiadiazol-5-yl)thiomethylová, (2-methyloxadiazol-5-yl)thiomethylová, (1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethylová, (1,N,N-dimethylaminoethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethylová, (1-karboxymethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethylová, (1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioethylová, (1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiopropylová skupina atd., alkylthioalkylová skupina (např. methylthiomethylová, methylthioethylová, methylthiopropylová, methylthioisopropylová, ethylthiomethylová, ethylthioethylová, propylthiomethylová, propylthioethylová, isopropylthiomethylová, butylthiomethylová, isobutylthiomethylová, sek.butyl-thiomethylová skupina atd.), karboxy-alkylová nebo esterifikovaná karboxy-alkylová skupina (např. karboxymethylová, karboxyethylová, karboxypropylová, karboxyisopropylová, karboxybutylová, karboxyisobutylová, karboxy-sek.butylová, methoxykarbonylmethylová, ethoxykarbonylmethylová, methoxykarbonylethylová, propoxykarbonylmethylová, isopropoxykarbonylmethylová, fenoxycarbonylmethylová, fenoxycarbonylethylová, benzyloxykarbonylmethylová, benzyloxykarbonylethylová, p-hydroxybenzyloxykarbonylmethylová, p-methoxybenzyloxykarbonylmethylová, karboxymethyloxykarbonylmethylová skupina atd.) a podobné skupiny.

R⁻ ve shora uvedených obecných vzorcích I, II a III znamená aminovou skupinu, která popřípadě může být acetylována nebo chráněna. Mezi acylové skupiny acylované aminoskupiny patří kterákoliv konvenční acylová skupina 6- nebo 7-aminových skupin známých penicilinových, respektive cefalosporinových derivátů. Příklady acylové skupiny jsou

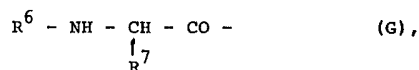
1) skupina obecného vzorce F



(F),

v němž R⁵ znamená nižší alkylovou nebo heterocyklickou⁺ skupinu,

ii) skupina obecného vzorce G



v němž R^6 znamená atom vodíku, zbytek aminokyseliny, chránicí skupinu aminové skupiny nebo skupinu obecného vzorce $\text{R}^8 - (\text{CH}_2)_{n_1} - \text{CO}-$, v němž R^8 znamená heterocyklickou⁺ skupinu a

n_1 znamená číslo 0 až 2, a R^7 znamená nižší alkylovou, fenylovou⁺, heterocyklo⁺-karbonylaminovou nebo heterocyklickou skupinu,

iii) skupina obecného vzorce H



v němž R^9 znamená skupinu obecného vzorce $\text{R}^{11} - \text{C}-$, v němž

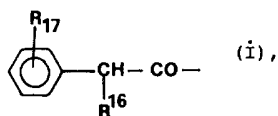


R^{11} znamená alkylovou⁺, heterocyklickou⁺ nebo fenylovou⁺ skupinu a R^{12} znamená atom vodíku, nižší alkylovou a nižší alkenylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-\text{R}^{13} - \text{R}^{14}$, v němž R^{13} znamená nižší alkylenovou nebo nižší alkenylenovou skupinu a R^{14} znamená fenylovou⁺ skupinu, karboxylovou skupinu, ester karboxylové skupiny nebo mono- či di-(nižší alkyl)-aminovou skupinu a

R^{10} znamená vazbu nebo skupinu obecného vzorce $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-$, v němž R^{15} znamená alkylovou, fenylovou⁺, nebo thiazolylovou⁺ skupinu,

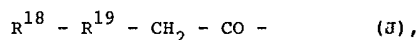


iv) skupina obecného vzorce I



v němž R^{16} znamená hydroxylovou skupinu, hydroxysulfonyloxyskupinu, karboxyskupinu, ureido⁺-skupinu, sulfamoylovou⁺ skupinu, sulfo-skupinu, fenoxý⁺-karbonylovou nebo formyloxylovou skupinu a R^{17} znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxyskupinu, atom halogenu, nitroskupinu nebo hydroxylovou skupinu,

v) skupina obecného vzorce J



v němž R^{18} znamená kyanovou skupinu, fenylovou⁺ skupinu, fenoxý⁺-skupinu, nižší alkylovou⁺ skupinu, alkenylenovou⁺ nebo heterocyklickou⁺ skupinu a R^{19} znamená vazbu nebo skupinu $-\text{S}-$, a podobně.

Alkylová skupina, heterocyklická skupina, alkoxyskupina a atom halogenu v symbolech R^5 až R^{19} znamenají tyto příslušné skupiny shora uvedené u symbolu R. Mezi zbytky aminokyseliny patří například glycylová, alanylová, valylová, leucylová, isoleucylová, serylová, threonylová, cysteinylová, cystylová, methionylová, alfa- nebo beta-asparagylová, alfa- nebo gama-glutamyllová, lisylová, arginylová, fenylalanylová, fenylglycylová, tyrosylová, histidylová, tryptofanylová, prolylová a podobné skupiny.

Mezi chránicí skupiny aminové skupiny patří ty skupiny, které jsou uvedeny níže jako "chránicí skupina aminové skupiny" u R^1 . Alkylenová skupina s výhodou znamená nižší alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku s přímým nebo větveným řetězcem, například methylenovou, ethylenovou, propylenovou, isopropylenovou a podobné skupiny.

Alkenylenová skupina s výhodou znamená nižší alkenylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo větveným řetězcem, jako je například vinylenová, propenylenová nebo podobné skupiny. Mezi estery karboxylové kyseliny patří nižší alkylestery s 1 až 6 atomy uhlíku ve shora uvedeném alkylovém zbytku, jako je například methylester, ethylester, propylester, butylester, isobutylester, terc.butylester atd.

Substituenty na heterocyklické⁺, fenylové⁺, thiazolylové⁺, fenoxý⁺-karbonylové a fenoxý⁺-skupině znamenají ty substituenty na heterocyklické⁺ a arylové⁺ skupině, které jsou shora popsány u symbolu R.

Navíc, substituentem na thiazolylové⁺ skupině může být například acylaminová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku substituovaná alkylovou skupinou, alkoxykupinou, atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, aminovou skupinou nebo pod.

Substituentem na heterocyklické⁺ skupině může být například fenylová skupina substituovaná alkylovou skupinou, alkoxykupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, aminovou skupinou atd. Mezi substituenty na ureido⁺-skupině patří například sulfo-skupina ve formě soli s vhodným kationtem, jako je například sodný nebo draselný kation, karbamoylová skupina, sulfamoylová skupina, amidinová skupina, alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku a podobné skupiny.

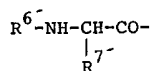
Substituent na sulfamoylové skupině⁺ znamená například nižší alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, amidinovou skupinu a podobné skupiny. Substituent na nižší alkylové⁺ skupině znamená například atom halogenu, hydroxylovou skupinu, kyanovou skupinu, trifluormethylovou a podobné skupiny.

Substituent na alkenylenové⁺ skupině znamená například karboxylovou, kyanovou a podobné skupiny.

Obecný vzorec $R^{11}-\overset{\overset{\text{N}}{\parallel}}{\underset{\underset{\text{OR}^{12}}{\mid}}{\text{C}}}-$ pro R^9 znamená buď syn isomer $R^{11}-\overset{\overset{\text{N}}{\parallel}}{\underset{\underset{\text{O}-R^{12}}{\mid}}{\text{C}}}-$ nebo anti isomer

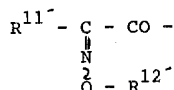
$R^{11}-\overset{\overset{\text{N}}{\parallel}}{\underset{\underset{\text{O}-R^{12}}{\mid}}{\text{C}}}-$ nebo jejich směs.

Výhodnou skupinou ze skupin obecného vzorce G je skupina obecného vzorce



v němž R^{6-} znamená chránicí skupinu aminové skupiny nebo skupinu obecného vzorce $R^8-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{CO}-$, v němž R^8 znamená heterocyklickou⁺ skupinu a n_1 znamená číslo 0 až 2, a R^{7-} znamená fenylovou⁺ nebo heterocyklickou⁺ skupinu.

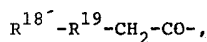
Výhodnou skupinou ze skupin obecného vzorce H je skupina obecného vzorce



v němž

R^{11-} znamená heterocyklickou⁺ nebo fenylovou⁺ skupinu a
 R^{12-} znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-R^{13}-R^{14-}$,
 v němž R^{13} znamená jak shora uvedeno a R^{14-} znamená karboxylovou nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu.

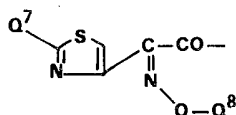
Výhodnou skupinou ze skupin obecného vzorce J je skupina obecného vzorce



v němž

R^{18-} znamená heterocyklickou⁺ skupinu a
 R^{19} znamená jak shora uvedeno, a pod.

Jako acylový zbytek acylované aminové skupiny pro R^1 zvláště z hlediska antibiotické účinnosti je užitečnější skupina obecného vzorce



v němž

Q^7 znamená aminovou nebo chráněnou aminovou skupinu a

Q^8 znamená nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, skupinu obecného vzorce $-CH_2COOQ^9$ nebo $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ CH_3 \end{array} COOQ^9$,

kde $COOQ^9$ znamená volnou nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu.

Mezi příklady shora uvedených acylových skupin obecného vzorce $R^5 - CO -$ patří 3-(2,6-dichlorfenyl)-5-methylisoxazol-4-yl-karboxylová, 4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinokarboxylová a podobné skupiny.

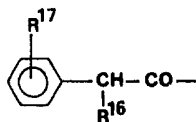
Mezi příklady shora uvedených acylových skupin obecného vzorce $R^6-NH-CH-CO-$ patří

D-alanylová, benzyl-N-karbobenzoxo-gama-D-glutamyl-D-alanylová, D-fenylglycyl-D-alanylová, N-karbobenzoxo-D-alanylová, N-karbobenzoxo-D-fenylglycyl-D-alanylová, D-alanyl-D-fenylglycyl-D-alanylová, gama-D-glutamyl-D-alanylová, 2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazino-karboxamido)-2-fenylacetylová, 2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinokarboxamido)-2-(4-sulfoxyfenyl)acetylová, N-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinokarboxamido)-D-alanylová, N-(4-ethyl-2,3-dithio-1-piperazinokarboxamido)-D-fenylglycyl-D-alanylová, 2,2-bis-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinokarboxamido)acetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinokarboxamido)acetylová, 2-(4-hydroxy-6-methyl-nikotinamido)-2-fenylacetylová, 2-(4-hydroxy-6-methyl-nikotinamido)-2-(4-hydroxyfenyl)acetylová, 2-[5,8-dihydro-2-(3-formyl-1-piperazinyl)-5-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-6-karboxamido]-2-fenylacetylová, 2-(3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-karboxamido)-2-(4-hydroxyfenyl)acetylová, 2-(3-furfuridenamino-2-oxoimidazolidin-1-karboxamid)-2-fenylacetylová, 2-(kumarin-3-karboxamido)-2-fenylacetylová, 2-(4-hydroxy-7-methyl-1,8-naftthyridin-3-karboxamido)-2-fenylacetylová, 2-(4-hydroxy-7-trifluormethylchinolin-3-karboxamido)-2-fenylacetylová, N-[2-(2-amino-4-thiazolyl)acetyl]-D-fenylglycyl-D-alanylová, 2-(6-brom-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxothieno[2,3-b]pyridin-3-karboxamido)-2-fenylacetylová, 2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinokarboxamido)-2-

-thienylacetylová, 2-(4-pentyl-2,3-dioxo-1-piperazinokarboxamido)-2-thienylacetylová, 2-(4-oktyl-2,3-dioxo-1-piperazinokarboxamido)-2-thienylacetylová, 2-(4-cyklohexyl-2,3-dioxo-1-piperazinokarboxamido)-2-thienylacetylová, 2-[4-(2-fenylethyl)-2,3-dioxo-1-piperazinokarboxamido]-2-thienylacetylová, 2-(3-methylsulfonyl+2-oxoimidazolidin-1-karboxamido)-2-fenylacetylová, 2-(3-furfuridenamino-2-oxoimidazolidin-1-karboxamido)-2-(4-hydroxyfenyl)acetylová, 2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinokarboxamido)-2-(4-benzyloxyfenyl)-acetylová, 2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinokarboxamido)-2-(4-methoxyfenyl)acetylová, 2-(8-hydroxy-1,5-naftthyridin-7-karboxamido)-2-fenylacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-formamidoacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-acetamidoacetylová a podobné skupiny.

Mezi příklady shora uvedených acylových skupin obecného vzorce $R^9-R^{10}-CO-$ patří N-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl]-D-alanylová, N-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl]-D-fenylglycylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]acetylová, 2-(2-chlor-acetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-butoxyiminoacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-benzyloxyiminoacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-allyloxyiminoacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(1-methyl-1-karboxyethyl)oxyimino]acetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(1-methyl-1-methoxykarbonyl)oxyimino]acetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-karboxymethyloxyiminoacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-karboxyvinylloxyiminoacetylová, 2-(2-amino-5-chlor-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetylová, 2-(2-amino-5-brom-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-oxyiminoacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-karboxyethyloxyiminoacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxykarbonylethoxyiminoacetylová, 2-thienyl-2-methoxyiminoacetylová, 2-furyl-2-methoxyiminoacetylová, 2-(1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetylová, 2-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)-2-methoxyiminoacetylová, 2-(1,3,4-thiadiazolyl)-2-methoxyiminoacetylová, 2-(4-hydroxyfenyl)-2-methoxyiminoacetylová, 2-fenyl-2-methoxyiminoacetylová, 2-fenyl-2-oxyiminoacetylová, 2-4-(gamma-D-glutamyl)fenyl-2-oxyiminoacetylová, 2-[4-(3-amino-3-karboxypropoxy)fenyl]-2-oxyiminoacetylová a podobné skupiny.

Mezi příklady shora uvedených acylových skupin obecného vzorce



patří

alfa-sulfofenylacetylová, alfa-hydroxyfenylacetylová, alfa-ureidofenylacetylová, alfa-sulfo-ureidofenylacetylová, alfa-sulfamoylfenylacetylová, alfa-fenoxykarbonylfenylacetylová, alfa-) -tolylloxykarbonyl)fenylacetylová, alfa-formyloxyfenylacetylová a podobné skupiny.

Mezi příklady shora uvedených acylových skupin obecného vzorce $R^{18}-R^{19}-CH_2-CO-$ patří kyanoacetylová, fenylacetylová, fenoxyacetylová, trifluormethylthioacetylová, kyanomethylthioacetylová, 1H-tetrazolyl-1-acetylová, thienylacetylová, 2-(2-amino-4-thiazolyl)acetylová, 4-pyridyl-thioacetylová, 2-thienylethioacetylová, 3,5-dichlor-1,4-dihydro-4-oxopyridin-1-acetylová, beta-karboxyvinylthioacetylová, 2-(2-aminomethylfenyl)acetylová a podobné skupiny.

Aminová, karboxylová a/nebo hydroxylová skupina ve shora uvedených příkladech acylových skupin může být chráněna chránicí skupinou. Chránicími skupinami aminových skupin jsou ty chránicí skupiny, které jsou níže popsány jako "chránicí skupiny aminové skupiny".

Chránicími skupinami karboxylové nebo hydroxylové skupiny jsou ty chránicí skupiny, které jsou shora popsány u symbolu R.

Jako chránicí skupiny aminových skupin u symbolu R^1 , které popřípadě mohou být chráněny, lze vhodně použít kterékoliv chránicí skupiny aminových skupin, které se pro tento účel používají v oblasti beta-laktamů nebo při syntéze peptidů.

Mezi příklady takových chránicích skupin aminových skupin patří například acylové skupiny, jako například ftaloylová, p-nitrobenzoylová, p-terc.butylbenzoylová, p-terc.butylbenzensulfonylová, benzensulfonylová, toluensulfonylová skupina atd., alifatické acylové skupiny, jako je například formylová, acetylová, propionylová, monochloracetylová, dichloracetylová, trichloracetylová, methansulfonylová, ethansulfonylová, trifluoracetylová, meleinylová, sukcinyllová atd., esterifikované karboxylové skupiny, jako je například methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, terc.butoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová, 2-kyanoethoxykarbonylová, beta,beta,beta-trichlorethoxykarbonylová, beta-trimethylsilylethoxykarbonylová, beta-methylsulfonylethoxykarbonylová, benzyloxykarbonylová, p-nitrobenzyloxykarbonylová, p-methoxybenzyloxykarbonylová, difenylmethyloxykarbonylová, methoxymethyloxykarbonylová, acetylmethyloxykarbonylová, isobornyloxykarbonylová, fenyloxykarbonylová skupina atd., neacylové chránicí skupiny aminových skupin, jako je například tritylová, 2-nitrofenylthioskupina, benzylidenová, 4-nitrobenzylidenová, trialkylsilylová, benzylová a p-nitrobenzylová skupina, proton, atd. Výběr chránicí skupiny aminové skupiny není pro tento vynález rozhodující.

Symbol R a/nebo R^1 může ve sloučenině obecného vzorce I podle tohoto vynálezu obsahovat 1-sulfo-skupinu nebo karboxylovou skupinu anebo karboxylové skupiny ve volném stavu. Taková skupina nebo skupiny mohou existovat také jako sůl s netoxickým kationtem, například sodným, draselným atd., bazickou aminokyselinou, například argininem, ornithinem, lysinem, histidinem atd., polyhydroxyalkylaminem, např. N-methylglukosaminem, diethanolaminem, triethanolaminem, trishydroxymethylaminomethanem atd., nebo pod.

Jestliže R a/nebo R^1 obsahuje bazickou skupinu, pak sloučenina obecného vzorce I může existovat jako sůl s organickou kyselinou, například s kyselinou octovou, vinnou, methansulfonovou atd., s anorganickou kyselinou, např. kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou atd., s kyselou aminokyselinou, např. kyselinou asparagovou, glutamovou atd., nebo pod.

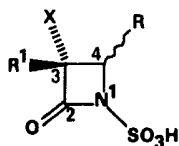
Jestliže R a/nebo R^1 obsahuje karboxylovou skupinu, pak lze sloučeninu obecného vzorce I převést na příslušný biologicky aktivní esterový derivát, který přispívá ke zvýšení koncentrace v krvi a k prodloužení účinnosti in vivo.

Mezi esterové skupiny, které jsou tímto způsobem účinné, patří například alfa-alkoxy-alfa-substituované methylové skupiny, (např. alkoxy-methylová nebo alfa-alkoxyethyllová skupina, jako je například methoxymethylová, ethoxymethylová, isopropoxymethylová, alfa-methoxyethyllová, alfa-ethoxyethyllová skupina atd.), alkylthiomethylové skupiny, jako je například methylthiomethylová, ethylthiomethylová, isopropylthiomethylová skupina atd., acyloxymethylové nebo alfa-acyloxy-alfa-substituované methylové skupiny, jako je například pivaloyloxymethylová, -alfa-acetoxybutylová skupina atd., alfa-alkoxykarbonyloxy-alfa-substituované methylové skupiny, jako je například ethoxykarbonyloxymethylová, alfa-ethoxykarbonyloxyethyllová skupina atd., a podobné skupiny.

Sloučenina obecného vzorce I podle tohoto vynálezu může být přítomna jako různé sterické isomery (např. cis, trans, syn, anti a opticky aktivní sloučeniny) jako v případě shora uvedené výchozí sloučeniny obecného vzorce II.

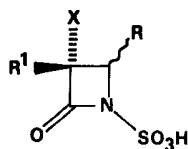
Tomu je třeba rozumět tak, že tento vynález pokrývá individuální isomery i jejich směsi. Tyto isomery lze použít jako léku buď samostatně nebo jako směsi.

Sterický isomer sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu lze například popsat obecným vzorcem



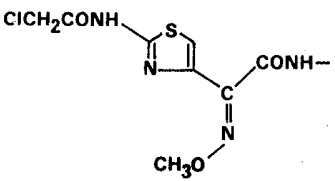
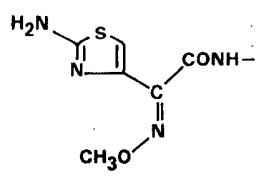
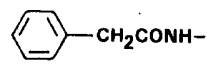
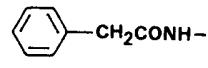
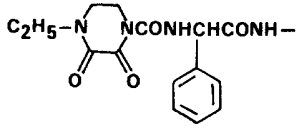
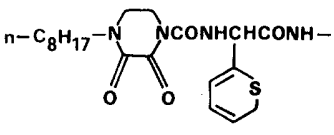
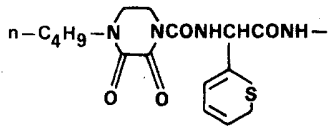
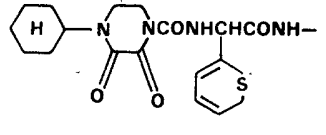
v němž R, R¹ (beta-konfigurace) a X (alfa-konfigurace) znamenají jak shora uvedeno a vlnovka znamená trans nebo cis konfiguraci skupiny R ke skupině R¹ v poloze 3.

Mezi sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu patří sloučeniny č. 1 až 58 uvedené níže:



Sloučenina	R ₁	X	R
1		H	-COOCH ₃
2		H	-COOCH ₃
3		H	-CH ₂ OCOCH ₃
4		H	-CH ₂ OCOCH ₃
5		H	

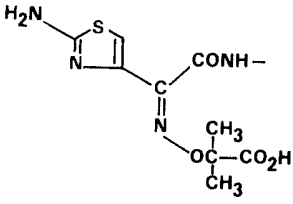
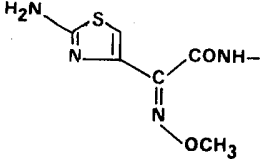
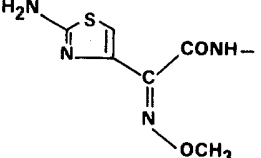
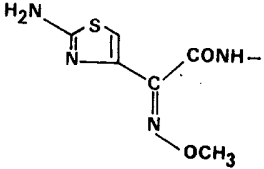
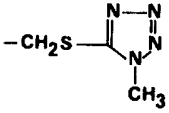
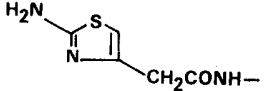
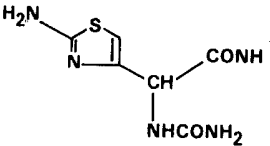
pokračování tabulky

Sloučenina	R ₁	X	R
6		H	-COOCH ₃
7		H	-COOCH ₃
8		H	-COOCH ₃
9		H	-CH ₂ NHCOCH ₃
10		H	-COOCH ₃
11		H	-COOCH ₃
12		H	-COOCH ₃
13		H	-COOCH ₃

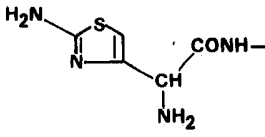
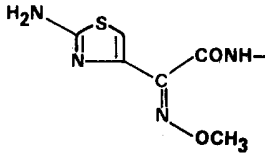
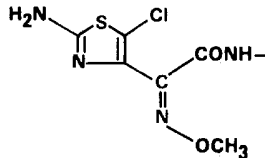
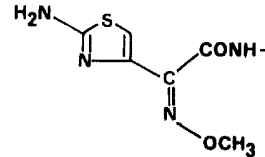
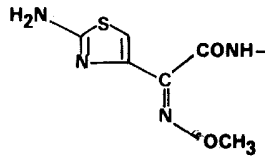
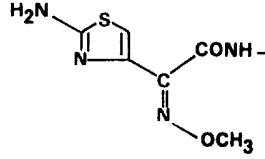
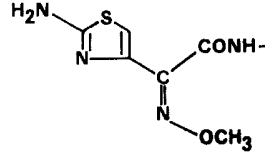
pokračování tabulky

Sloučenina	R ₁	X	R
14		-OCH ₃	-COOCH ₃
15		H	-COOC ₂ H ₅
16		H	-COOC ₄ H ₉ (n)
17		H	-COOH
18		H	
19		H	-COOCH ₃
20		H	-COOCH ₃

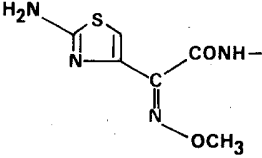
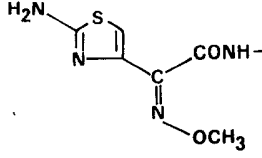
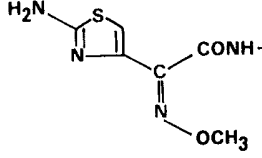
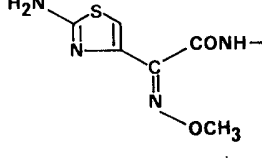
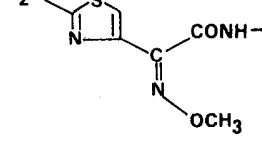
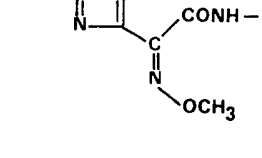
pokračování tabulky

Sloučenina	R ₁	X	R
21		H	-COOCH ₃
22		H	-COOC ₂ H ₅
23		H	-COOC ₄ H ₉ (n)
24		H	
25		H	-COOCH ₃
26		H	-COOCH ₃

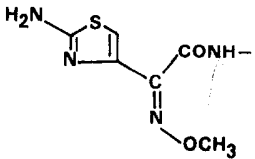
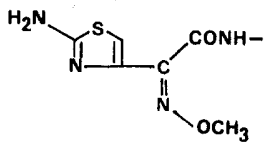
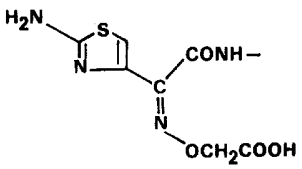
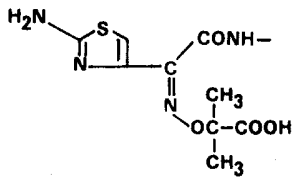
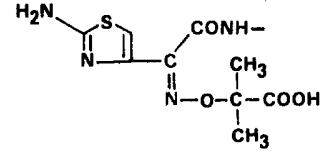
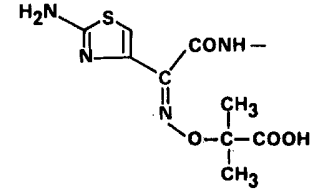
pokračování tabulky

Sloučenina	R ₁	X	R
27		H	-COOCH ₃
28		H	-CH ₂ ⁺ N ⁻ 
29		H	-COOCH ₃
30		H	-CONH- 
31		H	-CH ₃
32		H	
33		H	

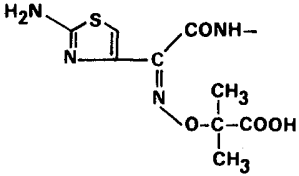
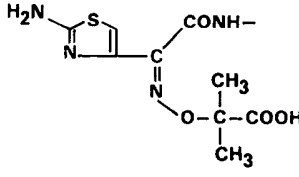
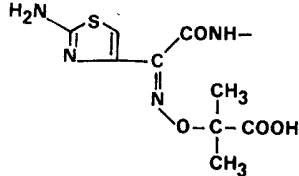
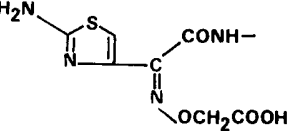
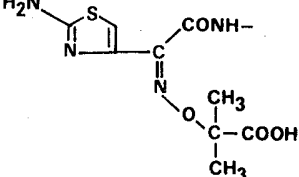
pokračování tabulky

Sloučenina	R ₁	X	R
34		H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 
35		H	$-\text{COCH}_3$
36		H	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$
37	NH_2-	H	$-\text{COOCH}_3$
38		H	$-\text{COOH}$
39		H	$-\text{CH}_2\text{NH}_2$
40		H	$-\text{CH}_2\text{OH}$

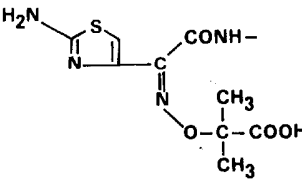
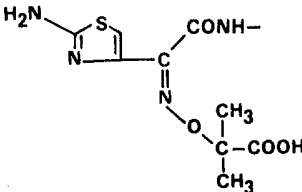
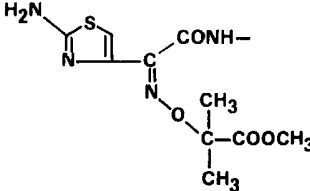
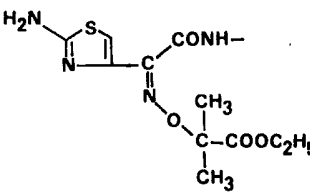
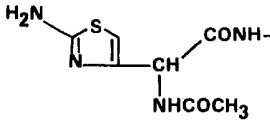
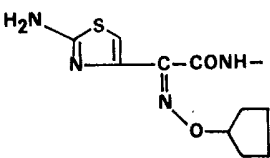
pokračování tabulky

Sloučenina	R ₁	X	R
41		H	-CH ₂ OCH ₃
42		H	-CONH ₂
43		H	-COOCH ₃
44		H	-CONH ₂
45		-OCH ₃	-CONH ₂
46		H	-CH ₂ N ₃

pokračování tabulky

Sloučenina	R ₁	X	R
47		H	-CH ₂ OCH ₃
48		H	-CH ₂ (CH ₂) ₃ OCONH ₂
49		H	-CH ₂ OH
50		H	-CH(CH ₃) ₂
51		H	-CH ₂ OCOCH ₃

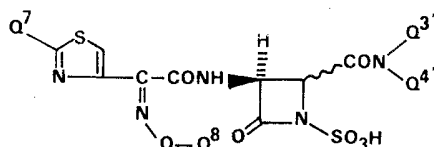
pokračování tabulky

Sloučenina	R ₁	X	R
52		H	-CH ₂ NHCOCH ₃
53		H	-CH ₂ CONHCH ₃
54		H	-COOCH ₃
55		H	-COOCH ₃
56		H	-CONH ₂
57		H	-CONH ₂

pokračování tabulky

Sloučenina	R ₁	X	R
58		H	-CH ₂ CONH ₂

Mimo jiné může být výhodnou sloučeninou ze sloučenin obecného vzorce I podle tohoto vynálezu sloučenina obecného vzorce



v němž

$Q^{3'}$, $Q^{4'}$, $Q^{7'}$, $Q^{8'}$ a vlnovka znamenají jak shora uvedeno, nebo její sůl či ester. Jestliže Q^7 ve shora uvedeném obecném vzorci znamená aminovou skupinu, pak tato sloučenina může tvořit vnitřní sůl mezi aminovou skupinou Q^7 a sulfoskupinou v poloze 1.

Sloučenina obecného vzorce I podle vynálezu a její soli nebo estery jsou cenná antibiotika účinná na různé gram pozitivní nebo gram negativní bakterie. Používají se ve formě léků u člověka nebo domácích zvířat jako bezpečná antimikrobiální činidla při léčbě infekcí, které jsou způsobeny gram pozitivními nebo gram negativními bakteriemi.

Dále se antimikrobiální činidla podle tohoto vynálezu používají k přidávání k denním dávám zvířat jako činidla, která desinfikují a ochraňují potravu. Antibiotika lze používat také ve formě vodných prostředků o koncentraci 0,1 až 100 ppm (tj. 0,1 až 100 dílů antibiotika na milion dílů roztoku) jako antimikrobiální prostředky, které ničí škodlivé bakterie nebo zabraňují jejich růstu, například na lékařských nebo dentálních zařízeních nebo v průmyslových vodných prostředcích, např. ve vodných barvách nebo v bílé vodě prošlé papírenským mlýnem.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli nebo estery lze používat samostatně nebo v kombinaci s jednou nebo více jinými účinnými složkami v různých farmaceutických prostředcích, jako jsou například tobolky, tablety, prášky, roztoky, suspenze a elixýry (léčivé nápoje). Tyto prostředky lze podávat orálně, intravenózně nebo intramuskulárně.

Tablety pro orální podávání mohou obsahovat konvenční excipienty, jako jsou například vazebná činidla, např. sirup, arabskou gumu, želatinu, sorbitol, tragant nebo polyvinylpyrrolidon, plnidla, např. laktosu a jiné cukry, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, maziva, například stearát hořečnatý, talek, polyethylenglykol nebo kysličník křemičitý, dezintegrační činidla, např. bramborový škrob, nebo dostupná smáčecí činidla, jako je například laurylsulfát sodný.

Tablety mohou být potaženy způsobem dobře známým odborníkům. Kapalné prostředky, které jsou určeny pro orální podávání, mohou existovat v takových dávkových formách, jako jsou vodné nebo olejové suspenze, roztoky, emulze, sirupy, elixíry atd., nebo jako lyofilizáty pro případné rozpouštění ve vodě nebo ve vhodném rozpouštědle.

Tyto kapalné prostředky mohou obsahovat suspenzační činidla, např. sorbitolový sirup, methylcelulózu, glukózový/cukerný sirup, želatinu, hydroxyethylcelulózu, karboxymethylcelulózu nebo gel stearátu hlinitého, hydrogenovaný jedlý olej, např. mandlový olej, frakce kokosového oleje, olejovité estery, propylenglykol nebo ethylalkohol, nebo ochranná činidla, například methylester nebo propylester kyseliny p-hydroxybenzoové nebo kyselinu sorbovou.

Čípky mohou obsahovat konvenční čípkový základ, například kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Prostředky ve formě injekcí se mohou vyrábět v ampulích nebo v jiných nádobách obsahujících jednotkovou dávku, přičemž se přidávají ochranná činidla. Tyto prostředky mohou existovat v takových dávkových formách, jako jsou například suspenze, roztoky nebo emulze v olejových nebo vodných nosných činidlech a mohou obsahovat vhodný adjuvant nebo vhodné adjuvanty, jako je například suspenzační činidlo, stabilizátor a/nebo dispergační činidlo.

Účinná složka může existovat také ve formě prášků, které se mohou před použitím zpracovat s vhodným rozpouštědlem nebo sterilní nepyrogenní vodou.

Účinnou složku lze formulovat také ve vhodných dávkových formách absorbovatelných sliznicemi nosu a krku nebo bronchiálními tkáněmi, např. prášky, kapalné rozprašovací prostředky nebo inhalanty, pastilky, prostředky, které se používají pro vytírání sliznice v krku, atd. Pro oftalmologickou nebo otologickou aplikaci je lze podávat jako kapaliny nebo polopevné látky anebo jako kapky pro vkapávání.

Vedle toho mohou být formulovány spolu s hydrofóbními farmaceutickými bázemi v takových dávkových formách, jako jsou masti, krémy, lotiony (omývadla), výtěry, prášky atd., což jsou farmaceutické prostředky pro externí aplikaci.

Vedle nosičů mohou tyto prostředky obsahovat jiné složky, jako jsou stabilizátory, vazebná činidla, antioxidanty, ochranná činidla, mazadla, suspenzační činidla, reologická činidla nebo činidla dodávající vůni. Navíc lze pro zajištění širšího antimikrobiálního spektra zahrnout do prostředku jinou účinnou složku nebo složky.

Pro podávání domácím zvířatům lze účinnou složku podle tohoto vynálezu formulovat s činidlem, které způsobuje pomalé uvolňování účinné složky. Tím se získávají pomalu uvolňující prostředky (tj. prostředky, které pomalu uvolňují účinnou složku).

Sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu lze aplikovat na savce jako terapeutická činidla použitelná proti mikrobiální infekci při léčení například infekcí dýchacích cest, infekcí močových cest, hnisavých infekcí, infekcí žlučového, střevních infekcí, gynekologických infekcí, chirurgických infekcí atd.

Denní dávka závisí na stavu léčeného pacienta, na jeho věze, na způsobu (cestě) a frekvenci podávání a zvláště na tom, zda jde o parenterální způsob podávání, který je obecně vhodný pro infekce, nebo orální způsob podávání, který je používán při střevních infekcích.

Orální denní dávka je obecně množství asi 15 až 600 mg účinné složky na kg tělesné hmotnosti pacienta podané v jedné nebo více dávkách. Vhodnou denní dávkou je pro neorální podávání dospělým pacientům asi 10 až asi 200 mg účinné složky na kg tělesné hmotnosti. Toto množství lze s výhodou podávat ve 2 až 4 dávkách po asi 2,5 až 100 mg/kg.

Farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, lze podávat například v různých pevných nebo kapalných orálně užívaných jednotkových dávkách. Kapalný nebo pevný prostředek může obsahovat 0,5 až 99 % účinné složky. Výhodná koncentrace účinné složky je asi 10 až asi 60 %.

Prostředek obvykle obsahuje asi 15 až 1 500 mg účinné složky v každé jednotkové dávce. Obvykle je výhodné používat jednotkové dávky s obsahem asi 250 až 1 000 mg účinné složky.

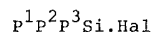
Vedle shora uvedených použití lze sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu, jejich soli a estery používat v kombinaci s beta-laktamovými antibiotiky, protože mají účinnost projevující se v inhibici beta-laktamázy. Mezi příklady beta-laktamových antibiotik patří penicilinová antibiotika, jako je například benzylpenicilin, fenoxymethylpenicilin, karbenicilin, ampicilin, amoxicilin, sulbenicilin atd., cefalosporinová antibiotika, jako je například cefaloridin, cefalothin, cefazolin, cefalexin, cefoxitin, cefacetril, cefamandol, cefmenoxin, cefsulodin, cefotiam, cefotaxim, cefapirin, ceftizoxim, cefradin, cefaloglycin atd., apod.

1-sulfo-2-oxoazetidínové deriváty obecného vzorce I, což jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu, lze vyrábět například sulfonací sloučeniny obecného vzorce II.

Sloučenina obecného vzorce II se může používat jako výchozí materiál při způsobu podle tohoto vynálezu ve formě soli s různými kyselinami nebo bázemi, ve formě esterů nebo silylových derivátů. Sloučenina obecného vzorce II zahrnuje cis i trans isomery, protože má substituenty v polohách 3- a 4-. Jelikož atomy uhlíku 3 a 4 jsou navíc asymetrické, existují teoreticky alespoň čtyři stereoisomery.

Tyto stereoisomery mohou být používány buď samostatně nebo ve směsi. To je také případ, kdy skupina R nebo R¹ obsahuje asymetrický atom uhlíku; výsledné stereoisomery mohou být také používány buď samotné nebo ve směsi.

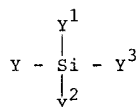
Jako soli a estery sloučeniny obecného vzorce II se používají takové soli a estery, jejichž příklady jsou shora uvedeny pro sloučeninu obecného vzorce I atd. Sloučeninu obecného vzorce II lze také silylovat silylačním činidlem. Silylačním činidlem může být sloučenina obecného vzorce



v němž P¹, P² a P³ znamenají uhlovodíkovou skupinu, jako je například nižší alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (například methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová skupina atd.), arylová skupina (například fenylová, tolylová skupina atd.) nebo podobné skupiny a

Hal znamená atom halogenu, s výhodou atom chloru nebo bromu, přičemž jeden nebo dva ze substituentů P¹, P² a P³ mohou znamenat atom halogenu, s výhodou atom chloru nebo bromu a jeden ze substituentů P¹, P² a P³ může znamenat atom vodíku. Jako silylační činidlo lze použít hexa-alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)cyklotrisilazan, oktaalkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)-cyklotetrasilazan, trialkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)silylacetamid a bis-tri-alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)silylacetamid.

Výhodným silylačním činidlem je sloučenina obecného vzorce



v němž Y znamená reaktivní skupinu, která se uvolňuje ze silylové sloučeniny,

Y^1 , respektive Y^2 znamená nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou, benzylovou nebo nižší alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Y^3 znamená terc.butylovou nebo isopropylovou skupinu.

Nižší alkylová skupina Y^1 a Y^2 může znamenat methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, terc.butylovou a podobné skupiny. Jako příklady nižší alkoxylové skupiny Y^1 a Y^2 lze uvést methoxylovou, ethoxylovou, propoxylovou, isopropoxylovou, butoxylovou, terc.butoxylovou a podobné skupiny.

Jako příklady reaktivní skupiny, která se ze silylové sloučeniny uvolňuje, lze uvést atom halogenu (například atom chloru, bromu), N-(trialkylsilyl)trifluoracetamidoxyskupinu, N-(trialkylsilyl)acetimidoxyskupinu, acylaminovou skupinu, jako je například formylaminová, acetylaminová, propionylaminová, butylaminová nebo trifluoracetylaminová skupina, (trialkylsilyl)aminovou skupinu, jako je například (tri-terc.butyldimethylsilyl)aminová skupina, isopropylidimethylsilylaminová nebo (chlormethylidimethylsilyl)aminová skupina, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu, jako je například methylaminová, ethylaminová nebo propylaminová skupina, N,N-dialkylaminovou skupinu, jako je například N,N-dimethylaminová, N-chlormethyl-N-methylaminová, N,N-diethylaminová, N,N-dipropylaminová, N-methyl-N-ethylaminová, N-methyl-N-propylaminová nebo N-ethyl-N-propylaminová, nebo heterocyklickou skupinu, jako je například imidazolylová skupina.

Alkylová skupina ve shora uvedené reaktivní skupině s výhodou znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou a terc.butylovou skupinu. Specifickými příklady shora popsáných silylových sloučenin jsou N,O-bis(terc.butyldimethylsilyl)trifluoracetamid, N,O-bis(isopropylidimethylsilyl)acetamid, bis(dimethylisopropylsilyl)acetamid, isopropylidimethylsilylacetamid, bis(dimethyl-terc.butylsilyl)acetamid, N-methyl-N-terc.butyldimethylsilylacetamid, N-methyl-N-isopropylidimethylsilyl-trifluoracetamid, N-terc.butyldimethylsilyldiethylamin-1,3-bis(chlormethyl)-1,1,3,3-tetra-terc.butyldimethylsilazan, N-isopropylidimethylsilylimidazol, terc.butyldifenylchlorsilan, isopropylidethylchlorsilan, isopropylmethylidichlorsilan, terc.butyldimethylchlorsilan, isopropylidimethylchlorsilan nebo terc.butyldiethylchlorsilan.

Výhodnou z uvedených sloučenin je terc.butyl-dimethylchlorsilan nebo isopropylidimethylchlorsilan. Silylační reakce se provádí konvenčním způsobem. Reakční teplota silylace je asi 0 až 50 °C, s výhodou ne vyšší než 38 °C, obvykle teplota místnosti (asi 20 °C). Reakční doba je od několika minut (asi 10 minut) do asi 24 hodin. Zpracování se s výhodou provádí například v ethylacetátu, dioxanu, tetrahydrofuranu, N,N-dimethylacetamidu, N,N-dimethylformamidu, dichlormethanu, chloroformu, benzenu, toluenu, acetonu, methylethylketonu nebo acetonitrilu, v jakémkoliv jejich směsi nebo v jakémkoliv rozpouštědle, které je k tomuto zpracování inertní.

Zpracování lze provádět také za přítomnosti anorganických bází, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrogenuhlíčan sodný, uhlíčan sodný nebo uhlíčan draselný, trialkylaminů, jako je například triethylamin nebo tributylamin, triarylalkylaminů, jako je například tribenzylamin, organického terciárního aminu, jako je například N-methyl-morfolin, N-methylpiperidin, N,N-dialkylanilin, N,N-dialkylbenzylamin, pyridin, pikolin nebo lutidin, nebo organických bází, jako je například 1,5-diazabicyklo[2,2,2]-oktan nebo 1,8-diazabicyklo[5,4,4]undecen-7.

Jestliže je báze kapalina, pak ji lze použít také jako rozpouštědlo. Takto vyrobený silylový derivát sloučeniny obecného vzorce II lze použít jako výchozí materiál v sulfonační reakci a to buď jako reakční směs nebo po izolaci či vyčištění konvenčním dále uvedeným způsobem.

Sulfonace je takové zpracování, při němž se do polohy 1 sloučeniny obecného vzorce II zavádí sulfoskupina. Sulfonace se provádí zpracováním sloučeniny obecného vzorce II například s oxidem sírovým nebo s jeho reaktivním derivátem. Reaktivním derivátem oxidu sírového jsou například jeho adukty, jako je například adukt oxid sírový-báze (např. oxid sírový-pyridin, oxid sírový-trimethylamin, oxid sírový-pikolin, oxid sírový-lutidin atd.), oxid sírový-N,N-dimethylformamid, oxid sírový-dioxan, oxid sírový-chlorsulfonová kyselina a podobně.

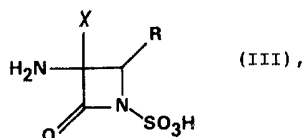
Při této reakci se používá asi 1 až 10 molů, s výhodou asi 1 až 5 molů oxidu sírového nebo jeho reaktivního derivátu na každý mol sloučeniny obecného vzorce II. Reakční teplota je asi -78 až 80 °C, s výhodou asi -20 až 60 °C. Reakci lze provádět za přítomnosti rozpouštědla. V takovém případě lze použít konvenčních organických rozpouštědel včetně vody, etherů, jako je například dioxan, tetrahydrofuran, diethylether atd., esterů, jako je například ethylacetát, ethylformiát atd., halogenovaných uhlovodíků, jako je například chloroform, dichlormethan atd., uhlovodíků, jako je například benzen, toluen, hexan atd., amidů, jako je například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., a podobných rozpouštědel a to buď samotných nebo jako směsi.

Zpracovávání je obvykle ukončeno během několika minut až hodin, což závisí na typu použité výchozí sloučeniny obecného vzorce II, sulfonačním činidle, reakční teplotě a rozpouštědle; v některých případech je pro ukončení reakce však zapotřebí dnů.

Po ukončeném zpracování se reakční směs podrobí vhodným čistícím a dělicím způsobům, které jsou obecně známy, jako je například extrakce rozpouštědlem, rekrystalizace, chromatografie nebo podobné postupy.

Vyrobí se tak žádaná sloučenina obecného vzorce I v jakékoliv čistotě.

Sloučenina obecného vzorce I podle tohoto vynálezu se může vyrábět také acylací sloučeniny obecného vzorce III



v němž R a X znamenají jak shora uvedeno.

Acylace podle tohoto postupu se provádí tak, že se 1 mol sloučeniny obecného vzorce III (její různé soli, estery nebo silylové deriváty) zpracuje s alespoň 1 molem, s výhodou s 1, 2 až 4 moly acylačního činidla. Acylačním činidlem, které se při této reakci používá, může být buď organická karboxylová kyselina, která obsahuje acylovou skupinu v R^1 [R^1COOH , kde R^1CO znamená acylovou skupinu shora uvedenou jako acylová skupina acylované aminové skupiny u R^1], nebo její reaktivní derivát na karboxylové skupině.

Mezi reaktivní deriváty organických karboxylových kyselin patří například anhydridy kyselin, aktivní amidy, aktivní estery atd. Příklady těchto reaktivních derivátů jsou uvedeny níže:

1. Anhydridy kyselin:

Mezi anhydridy kyselin patří například smíšené anhydridy kyselin s halogenovodíkovou kyselinou (např. s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou atd.), s monoalkylkarbonovou kyselinou, alifatickou karboxylovou kyselinou (např. kyselinou octovou, kyselinou pivalovou, kyselinou valerovou, isovalerovou, trichloroctovou atd.), s aromatickou karboxylovou kyselinou (např. kyselinou benzoovou atd.) a také symetrické anhydridy kyselin.

2. Aktivní amidy:

Mezi aktivní amidy patří například amidy s pyrazolem, imidazolem, 4-substituovaným imidazolem, dimethylpyrazolem, benzotriazolem atd.

3. Aktivní estery:

Mezi aktivní estery patří například takové estery, jako je methyl-, ethyl-, methoxy-methyl-, propargyl-, 4-nitrofenyl-, 2,4-dinitrofenyl-, trichlorfenyl-, pentachlorfenyl- a mesylfenyl-ester a také estery shora uvedených karboxylových kyselin s 1-hydroxy-1H-2-pyridonem, N-hydroxysukcinimidem a N-hydroxyftalimidem nebo podobné estery.

Výběr reaktivního derivátu organické karboxylové kyseliny závisí na použité kyselině. Jestliže použitým acylačním činidlem je volná karboxylová kyselina, pak se zpracování provádí s výhodou za přítomnosti kondenzačního činidla. Příkladem takového kondenzačního činidla je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid.

N-cyklohexyl-N'-morfolinoethylkarbodiimid, N-cyklohexyl-N'-(4-diethylaminocyklohexyl)-karbodiimid, N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid a podobná činidla.

Acylace se obvykle provádí v rozpouštědle. Rozpouštědlem může být voda, aceton, dioxan, acetonitril, methylenchlorid, chloroform, dichlorethan, tetrahydrofuran, ethylacetát, N,N'-dimethylformamid, N,N'-dimethylacetamid, pyridin nebo jiná vhodná organická rozpouštědla, která neovlivňují reakci. Z těchto rozpouštědel lze hydrofilní rozpouštědla používat v kombinaci s vodou.

Acylaci lze provádět také za přítomnosti báze, jako je například uhličitán alkalického kovu, trialkylamin (např. trimethylamin, triethylamin, tributylamin, N-methylmorfolin, N-methylpiperidin atd.), N,N-dialkylanilin, N,N-dialkylbenzylamin, pyridin, pikolin, lutidin, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]nonan-5-en, 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan, 1,8-diazabicyklo[5,4,4]-undecen-7-apod.

Kapalná báze a kapalná shora uvedená kondenzační činidla mohou sloužit také jako rozpouštědla. Reakční teplota není rozhodující. Zpracování se provádí za chlazení na teplotu místnosti. Během několika minut až několika desítek hodin je zpracování ukončeno. Výslednou sloučeninu obecného vzorce I lze izolovat a vyčistit známým způsobem, jako je například zahuštění, zalkalizování kyselého kapalného prostředí nebo naopak, změnou rozpouštědla, extrakcí rozpouštědlem, krystalizací, rekrystalizací, frakční destilací, chromatografií a podobně.

Jestliže výchozí sloučenina obecného vzorce III nebo její sůl a/nebo acylační činidlo používané při acylaci obsahuje v molekule asymetrický uhlík, pak lze použít buď samostatné stereoisomery nebo jejich směs.

Jestliže se při acylaci tvoří dva nebo více stereoisomerních produktů, pak lze individuální isomery izolovat, jestliže je to nutné, konvenčním způsobem, jako je například chromatografie na koloně, rekrystalizace nebo pod.

Skupinu R sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu lze převést na jinou skupinu, přičemž si sloučenina obecného vzorce I zachovává 1-sulfo-skupinu. To vede k výrobě jiné sloučeniny podle tohoto vynálezu.

Jestliže například R znamená acetoxymethylovou, methansulfonyloxymethylovou, jodmethylovou nebo podobnou skupinu, lze ji převést reakcí s nukleofilním činidlem na jinou žádanou skupinu. Jako nukleofilní činidlo lze použít například alkyl⁺-thioly, aryl⁺-thioly, heterocyklo⁺-thioly, pyridiny⁺ a podobná činidla.

Získají se tak sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, v němž R znamená substituovanou thiomethylovou, kvartérní amonium⁺-methylovou nebo podobnou skupinu. Alkylová⁺, arylová⁺, heterocyklická⁺ a kvartérní amoniiová⁺ skupina v těchto nukleofilních činidlech znamená jako shora uvedeno.

Zpracování se s výhodou provádí ve vodném roztoku, respektive v rozpouštědle mísitelném s vodou, jako je například aceton, acetonitril, N,N-dimethylformamid nebo podobná rozpouštědla, nebo ve směsi vody a rozpouštědla mísitelného s vodou.

V některých případech je prospěšné přidávat bázi, jako je například uhličitán alkalického kovu, fosforečnan alkalického kovu nebo podobně. Zpracování se provádí obvykle při teplotách v rozmezí od 20 do 100 °C. Výslednou sloučeninu obecného vzorce I lze izolovat a vyčistit známým způsobem, jako v případě sloučenin vyrobených sulfonací nebo acetylací.

Jestliže takto vyrobená sloučenina obecného vzorce I podle vynálezu nese chránicí skupinu, pak, jestliže je to žádoucí, lze tuto skupinu odstranit. Taková chránicí skupina může být odstraněna konvenčními způsoby, jako je například způsob, při němž se používá kyselina, báze nebo hydrazin, redukce, způsob používající iminohalogenáčnící činidlo, potom iminoetherifikační činidlo a, jestliže je to nutné, následuje hydrolýza.

Zda se použije ta či ona metoda závisí na typu chránicí skupiny, která má být odstraněna. Jestliže se chránicí skupina odstraňuje působením kyseliny, pak se jako kyseliny používají anorganické kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná atd., a organické kyseliny, jako je například kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina propionová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová atd., a také kyselé iontoměniče.

Výběr kyseliny závisí na typu chránicí skupiny a na dalších podmínkách. Jestliže se chránicí skupina odstraňuje působením báze, pak se jako báze používají anorganické báze, jako jsou například alkalické kovy (např. sodík, draslík atd.), kovy žíravých zemin (např. vápník, hořčík atd.), hydroxidy, uhličitany atd., a organické báze, jako je například alkoxid kovu, organický amin, kvartérní amoniiová sůl atd., a také bazické iontoměniče.

Výběr báze závisí na typu chránicí skupiny a na dalších podmínkách.

Jestliže se chránicí skupina odstraňuje působením kyseliny nebo báze v rozpouštědle, pak se jako rozpouštědlo používá obvykle hydrofilní organické rozpouštědlo, voda nebo směs rozpouštědel.

Jestliže se chránicí skupina odstraňuje redukcí, používá se například redukce kovy, jako je například cín a zinek, nebo sloučeninami kovů, jako je například chlorid chromnatý nebo acetát chromnatý, a organickou nebo anorganickou kyselinou, jako je například kyselina octová, kyselina propionová nebo kyselina chlorovodíková, katalytická redukce za přítomnosti kovových hydrogenačních katalyzátorů nebo podobné, což závisí na typu chránicí skupiny a na dalších podmínkách.

Mezi katalyzátory, které se při katalytické redukci používají, patří například platinové katalyzátory, jako je například platinový drát, houbovitá platina, platinová čern, oxid platičitý, koloidní platina atd., paladiové katalyzátory, jako jsou například houbovitě paladium, paladiová čern, oxid paladia, paladium na síru barnatém, paladium na uhličitanu barnatém, paladium na uhlí, paladium na silikagelu, koloidní paladium atd., niklové katalyzátory, jako je například redukovaný nikl, oxid niklu, Raneyův nikl, Urushiharův nikl atd., a podobné katalyzátory.

Při redukci kovem a kyselinou se jako kovové sloučeniny používají takové kovy, jako je např. železo, chrom nebo podobné, a takové anorganické kyseliny, jako je např. kyselina

mravenčí, octová nebo propionová. Odstranění chránicí skupiny redukcí se obvykle provádí v rozpouštědle. Mezi rozpouštědla, která se obvykle při katalytické redukci používají, patří například alkoholy, jako je například methanol, ethanol, isopropanol, propanol atd., ethylacetát a podobná rozpouštědla.

Redukce kovem a kyselinou se s výhodou provádí ve vodě, v acetonu nebo v podobném prostředí; jestliže kyselina je kapalná, pak sama může sloužit jako rozpouštědlo.

Podle kteréhokoliv ze způsobů, v němž se používá kyselina, báze nebo redukce, se zpracování obvykle provádí za chlazení až za zahřívání.

Jestliže se chránicí skupina odstraňuje zpracováním s iminohalogenáčním činidlem, potom s iminoetherifikačním činidlem, a, jestliže je to nutné, následující hydrolýzou, pak se jako iminohalogenáční činidla mohou použít například chlorid fosforitý, chlorid fosforečný, bromid fosforitý, oxychlorid fosforečný, thionylchlorid, fosgen atd.

Reakční teplota není rozhodující; reakce se provádí obvykle při teplotách v rozsahu od teploty místnosti do teplot, kterých se dosáhne chlazením. Výsledný reakční produkt se pak zpracovává s iminoetherifikačním činidlem, alkoholy a alkokidy kovů. Mezi alkoholy patří alkanoly, jako je například methanol, ethanol, propylalkohol, isopropylalkohol, butylalkohol, terc.butylalkohol atd., a také takové sloučeniny, v nichž je alkylová skupina shora uvedených alkoholů substituována alkokyskupinou, jako je například methoxylová, ethoxylová, propoxylová, isopropoxylová, butoxylová nebo podobné skupiny.

Mezi alkokidy kovů patří alkokidy alkalických kovů, jako je například alkokid sodný, alkokid draselný atd., a alkokidy kovů žíravých zemin, jako je například alkokid vápenatý, alkokid barnatý atd., které jsou odvozeny od shora uvedených alkoholů.

Jestliže chránicí skupinou je zbytek organické kyseliny a jestliže na atom uhlíku sousedící s karboxylovou skupinou karboxylového zbytku je napojena volná aminová skupina, hydroxylová skupina, merkaptoskupina, karboxylová skupina nebo sulfoskupina, pak je výhodné provést předběžné zpracování, které se projeví v tom, že vlivem substituentu na atomu uhlíku sousedícím s karboxylem karboxylu se zvýší reaktivita karboxylové skupiny předtím, než se provádí reakce, při níž se chránicí skupina odstraňuje.

To bude ilustrováno například případem, kdy substituentem na atomu uhlíku sousedícím s karboxylovou skupinou je volná aminová skupina. V takovém případě lze chránicí skupinu odstranit tak, že se aminová skupina převede na thioureidoskupinu a pak následuje deacylace nebo lze v takovém případě použít kterýkoliv známý způsob štěpení peptidového řetězce. Teplota, při níž se zpracování provádí, není kritická.

Vhodná teplota se vybere podle typu chránicí skupiny a podle způsobu, jímž se chránicí skupina odstraňuje. Zpracování se s výhodou provádí za mírných reakčních podmínek, jako je například za chlazení, popřípadě až za zahřívání.

Jestliže R a/nebo R¹ ve shora uvedených reakcích znamená skupinu obsahující karboxylovou skupinu, pak lze derivát na karboxylové skupině převést na odpovídající volnou karboxylovou sloučeninu. Takový případ je přirozeně zahrnut v tomto vynálezu.

Takto vyrobená volná sloučenina obecného vzorce I se může převést shora uvedeným konvenčním způsobem na žádanou sůl.

Sloučenina obecného vzorce I, která obsahuje sulfoskupinu, se obvykle zpracovává s bází za vzniku solí. Sloučenina obecného vzorce I může být tedy vyrobena ve formě soli. Takto vyrobená sůl se může dále převést na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

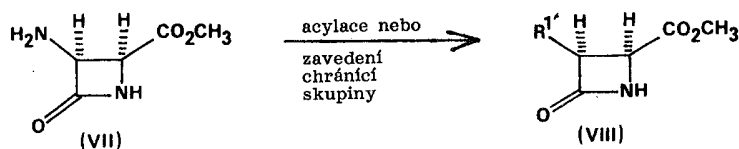
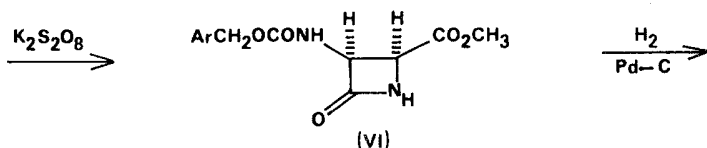
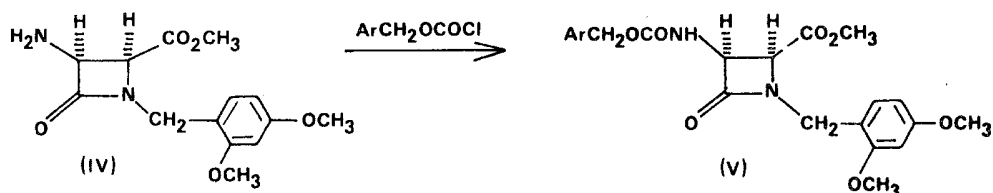
Sloučenina obecného vzorce I, která se vyrobí jako volná sloučenina, se může převést na sůl. Sloučenina obecného vzorce I, která existuje ve formě soli, se může, například působením kyselin, převést na volnou sloučeninu obecného vzorce I. Podle typu soli a podle dalších podmínek se jako kyselina s výhodou používá anorganická kyselina, jako je např. kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, nebo organická kyselina, jako je například kyselina mravenčí, kyselina octová nebo kyselina p-toluensulfonová.

Rovněž lze použít kyselý iontoměnič nebo pod. Jako rozpouštědlo se obvykle používá hydrofilní organické rozpouštědlo, jako je například aceton, tetrahydrofuran, methanol, ethanol, dioxan nebo podobná rozpouštědla, voda nebo směs rozpouštědel. Zpracování se obvykle provádí za teploty místnosti, lze použít chlazení nebo zahřívání.

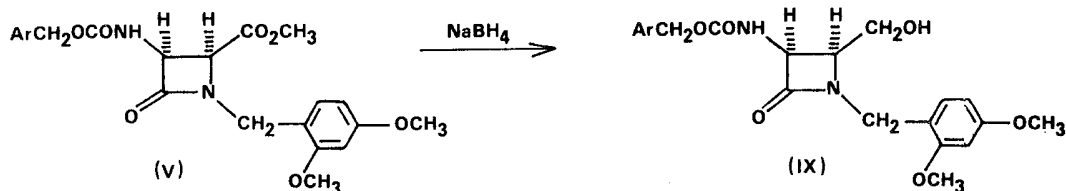
Reakční doba závisí na použité kyselině, na rozpouštědle a na teplotě. Obvykle je výhodné, jestliže zpracování je ukončeno během krátké doby. Výslednou sloučeninu obecného vzorce I ve volném stavu lze izolovat shora uvedeným známým způsobem.

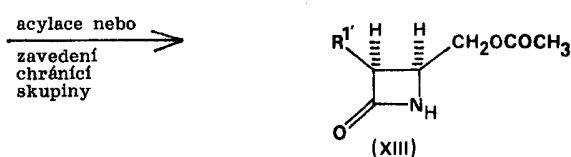
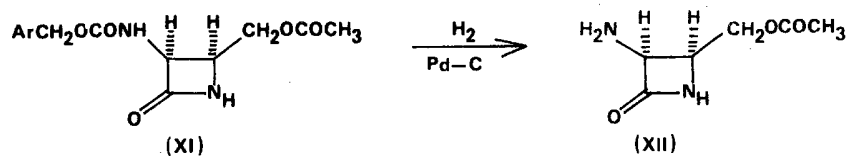
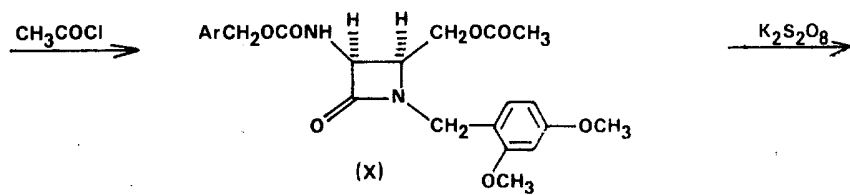
Výchozí sloučenina obecného vzorce II, která se používá v tomto vynálezu, se může vyrábět například následujícími nebo podobnými postupy.

Postup 1

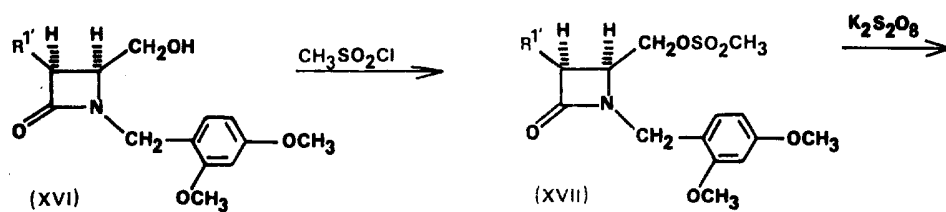
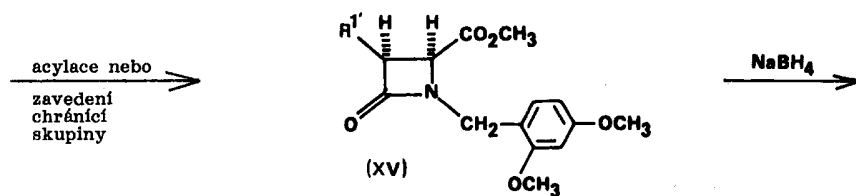
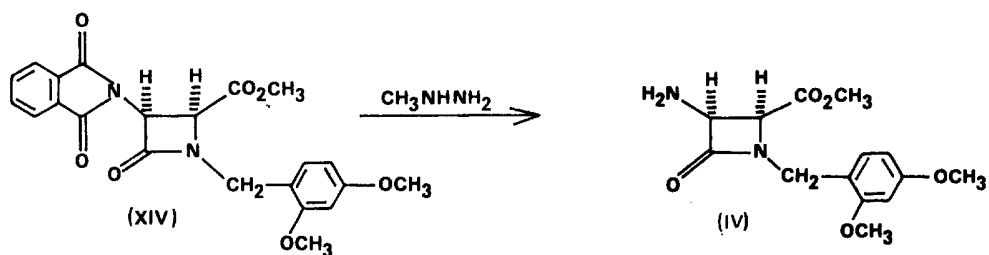


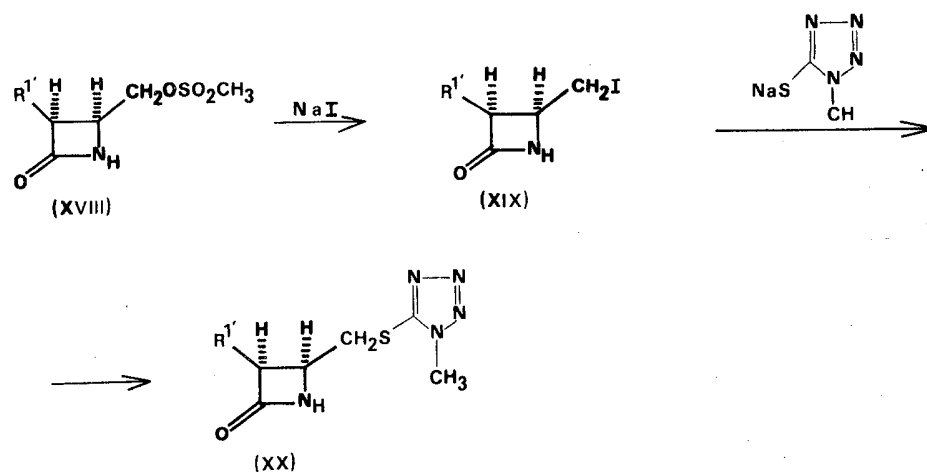
Postup 2



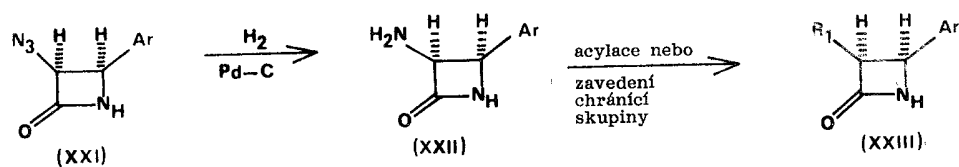


Postup 3

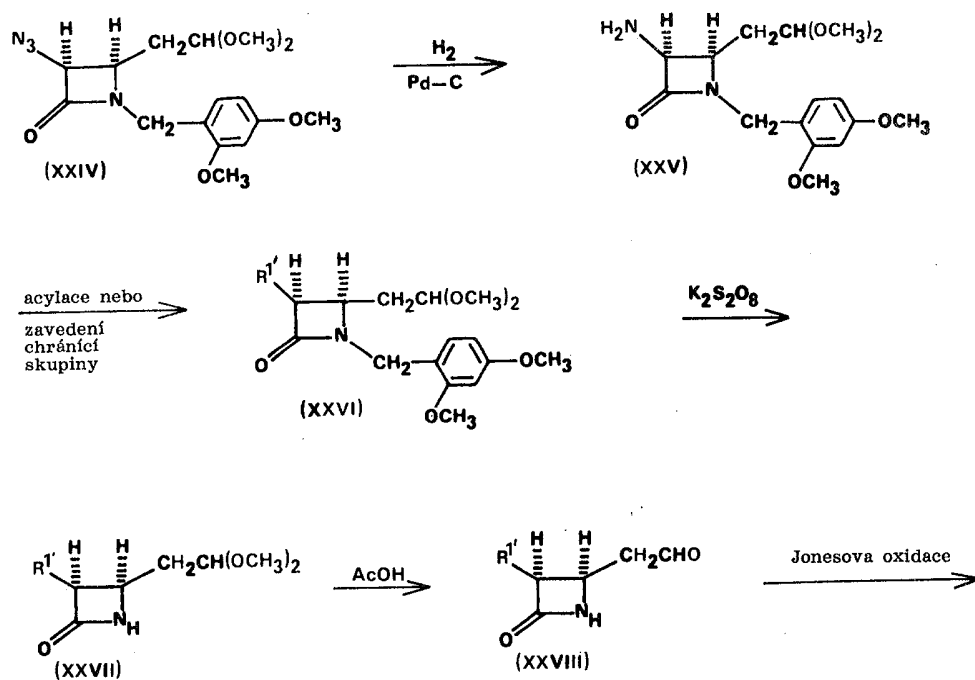


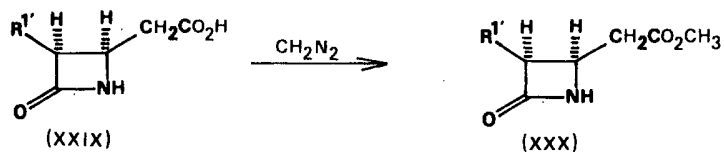


Postup 4

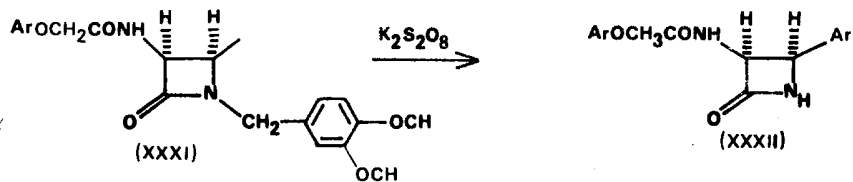


Postup 5

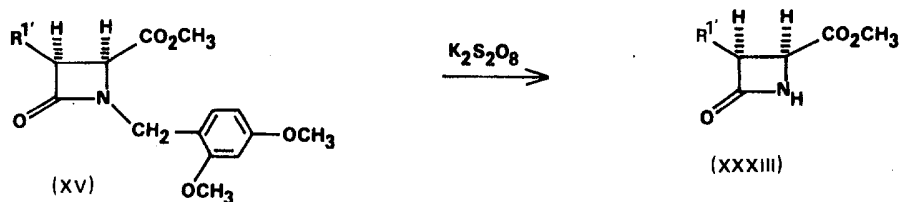




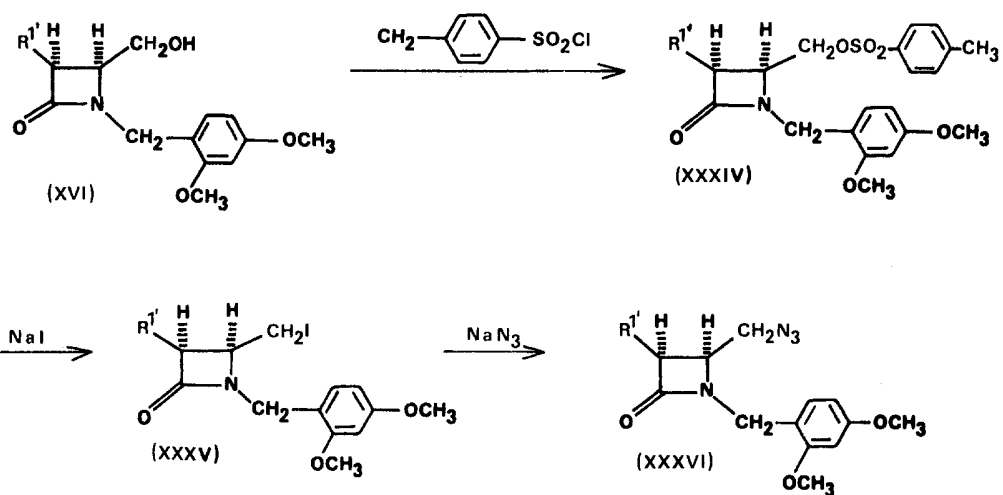
Postup 6

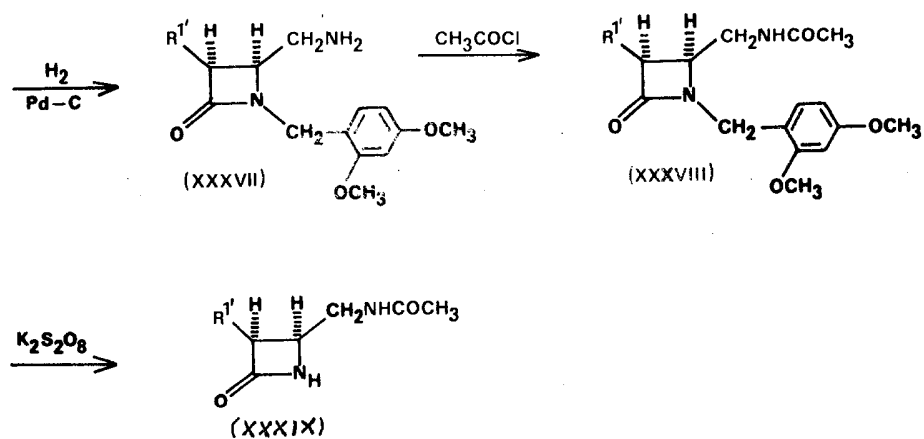


Postup 7

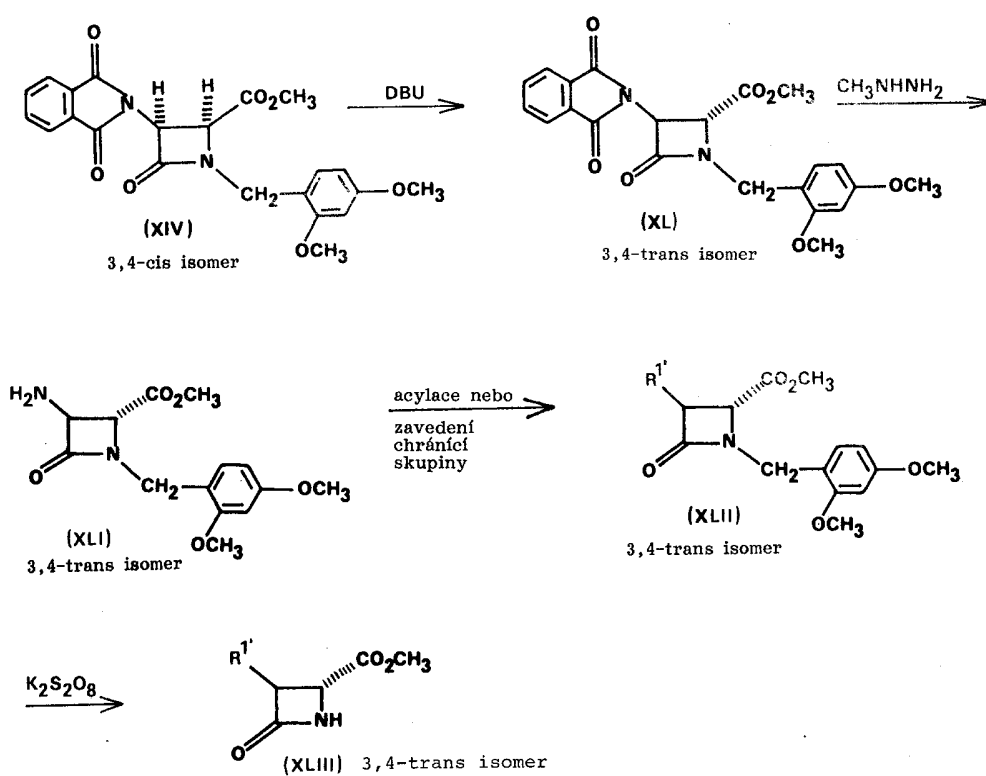


Postup 8

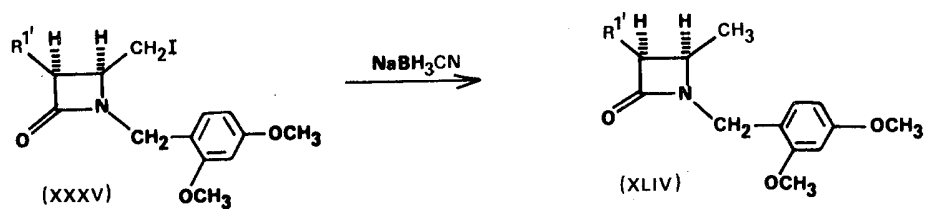


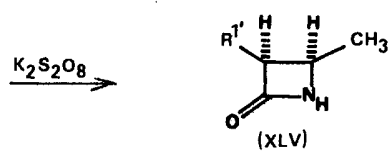


Postup 9

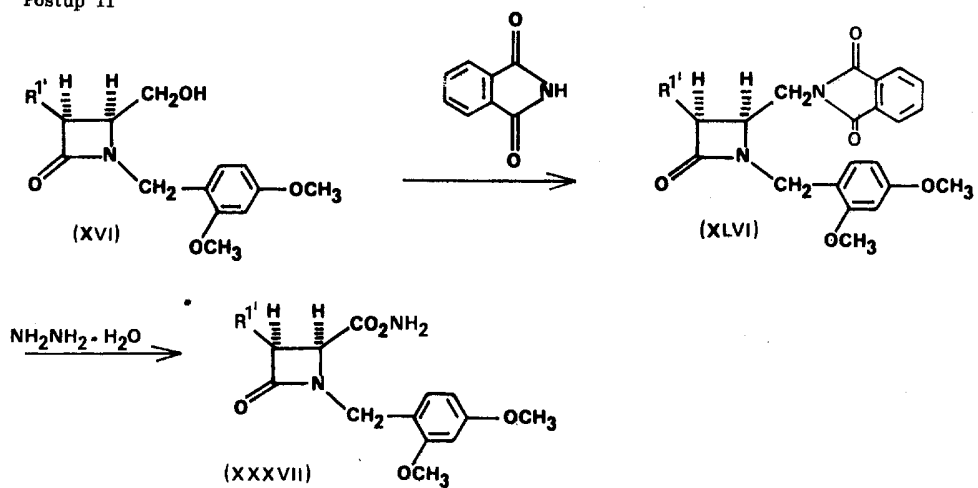


Postup 10

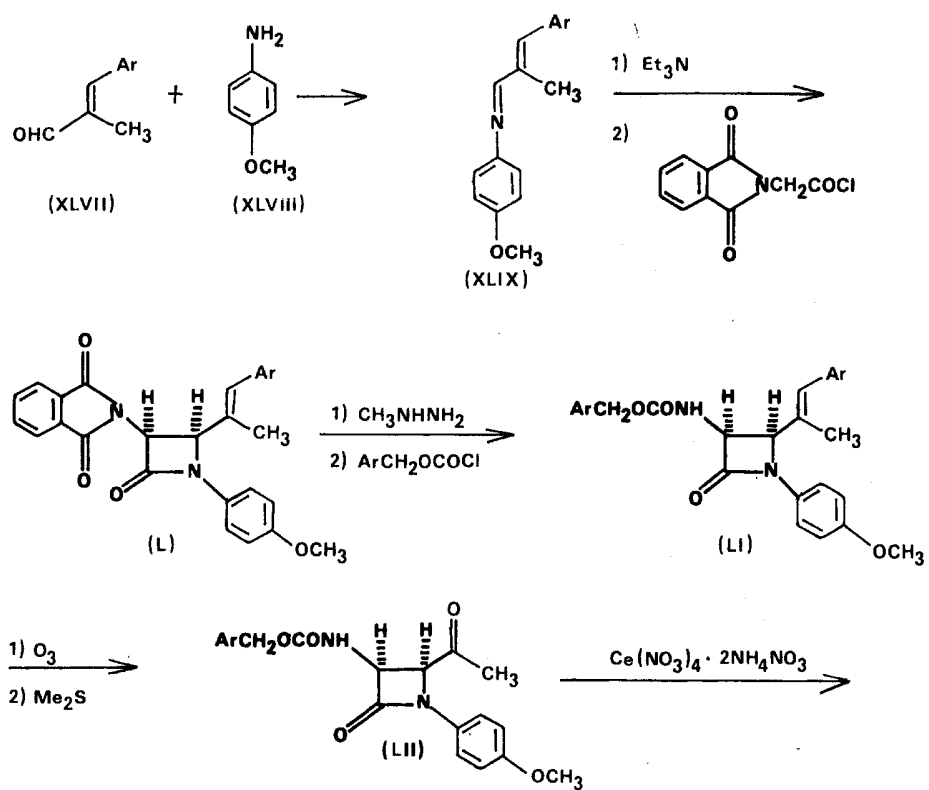


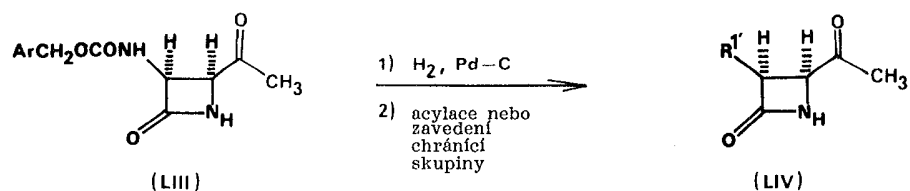


Postup 11

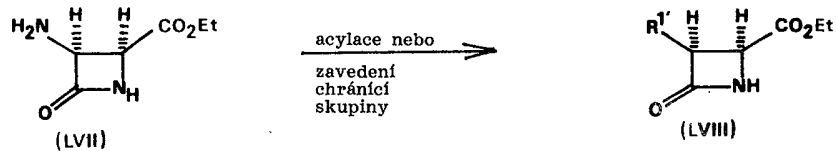
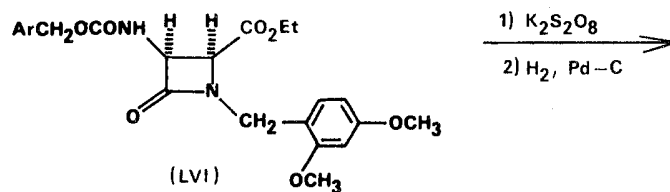
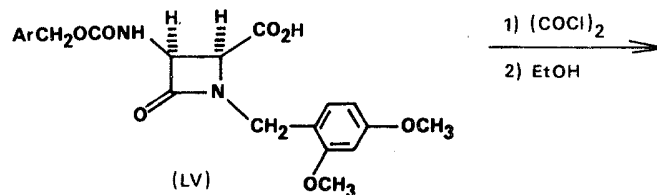
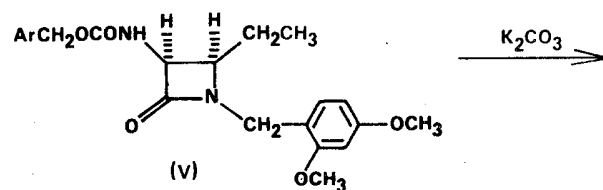


Postup 12

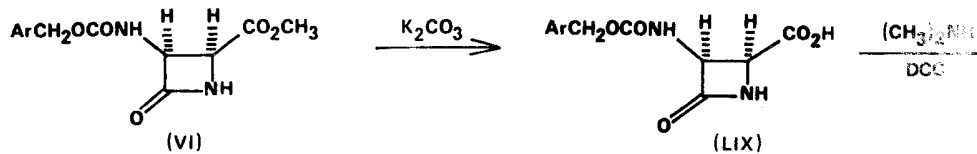


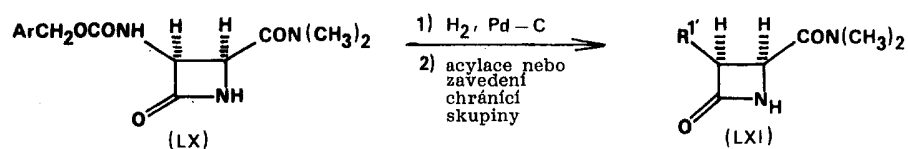


Postup 13

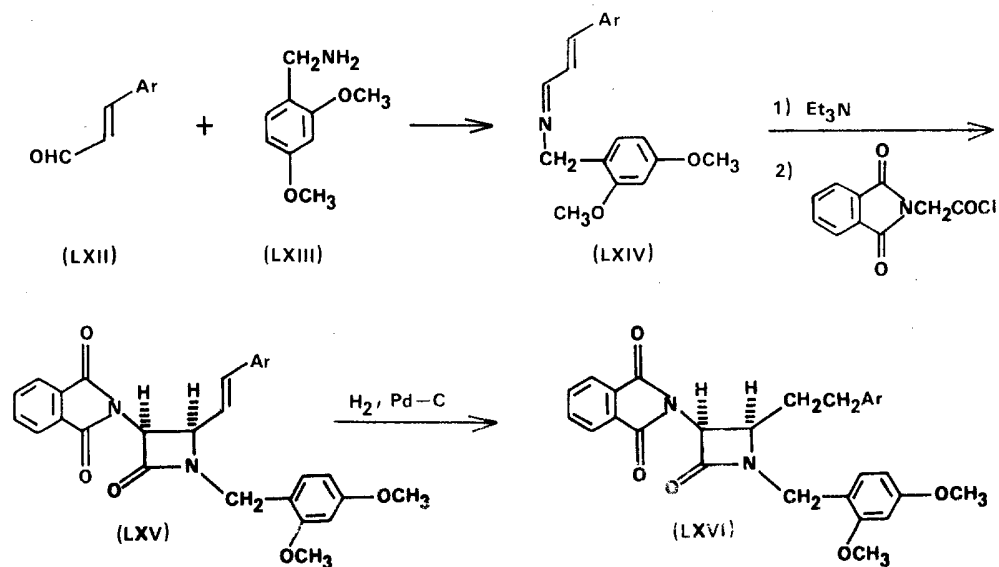


Postup 14

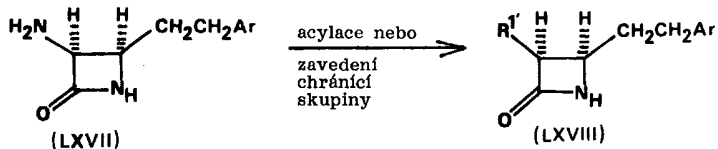




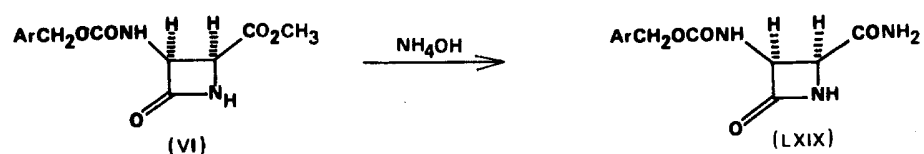
Postup 15



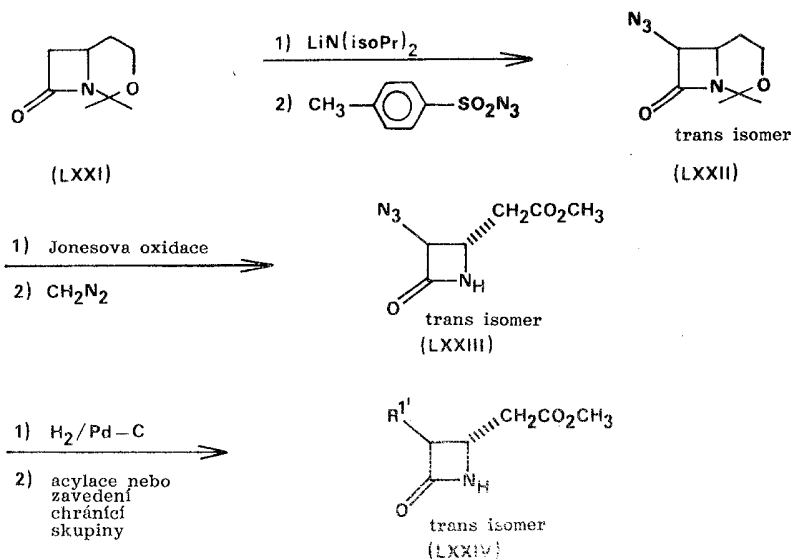
- 1) CH_3NHNH_2
- 2) $\text{ArCH}_2\text{OCOCl}$
- 3) $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$
- 4) $\text{H}_2, \text{Pd}-\text{C}$



Postup 16



Postup 17



Ve shora uvedených vzorcích

Ac znamená acetylovou skupinu,

Et znamená ethylovou skupinu,

Me znamená methylovou skupinu,

isoPr znamená isopropylovou skupinu,

Ar znamená arylovou skupinu,

R^1 znamená acylovanou nebo chráněnou aminovou skupinu,

DBU znamená 1,3-diaza-bicyklo[5,4,0]-7-undecen a

DCC znamená dicyklohexylkarbodiimid.

Výchozími materiály, které se používají ve shora uvedených postupech 1 až 17, jsou například methylester cis 3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (IV) popsány v J. Amer. Chem. Soc. 99, 2352 (1977), methylester cis 1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-ftalimido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (XIV) popsány v japonském patentovém vykládacím spisu č. 136 694/1976, cis 3-azido-4-fenyl-2-oxoazetidin (XXI) popsány v J. Org. Chem. 34, 1477 (1969), cis 3-azido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(2,2-dimethoxyethyl)-2-oxoazetidin (XXIV) popsány v J. Amer. Chem. Soc. 101, 4730 (1979), cis 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-fenoxyacetamido-4-fenyl-2-oxoazetidin (XXXI) popsány v Synthesis 1979, 543 a 2,2-dimethyl-1-aza-3-oxabicyklo[4,2,0]oktan-8-on (LXXI) popsány v J. Amer. Chem. Soc. 100, 313 (1978).

Tyto příklady zde nejsou uvedeny jako omezení výchozích materiálů. Jako výchozí sloučeninu lze použít jakoukoliv sloučeninu, která vyhovuje účelu podle tohoto vynálezu. Příklady takových výchozích materiálů budou uvedeny v následujících referenčních příkladech.

Tento vynález je níže ilustrován v dalších detailech pomocí příkladů a referenčních příkladů. Tomu je však zapotřebí rozumět tak, že příklady jsou uvedeny pouze kvůli ilustraci a nikoliv proto, aby omezovaly vynález.

Existuje mnoho variací, které se neodchylují od ducha a rozsahu vynálezu.

V následujících referenčních příkladech a příkladech se potup eluce chromatografie na koloně kontroluje chromatografií na tenké vrstvě (TLC). Při TLC se používají TLC desky Merck 60F₂₅₄. Eluce desek se provádí stejným rozpouštědlem jako eluce chromatografie na koloně. Pro detekci se používá ultrafialový detektor.

Isoluci se frakce se žádanou sloučeninou, jejíž skvrna se účinkem ninhydrinu, postříkáním 48% kyselinou bromovodíkovou a zahřátím tak, aby došlo k hydrolýze, zabarví červeno-purpurově.

Jestliže se pro eluci používají dva druhy rozpouštědel, pak se prvním popsaným rozpouštědlem z kolony eluuje a odstraní vedlejší produkt. Druhým rozpouštědlem se eluuje žádaný produkt, s výjimkou těch případů, kdy je to specificky popsáno jinak.

Sloučenina se vysuší nad bezvodým síranem sodným, pokud není jinak uvedeno. Pokud není v příkladech a v referenčních příkladech jinak uvedeno, pro eluci při čištění chromatografií na koloně "Amberlitu" nebo "Sephadexu" se používá nejdříve voda, potom postupně vodný roztok ethanolu s gradientově se zvyšující koncentrací ethanolu.

Pryskyřice "Amberlit" je produkt, který vyrábí firma Rohn a Haas Co., USA. "Dowex" je produkt firmy Dow Chemical Co., "Sephadex" je produkt firmy Pharmacia Fine Chemicals. Všechny teploty jsou nekorigované. Všechna procenta jsou procenta hmotnostní s výjimkou procent používaných u rozpouštědel.

U rozpouštědel jsou vždy používána objemová procenta. Uvedená NMR spektra byla měřena na spektrometru Varian Model EM 390 (90 MHz) nebo T60 (60 MHz) s tetramethylsilanem jako vnitřním nebo vnějším standardem. Všechny hodnoty (δ) jsou uváděny v ppm. Symbol s znamená singlet, symbol d znamená dublet, q znamená kvartet, ABq znamená kvartet typu AB, t znamená triplet, dd znamená dublet dubletu, m znamená multiplet, sh znamená shoulder, br znamená široký (např. brs znamená široký singlet) a J znamená interakční konstantu. Symboly v příkladech a referenčních příkladech mají následující významy:

mg = miligram
g = gram
ml = mililitr
l = litr
rozkl. = za rozkladu
ppm = díl z milionu (part per milion)
mmol = milimol
M = molární (koncentrace)
HZ = Herz
Me = methylová skupina
Et = ethylová skupina
°C = stupně Celsia
max = maximum
NMR = nukleárně magnetická resonanční absorpce
IČ = infračervená absorpce
DMSO = dimethylsulfoxid
D₂O = těžká voda.

Pokus

Níže uvedená tabulka uvádí minimální inhibiční koncentrace (MIC) některých typických sloučenin obecného vzorce I podle tohoto vynálezu vyrobených v příkladech.

Metoda:

Minimální inhibiční koncentrace testovaných sloučenin byly stanoveny agarovou zředovací metodou. Konkrétně, 1,0 ml vodného roztoku testovaných sloučenin zředěný seriálovými zředěními se vlije do testované Petriho misky. Pak se do misky přidá 9,0 ml Trypticase Soy agaru a vše se smíchá.

Na desku s rozmíchaným agarem se nanese jedna klička suspenze (asi 10^8 CFU/ml) testovaného mikroorganismu. Inkubuje se přes noc při 37 °C. Minimální inhibiční koncentrace je nejnižší koncentrace testovaných sloučenin, která způsobí zřetelnou inhibici (úplnou) růstu testovaného mikroorganismu.

Testovaný mikroorganismus:

- (1) *Enterobacter cloacae* IFO 12937
(2) *Klebsiella pneumoniae* TN 1711

Výsledek:

Sloučenina	(g/ml)	
	Mikroorganismus	
	(1)	(2)
příklad č. 65	6,25	0,2
příklad č. 68	3,13	0,78
Příklad č. 72	1,56	-
příklad č. 133	1,56	0,39
příklad č. 136	-	1,56
příklad č. 138	-	6,25
příklad č. 144	6,25	3,13
příklad č. 147	3,13	0,39
příklad č. 158	3,13	6,25

P ř í k l a d 1

K roztoku 201,9 mg methylesteru cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxo-azetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer) ve 3,5 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 159,2 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá 5 dnů za teploty místnosti. Potom se přidá dalších 80 mg komplexu pyridin-oxid sírový.

V míchání se pokračuje další dva dny. K reakční směsi se přidá 50 ml etheru. Z reakční směsi se vyloučí pevné nerozpustné látky. Supernatantní etherová vrstva se dekantuje. Přidáním dalšího etheru se promyje nerozpustné látky.

Etherová vrstva se opět dekantuje. Zbylé nerozpuštěné látky se rozpustí v 5 ml vody. Výsledný roztok se zfiltruje. Filtrát se nechá projít kolonou Dowexu 50W (v Na-formě). Proteklá kapalina se lyofilizuje. Lyofilizát se rozpustí v minimálním množství vody a pak se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II. Opětnou lyofilizací se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn-isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 400, 3 225, 1 780, 1 735, 1 670 a 1 055. $^1\text{H-NMR}$ spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,6 (s, $-\text{COOCH}_3$), 3,84 (s, $=\text{N-OCH}_2$), 4,29 (s, Cl-CH_2), 4,45 (d, $J = 6\text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,38 (dd, $J = 6\text{ Hz}$, $J = 8\text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,23 (s, $\text{S}=\text{C}(\text{H})$), 9,41 (d, $J = 8\text{ Hz}$, NH ).

P ř í k l a d 2

Ke 2 ml vodného roztoku, který obsahuje 85 mg sodné soli cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer) se za chlazení ledem a za míchání přidá 23,85 mg sodné soli monomethyldithio-karboamové kyseliny. V míchání se pokračuje 40 minut za teploty místnosti.

Přidá se dalších 7 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny. V míchání se pokračuje dalších 30 minut. Reakční směs se pak zfiltruje. Filtrát se promyje etherem. Vodná vrstva se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II a potom se lyofilizuje.

Vyrobí se sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxy- α -karbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 350, 1 775 a 1 055. NMR-spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,61 (s, $-\text{COOCH}_3$), 3,81 (s, $=\text{N}-\text{OCH}_3$), 4,45 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,35 (dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,56 (s, $\text{S}=\text{CH}$), 7,1 (široký s, $-\text{NH}_2$), 9,33 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, NH ).

P ř í k l a d 3

K roztoku 418 mg cis-4-acetoxymethyl-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidinu (syn isomer) ve 3 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 319 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá 24 hodiny za teploty místnosti.

Přidá se dalších 159 mg komplexu pyridin-oxid sírový a v míchání se pokračuje dalších 48 hodin. Potom se přidá druhá dávka 159 mg komplexu a v míchání se pokračuje dalších 70 hodin. K reakční směsi se pak přidá ether. Z reakční směsi vypadne nerozpustný materiál. Ether se dekantuje.

Dalším etherem se promyje nerozpustný materiál, který se pak odfiltruje. Získané krystaly se rozpustí v 5 ml vody. Roztok se zfiltruje. Filtrát se nechá projít kolonou Dowexu 50W (Na-forma). Lyofilizát proteklého filtrátu se rozpustí v 5 ml vody. Vyčistí se chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II.

Po lyofilizaci se získá sodná sůl cis-4-acetoxymethyl-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 3 250, 1 760, 1 665 a 1 045. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,95 (s, $-\text{OCOCH}_3$), 3,83 (s, $=\text{N}-\text{OCH}_3$), 3,8 až 4,4 (m, $\text{C}_4\text{-H}$ a $-\text{CH}_2\text{OCO}$), 4,3 (s, ClCH_2-), 5,15 (dd, $J = 4 \text{ Hz}$, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,3 (s, $\text{S}=\text{CH}$), 9,3 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, NH ).

P ř í k l a d 4

Za chlazení ledem a za míchání se 41 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny přidá ke 4 ml vodného roztoku, který obsahuje 150 mg sodné soli cis-4-acetoxymethyl-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

Směs se míchá 30 minut za teploty místnosti. Přidá se dalších 10 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny. V míchání se pokračuje dalších 30 minut. Reakční směs se zfiltruje. Filtrát se pak promyje etherem, vodná vrstva se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II.

Po lyofilizaci se vyrobí sodná sůl cis-4-acetoxymethyl-3-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 425, 3 300, 1 760, 1 660, 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,94 (s, $-\text{OCOCH}_3$), 3,78 (s, $=\text{N}-\text{OCH}_3$), 3,9 až 4,4 (m, $\text{C}_4\text{-H}$ a $-\text{CH}_2\text{OCO}$), 5,15 (dd, $J = 4,5 \text{ Hz}$, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,66 (s, $\text{S}=\text{CH}$), 7,1 (široký s, $-\text{NH}_2$), 9,2 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, $-\text{NH}$ ).

P ř í k l a d 5

K roztoku 150 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(1-methyl-5-tetrazolylthiomethyl)-2-oxoazetidinu ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 137 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá 24 hodiny za teploty místnosti. Přidá se dalších 70 mg komplexu pyridin-oxid sírový. V míchání se pokračuje další 2 hodiny.

K reakční směsi se přidá ether. Získá se tak nerozpustná pevná látka. Ether se dekantuje. Přidá se další dávka etheru, aby se nerozpustná látka promyla. Ta se pak odfiltruje. Odfiltrované krystaly se rozpustí v 15 ml vody a roztok se zfiltruje.

Filtrát se nechá projít kolonou Dowexu 50W (Na-forma). Eluent se lyofilizuje. Lyofilizát se rozpustí v 5 ml vody, vyčistí se chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II a opět se lyofilizuje. Vyrobit se sodná sůl cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(1-methyl-5-tetrazolylthio-methyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 775, 1 690, 1 055. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 8,87 (s, $-\text{NCH}_3$), 3,8 až 4,3 (m, $\text{C}_4\text{-H}$ a $\text{CH}_2\text{S-}$), 4,96 (dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 10 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,1 (s, $-\text{CH}_2\text{O-}$), 7,35 (s, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 8,16 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, $-\text{NH}$).

P ř í k l a d 6

K roztoku methylesteru 202 mg cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (anti isomer) ve 3,5 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 159 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá 4 dny za teploty místnosti.

Přidá se dalších 80 mg komplexu pyridin-oxid sírový. V míchání se pokračuje další 1 den. Potom se přidá 50 ml etheru. Z reakční směsi vypadne nerozpustná sirupovitá látka. Etherová vrstva se dekantuje. Nerozpustné látky se promyjí etherem. Etherová vrstva se opět dekantuje.

Zbylé nerozpuštěné sirupovité látky se rozpustí v 6 ml vody. Roztok se po zfiltrování nechá projít kolonou Dowexu 50W (Na-forma). Lyofilizát eluentu se rozpustí v minimálním množství vody, pak se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II a lyofilizuje se.

Vyrobit se sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (anti isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 760, 1 670, 1 040. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,69 (s, $-\text{COOCH}_3$), 2,98 (s, NOCH_3), 4,35 (s, $\text{Cl-CH}_2\text{-}$), 4,49 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,41 (dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,99 (s, S-CH), 9,14 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, NH ).

P ř í k l a d 7

Ke 2 ml vodného roztoku, který obsahuje 85 mg sodné soli cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (anti isomer), se za chlazení ledem a za míchání přidá 21 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny.

Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Přidá se dalších 7 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny. V míchání se pokračuje další 1 hodinu. Reakční směs se zfiltruje. Filtrát se promyje etherem. Vodná vrstva se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II a lyofilizací.

Vyrobit se sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (anti-isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 760 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,68 (s, $-\text{COOCH}_3$), 3,92 (s, $-\text{NOCH}_3$), 4,46 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,36 (dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,03 (brs, $-\text{NH}_2$), 7,38 (s, S-CH), 9,04 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, NH ).

P ř í k l a d 8

K roztoku 112 mg methylesteru cis-3-fenylacetamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 3,5 ml N,N-dimethylformamidu se přidá komplex 159 mg pyridinu s oxidem sírovým. Směs se míchá 5 dnů za teploty místnosti. Přidá se dalších 80 mg komplexu pyridin-oxid sírový.

V míchání se pokračuje další jeden den. Potom se k reakční směsi přidá 50 ml etheru. Tím se z roztoku vyloučí sirupovitá sraženina. Ether se dekantuje. Přidá se další ether, kterým se sirupovitá sraženina promyje. Ether se opět dekantuje. Sirupovitá sraženina se rozpustí v 5 ml vody.

Roztok se zfiltruje. Filtrát se nechá projít kolonou Dowexu 50W (Na-forma). Lyofilizát eluentu z kolony se rozpustí v minimálním množství vody. Pak se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II. Po lyofilizaci se získá sodná sůl cis-4-methoxykarbonyl-3-fenyl-acetamido-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 740, 1 650, 1 255. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,46 (CH_2CO a OCH_3), 4,39 (d, $J = 6 \text{ Hz}$), 5,25 (dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7,24 (s, C_6H_5), 8,82 (d, CONH).

P ř í k l a d 9

K roztoku 30 mg cis-4-acetamidomethyl-3-fenylacetamido-2-oxoazetidinu v 0,7 ml N,N-dimethylacetamidu se přidá 52 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá 69 hodin za teploty místnosti. Potom se přidá 35 ml etheru. Získá se tak sirupovitá sraženina.

Ether se dekantuje a přidá se další ether. Ether se dekantuje a zbývající sirupovitý precipitát se rozpustí v 1 ml vody. Roztok se zfiltruje. Filtrát se promyje kolonou Dowexu 50W (Na-forma). Lyofilizát eluentu z kolony se rozpustí v minimálním množství vody a vyčistí se chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II. Po lyofilizaci se získá sodná sůl cis-4-acetamidomethyl-3-fenyl-acetamido-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400 (široký pás), 1 760, 1 640, 1 515, 1 255 a 1 050. NMR spektrum (D_2O , ppm): 1,91 (s, COCH_3), 3,52 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, CH_2N), 3,68 (s, CH_2CO), 4,37 (dd, $J = 5,5 \text{ Hz}$, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,19 (d, $J = 5,5 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,38 (m, C_6H_5).

P ř í k l a d 10

K roztoku 250 mg methylesteru cis-3-[2-(chloracetamido-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 190,4 mg komplexu oxid sírový-pyridin. Směs se míchá 24 hodiny za teploty místnosti.

Ke směsi se přidá dalších 95 mg komplexu oxid sírový-pyridin. V míchání se pokračuje další 24 hodiny. K reakční směsi se přidá 20 ml etheru. Ze směsi vypadnou nerozpustné pevné látky. Supernatantová etherová vrstva se odstraní. Aby se pevná látka promyla, přidá se ke zbytku 20 ml čerstvého etheru.

Podobný postup se zopakuje. Etherová vrstva se odstraní. Nerozpustná pevná látka se suspenduje ve 20 ml vody. K suspenzi se přidá 12 ml Dowexu 50W (Na-typ). Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Průmysl se odfiltruje. Filtrát se lyofilizuje. Výsledný prášek se rozpustí ve 20 ml vody a vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II.

Takto vyčištěný produkt se lyofilizuje. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 600 až 3 200, 1 790 až 1 750, 1 700 až 1 670 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,23 (3H, t, $J = 6$ Hz, CH_2CH_3), 3,62 (3H, s, COOCH_3), 4,12 (2H, q, $J = 6$ Hz, CH_2CH_3), 4,34 (2H, s, ClCH_2), 4,49 (1H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,43 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,29 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 9,40 (1H, d, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$), 12,92 (1H, široký s, ClCH_2CONH).



Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_5\text{NaO}_9\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 30,25 % C, 3,45 % H, 12,60 % N; nalezeno: 30,01 % C, 3,46 % H, 12,46 % N.

P ř í k l a d 11

K roztoku 110 mg sodné soli cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer) v 8 ml vody se za chlazení ledem přidá 30 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti.

Potom se k reakční směsi přidá dalších 10 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny. Reakční směs se míchá další jednu hodinu. Výsledná reakční směs se zfiltruje a filtrát se promyje etherem. Vodná vrstva se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II a pak se lyofilizuje. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 500 až 3 300, 1 790 až 1 750, 1 680, 1 625, 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,21 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 3,61 (3H, s, COOCH_3), 4,07 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 4,47 (1H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,39 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,56 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 7,15 (2H, br s, NH_2), 9,30 (1H, d, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).



Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 30,06 % C, 3,78 % H, 14,61 % N; nalezeno: 30,33 % C, 3,53 % H, 14,76 % N.

P ř í k l a d 12

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(propoxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 2 970, 1 780, 1 750, 1 680 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 0,89 (3H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,65 (2H, sextet, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,60 (3H, s, COOCH_3), 4,01 (2H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,32 (2H, s, ClCH_2), 4,48 (1H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,43 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,25 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 9,4 (1H, s, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$), 12,9 (1H, br s, ClCH_2CONH).



Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{NaO}_9\text{S}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 33,18 % C, 3,34 % H, 12,90 % N; nalezeno: 33,19 % C, 3,51 % H, 12,93 % N.

P ř í k l a d 13

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(propoxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 425, 1 780, 1 750, 1 680, 1 620 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 0,88 (3H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,62 (2H, sextet, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,61 (3H, s, COOCH_3), 3,98 (2H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,48 (1H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,4 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,52 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 7,14 (2H, široký s, NH_2), 9,31 (1H, d, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).



Pro $C_{13}H_{16}N_5NaO_8S_2 \cdot 2H_2O$ vypočteno: 31,64 % C, 4,09 % H, 14,19 % N; nalezeno: 31,70 % C, 3,81 % H, 14,43 % N.

P ř í k l a d 14

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 600 až 3 300, 1 780 až 1 750, 1 700 až 1 670, 1 055.
NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,23 (6H, d, $J = 6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,62 (3H, s, COOCH_3), 4,31 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,33 (2H, s, ClCH_2), 4,50 (1H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,45 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,24 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 9,32 (1H, d, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$), 12,90 (1H, široký singlet, ClCH_2CONH).

Pro $C_{15}H_{17}ClN_5NaO_9S_2 \cdot 2H_2O$ vypočteno: 31,61 % C, 3,71 % H, 12,29 % N; nalezeno: 31,58 % C, 3,65 % H, 12,28 % N.

P ř í k l a d 15

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 600 až 3 200, 1 780 až 1 750, 1 680, 1 620 až 1 055.
NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,20 (6H, d, $J = 6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,62 (3H, s, COOCH_3), 4,27 (1H, septet, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,47 (1H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,41 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,53 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 7,12 (2H, br s, NH_2), 9,18 (1H, d, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $C_{13}H_{16}N_5NaO_8S_2 \cdot 2H_2O$ vypočteno: 31,64 % C, 4,09 % H, 14,19 % N; nalezeno: 31,92 % C, 3,85 % H, 14,37 % N.

P ř í k l a d 16

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-butoxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 2 960, 1 780, 1 750, 1 680 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 0,89 (3H, t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,1 až 1,8 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,60 (3H, s, COOCH_3), 4,04 (2H, t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,30 (2H, s, ClCH_2), 4,49 (1H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,42 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,20 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 9,37 (1H, d, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $C_{16}H_{19}ClN_5NaO_9S_2 \cdot 2H_2O$ vypočteno: 32,91 % C, 3,97 % H, 11,99 % N; nalezeno: 32,58 % C, 3,80 % H, 11,83 % N.

P ř í k l a d 17

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(butoxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450 až 3 350, 1 790 až 1 750, 1 680, 1 620, 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 0,89 (t, 3H, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,1 až 1,8 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,61 (3H, s, COOCH_3), 4,01 (2H, t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,47 (1H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$),

5,39 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, C_3 -H), 6,54 (1H, s, S -H), 7,13 (2H, br s, NH_2), 9,3 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3 -NH).

Pro $C_{14}H_{18}N_5NaO_8S_2 \cdot 2H_2O$ vypočteno: 33,13 % C, 4,37 % H, 13,80 % N; nalezeno: 33,01 % C, 4,10 % H, 13,85 % N.

P ř í k l a d 18

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-benzyloxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}$, cm^{-1}): 3 550 až 3 250, 1 780, 1 750, 1 680, 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,52 (3H, s, $COOCH_3$), 4,33 (2H, s, $ClCH_2$), 4,51 (1H, d, $J = 6$ Hz, C_4 -H), 5,16 (2H, s, fenyl- CH_2), 5,49 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, C_3 -H), 7,27 (1H, s, S -H), 7,38 (5H, s, fenylové protony), 9,59 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3 -NH), 12,9 (1H, široký s, $ClCH_2CONH$).

Pro $C_{19}H_{17}ClN_5NaO_9S_2 \cdot H_2O$ vypočteno: 38,03 % C, 3,19 % H, 11,67 % N; nalezeno: 38,07 % C, 3,27 % H, 11,72 % N.

P ř í k l a d 19

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-benzyloxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}$, cm^{-1}): 3 450 až 3 325, 1 780, 1 750, 1 675, 1 620, 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,54 (3H, s, $COOCH_3$), 4,49 (1H, d, $J = 6$ Hz, C_4 -H), 5,12 (2H, s, fenyl- CH_2), 5,42 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, C_3 -H), 6,57 (1H, s, S -H), 7,16 (2H, br s, NH_2), 7,37 (5H, s, fenylové protony), 9,48 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3 -NH).

Pro $C_{17}H_{16}N_5NaO_8S_2 \cdot 2H_2O$ vypočteno: 37,70 % C, 3,72 % H, 12,93 % N; nalezeno: 37,26 % C, 3,37 % H, 12,93 % N.

P ř í k l a d 20

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(5-chlor-2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}$, cm^{-1}): 1 790, 1 740, 1 680, 1 550 a 1 060. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,63 (3H, s, $COOCH_3$), 3,89 (3H, s, $NOCH_3$), 4,37 (2H, s, $ClCH_2$), 4,46 (1H, d, $J = 6$ Hz, C_4 -H), 5,40 (1H, dd, $J = 6$ Hz, C_3 -H), 9,48 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3 -NH), 13,1 (1H, široký singlet, $ClCH_2CONH$).

Pro $C_{13}H_{12}Cl_2N_5O_9S_2Na \cdot 2H_2O$ vypočteno: 27,09 % C, 2,80 % H, 12,15 % N; nalezeno: 27,42 % C, 2,80 % H, 12,39 % N.

P ř í k l a d 21

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-5-chlor-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}$, cm^{-1}): 3 400, 1 780, 1 750, 1 680, 1 620, 1 540, 1 060. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,64 (3H, s, $COOCH_3$), 3,83 (3H, s, $NOCH_3$), 4,44 (1H, d, $J = 6$ Hz, C_4 -H), 5,36 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, C_3 -H), 7,30 (2H, s, NH_2), 9,32 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3 -NH).

Pro $C_{11}H_{11}ClN_5NaO_8S_2 \cdot 2H_2O$ vypočteno: 26,43 % C, 3,02 % H, 14,01 % N; nalezeno: 26,22 % C, 3,15 % H, 14,13 % N.

P ř í k l a d 22

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(butoxykarbonyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 780, 1 740, 1 680 a 1 060. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 0,73 až 1,73 (7H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,86 (3H, s, NOCH_3), 4,43 (2H, s, ClCH_2), 4,46 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,40 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,30 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 9,41 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 11,93 (1H, br s, ClCH_2CONH).

Pro $C_{16}H_{19}ClN_5NaO_9S_2 \cdot H_2O$ vypočteno: 33,95 % C, 3,74 % H, 12,37 % N; nalezeno: 33,79 % C, 3,79 % H, 12,39 % N.

P ř í k l a d 23

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(butoxykarbonyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 3 320, 1 790, 1 750, 1 670, 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 0,7 až 1,76 (7H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,80 (3H, s, NOCH_3), 4,00 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,43 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,33 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,56 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 7,13 (2H, br s, NH_2), 9,41 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $C_{14}H_{18}N_5NaO_8S_2 \cdot H_2O$ vypočteno: 34,35 % C, 4,11 % H, 14,30 % N; nalezeno: 34,51 % C, 4,07 % H, 14,42 % N.

P ř í k l a d 24

K roztoku 180 mg methylesteru trans-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer) v 1,8 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 142 mg komplexu pyridin-oxid sírový a směs se míchá za teploty místnosti. Po dvou dnech a potom po čtyřech dnech se přidá vždy po 142 mg komplexu pyridin-oxid sírový.

Směs se míchá celkem šest dnů. K reakční směsi se přidá 50 ml etheru. Etherová vrstva se dekantuje. Tento postup se třikrát zopakuje. Výsledná sirupovitá látka, která není rozpustná v etheru, se rozpustí v malém množství vody. Roztok se nechá projít kolonou Dowexu 50W (Na-forma). Lyofilizát eluentu se rozpustí v malém množství vody. Roztok se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II.

Po lyofilizaci se získá sodná sůl trans-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 780, 1 670 a 1 550. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,7 (3H, s, COOCH_3), 3,9 (3H, s, NOCH_3), 4,1 (1H, d, $J = 2 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,35 (2H, s, ClCH_2), 4,8 (1H, dd, $J = 2 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,4 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 9,6 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

P ř í k l a d 25

K roztoku 320 mg methylesteru cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-acetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 282,3 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá 48 hodin za teploty místnosti. Přidá se dalších 141 mg komplexu pyridin-oxid sírový.

V míchání se pokračuje další 24 hodiny. Potom se přidá 30 ml etheru a etherová vrstva se dekantuje. Tento postup se dvakrát zopakuje. Výsledná sirupovitá látka, která je nerozpustná v etheru, se rozpustí v 10 ml vody.

Nerozpustný materiál se odfiltruje. Filtrát se nechá projít kolonou Dowexu 50W (Na-forma). Eluent se za sníženého tlaku zahustí na objem asi 10 ml a vyčistí se chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II. Po lyofilizaci se získá sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 600 až 3 200, 1 790 až 1 760, 1 680, 1 060. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,26 (2H, s, $\text{S}-\text{CH}_2$), 3,56 (3H, s, COOCH_3), 4,32 (2H, s, ClCH_2), 4,43 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{H} = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,92 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}_2$), 8,70 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 12,56 (1H, br s, ClCH_2CONH).

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{NaO}_8\text{S}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 29,97 % C, 2,93 % H, 11,65 % N; nalezeno: 30,13 % C, 3,29 % H, 12,02 % N.

Příklad 26

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 330, 1 790 až 1 750, 1 680, 1 625 a 1 060. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,32 (2H, s, CH_2), 3,32 (2H, s, CH_2), 3,59 (3H, s, COOCH_3), 4,42 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,29 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,28 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}_2$), 7,20 (2H, br s, NH_2), 8,59 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{NaO}_7\text{H}_2\text{S}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 29,70 % C, 3,24 % H, 13,85 % N; nalezeno: 29,98 % C, 3,49 % H, 13,53 % N.

Příklad 27

K roztoku 169 mg beta-isomeru methylesteru cis-3-{D-2-[4-(butyl)-2,3-dioxo-1-piperazin-karboxamido]-2-fenylacetamido}-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (referenční příklad 39) v 1 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 114 mg komplexu pyridin-oxid sírový.

Směs se míchá za teploty místnosti. Po deseti dnech a pak po dalším jednom dnu se přidá po 57 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Reakční směs se míchá celkem 12 dnů. Ke směsi se přidá 20 ml etheru. Etherová vrstva se dekantuje.

Tento postup se dvakrát zopakuje. Zbývající nerozpuštěné látky se suspendují ve 25 ml vody. K suspenzi se přidá Dowex 50W (Na-forma). Směs se míchá 1,5 hodiny za teploty místnosti. Získá se práškovitý produkt, který se rozpustí v malém množství vody. Vodný roztok se vyčistí na koloně Amberlitu XAD-II chromatografií.

Po lyofilizaci eluátu se získá sodná sůl cis-3-{D-2-[4-(Butyl)-2,3-dioxo-1-piperazin-karboxamido]-2-fenylacetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (beta-isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 410, 1 775, 1 720, 1 685, 1 290 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,09 (3H, s, COOCH_3), 4,37 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,20 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,54 (1H, d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, fenyl- CH).

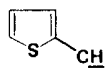
Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{NaO}_{10}\text{S}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 43,21 % C, 4,94 % H, 11,45 % N; nalezeno: 43,10 % C, 5,08 % H, 11,41 % N. $[\alpha]_D^{22} = -12,9^\circ$ ($c = 0,155$, H_2O).

Stejným způsobem jako je shora uvedeno se vyrobí odpovídající alfa-isomer. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 1 780, 1 720, 1 680, 1 270 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,60 (3H, s, COOCH_3), 4,47 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,13 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,48 (1H, d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, fenyl- CH).

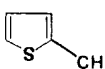
Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{NaO}_{10}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 43,21 % C, 4,94 % H, 11,45 % N; nalezeno: 43,66 % C, 4,85 % H, 11,54 % N. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -43,7^\circ$ ($c = 0,135$, H_2O).

P ř í k l a d 28

Stejným způsobem jako v příkladu 27 se vyrobí alfa- i beta-isomer sodné soli cis-3-{D-2-[4-(butyl)-2,3-dioxo-1-piperazin-karboxamido]-2-(2-thienyl)acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

Beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 775, 1 710, 1 675, 1 520, 1 370, 1 185. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,26 (3H, s, COOCH_3), 4,40 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,31 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,82 (1H, d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, ).

Pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{NaO}_{10}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 38,89 % C, 4,56 % H, 11,34 % N; nalezeno: 38,50 % C, 4,56 % H, 11,30 % N.

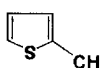
Alfa-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 780, 1 720, 1 680, 1 520, 1 370 a 1 185. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,61 (3H, s, COOCH_3), 4,46 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,17 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,73 (1H, d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, ).

Pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{NaO}_{10}\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 40,06 % C, 4,37 % H, 11,68 % N; nalezeno: 39,64 % C, 4,53 % H, 11,54 % N.

P ř í k l a d 29

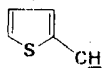
K roztoku 261 mg methylesteru beta-isomeru cis-3-{D-2-[4-(oktyl)-2,3-dioxo-1-piperazin-karboxamido]-2-(2-thienyl)acetamido}-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (referenční příklad 39) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 155 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá 5 dnů za teploty místnosti.

K reakční směsi se přidá 20 ml etheru. Etherová vrstva se dekantuje. Tento postup se zopakuje třikrát. Pevné látky, které jsou nerozpustné v etheru, se suspendují v 50 ml vody. K suspenzi se přidá Dowex 50W (Na-forma) a směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Pryskyřice se odfiltruje. Filtrát se lyofilizuje.

Výsledný práškovitý produkt se rozpustí v malém objemu vody. Roztok se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II a eluát se lyofilizuje. Vyrobí se sodná sůl cis-3-{D-2-[4-(oktyl)-2,3-dioxo-1-piperazin-karboxamido]-2-(2-thienyl)acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (beta-isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 760, 1 670. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,62 (3H, s, COOCH_3), 4,48 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,77 (1H, d, ).

Pro $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{NaO}_{10}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 42,79 % C, 5,39 % H, 10,40 % N; nalezeno: 42,98 % C, 5,64 % H, 10,64 % N.

Stejným způsobem jako shora uvedeno se vyrobí alfa-isomer odpovídající sloučeniny. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 765, 1 675. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,22 (3H, s,

COOCH₃), 4,42 (1H, d, J = 6 Hz, C₄-H), 5,35 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 5,88 (1H, s, ).

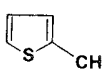
Pro C₂₄H₃₂NaO₁₀S₂·2H₂O vypočteno: 42,79 % C, 5,39 % H, 10,40 % N; nalezeno: 42,64 % C, 5,51 % H, 10,62 % N.

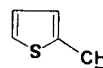
P ř í k l a d 30

K roztoku 330 mg methylesteru beta-isomeru trans-3-[D-2-(4-oktyl-2,3-dioxo-1-piperazin-karboxamido)-2-(2-thienyl)acetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (referenční příklad 39) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 196 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá za teploty místnosti.

Třetí a čtvrtý den se k reakční směsi řídá po 98 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Reakční směs se pak míchá dále, celkem čtyři dny. Přidá se 20 ml etheru. Etherová vrstva se dekantuje. Tento postup se dvakrát zopakuje. Výsledná gumovitá látka, která je nerozpustná v etheru, se smíchá s 15 ml vody a 15 ml Dowexu 50W (Na-forma).

Směs se míchá 1,5 hodiny za teploty místnosti. Průskřice se odfiltruje. Filtrát se lyofilizuje. Získá se práškovitý produkt, který se rozpustí v malém množství vody. Vodný roztok se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II a následuje lyofilizace. Vyrobí se sodná sůl trans-3-[D-2-(4-oktyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-(2-thienyl)-acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (beta-isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 420, 2 930, 1 780, 1 720, 1 680, 1 515, 1 255 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d₆, ppm): 3,68 (3H, s, COOCH₃), 3,98 (1H, d, J = 3 Hz, C₄-H), 4,70 (1H, dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 5,69 (1H, d, J = 8 Hz, ).

Jestliže se postupuje stejným způsobem jako shora uvedeno, vyrobí se odpovídající alfa-isomer. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 2 925, 1 780, 1 710, 1 680, 1 510, 1 470, 1 365, 1 260 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d₆, ppm): 3,66 (3H, s, COOCH₃), 4,02 (1H, d, J = 3 Hz, C₄-H), 4,72 (1H, dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 5,71 (1H, d, J = 7 Hz, ).

P ř í k l a d 31

K roztoku 625 mg cis-4-acetamidomethyl-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidinu (syn isomer) v 6 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 477 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá 28 hodin při teplotě 27 až 28 °C.

K reakční směsi se přidá 90 ml etheru. Etherová vrstva se dekantuje. Tento postup se dvakrát zopakuje. Zbývající sirupovitá látka se rozpustí v 90 ml vody. K roztoku se přidá 70 ml Dowexu 50W (Na-forma). Směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Průskřice se odfiltruje.

Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II. Po lyofilizaci se získá sodná sůl cis-4-acetamidomethyl-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 340, 1 770, 1 660, 1 650, 1 275 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,84 (3H, s, COCH_3), 3,1 až 3,4 (2H, m, CH_2NH), 3,84 (3H, s, NOCH_3), 3,9 až 4,2 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,40 (2H, s, ClCH_2), 5,19 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,51 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 9,40 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 12,65 (1H, široký s, ClCH_2CONH)..

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_6\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 21/2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 29,82 % C, 3,75 % H, 14,90 % N; nalezeno: 29,83 % C, 3,69 % H, 15,01 % N.

P ř í k l a d 32

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-4-acetamidomethyl-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 765, 1 660, 1 540, 1 280, 1 250 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,77 (3H, s, COCH_3), 3,20 až 3,60 (2H, m, CH_2NH), 3,86 (3H, s, NOCH_3), 3,8 až 4,1 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,12 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,81 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 7,15 (2H, br s, NH_2), 9,33 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{NaO}_7\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 30,13 % C, 4,00 % H, 17,56 % N; vypočteno: 30,43 % C, 4,12 % H, 17,34 % N.

P ř í k l a d 33

Stejným způsobem jako v příkladu 31 se vyrobí sodná sůl cis-4-benzamidomethyl-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 645, 1 550, 1 280 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,3 až 3,6 (2H, m, CH_2NH), 3,92 (3H, s, NOCH_3), 4,0 až 4,3 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,45 (2H, s, ClCH_2), 5,28 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,54 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 7,4 až 7,9 (5H, m, fenylové protony), 9,49 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_6\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 36,99 % C, 3,59 % H, 13,62 % N; nalezeno: 36,94 % C, 3,49 % H, 13,29 % N.

P ř í k l a d 34

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-benzamidomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 765, 1 645, 1 280, 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,3 až 3,7 (2H, m, CH_2NH), 3,86 (3H, s, NOCH_3), 3,9 až 4,3 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,23 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,82 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 7,17 (2H, br s, NH_2), 7,4 až 7,9 (5H, m, fenylové protony), 9,36 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{NaO}_7\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 37,78 % C, 3,92 % H, 15,55 % N; nalezeno: 37,51 % C, 3,73 % H, 15,67 % N.

P ř í k l a d 35

Stejným způsobem jako v příkladu 31 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-4-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetoxymethyl]-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 765, 1 670, 1 560, 1 275, 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,83 a 3,89 (2 x 3 H, 2 x s, 2 x NOCH_3), 4,31 (4H, 2 x ClCH_2), 4,1 až 4,4 (2H, m, CH_2OC), 4,80 až 5,10 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,31 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,19 a 7,53 (2 x 1H, 2 x s, 2 x $\text{S}-\text{H}$), 9,34 (1H, s, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $C_{20}H_{19}Cl_2N_8NaO_{11}S_3 \cdot 4H_2O$ vypočteno: 29,67 % C, 3,36 % H, 13,84 % N; nalezeno: 29,53 % C, 3,11 % H, 13,83 % N.

P ř í k l a d 36

K roztoku 221 mg sodné soli cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-4-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetoxymethyl]-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny v 10 ml vody se za chlazení ledem přidá 85 mg sodné soli monomethyl-dithiokarbamové kyseliny za míchání. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti, pak se přidá 40 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny a reakční směs se míchá další jednu hodinu za teploty místnosti.

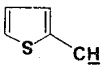
Reakční směs se promyje ethylacetátem a etherem v uvedeném pořadí. Potom se reakční směs za sníženého tlaku zahustí. Koncentrát se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II. Po následující lyofilizaci se získá sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-4-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetoxymethyl]-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 760, 1 670, 1 540, 1 275 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,80 (a 3,86 (2 x 3H, 2 x s, 2 x NOCH_3), 4,1 až 4,4 (2H, m, CH_2OC), 4,8 až 5,05 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,25 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,63 a 6,94 (2 x 1H, 2 x s, 2 x skupina $\text{S}-\text{CH}$), 7,10 (2H, široký singlet, NH_2), 9,22 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $C_{16}H_{17}N_8NaO_9S_3 \cdot 3H_2O$ vypočteno: 30,09 % C, 3,63 % H, 17,55 % N; nalezeno: 30,18 % C, 3,51 % H, 17,68 % N.

P ř í k l a d 37

Stejným způsobem jako v příkladu 30 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(2-thienylacetoxymethyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 410, 1 765, 1 670, 1 550, 1 270, 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,72 (2H, br s, , 3,95 až 4,52 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,30 (2H, s,

ClCH_2), 5,25 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,41 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$).

P ř í k l a d 38

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(2-thienylacetoxymethyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 770, 1 740, 1 670, 1 615, 1 535, 1 270, 1 250 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,75 (3H, s, NOCH_3), 5,20 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,71 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$), 7,14 (2H, br s, NH_2), 9,22 (1H, d, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $C_{16}H_{16}N_8NaO_8S_3 \cdot 2H_2O$ vypočteno: 34,22 % C, 3,59 % H, 12,47 % N; nalezeno: 34,42 % C, 3,32 % H, 12,30 % N.

P ř í k l a d 39

Stejným způsobem jako v příkladu 30 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(1-methyl-1H-tetrazolyl(5)-thiomethyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 420, 1 765, 1 660, 1 560 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,91 (3H, s, NCH_3), 3,94 (3H, s, OCH_3), 4,34 (2H,

s, ClCH₂), 5,29 (1H, dd, J = 6 Hz, C₃-H), 7,48 (1H, s, S  H), 9,46 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

P ř í k l a d 40

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 410, 1 770, 1 660, 1 610, 1 535, 1 280 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d₆, ppm): 3,88 (3H, s, NCH₃), 3,92 (3H, s, OCH₃), 5,22 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 6,75 (1H, s, S  H), 7,13 (2H, br s, NH₂), 9,31 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

Pro C₁₂H₁₄N₉NaO₆S₃·21/2H₂O vypočteno: 26,46 % C, 3,52 % H, 23,15 % N; nalezeno: 26,46 % C, 3,59 % H, 22,70 % N.

P ř í k l a d 41

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methylthiomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 420, 1 760, 1 660, 1 550, 1 270, 1 240 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d₆, ppm): 2,08 (3H, s, SCH₃), 2,68 až 3,06 (2H, m, CH₂S), 3,89 (3H, s, NOCH₃), 4,32 (2H, s, ClCH₂), 7,42 (1H, s, S  H).

P ř í k l a d 42

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methylthiomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 760, 1 660, 1 605, 1 535, 1 380, 1 245 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d₆, ppm): 2,08 (3H, s, SCH₃), 2,70 až 3,12 (2H, m, CH₂S), 3,71 (3H, s, NOCH₃), 6,74 (1H, s, S  H), 7,14 (2H, br s, NH₂).

P ř í k l a d 43

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 420, 1 760, 1 670, 1 560, 1 275 a 1 055. NMR spektrum (DMSO-d₆, ppm): 1,26 (3H, d, J = 6 Hz, C₄-CH₃), 3,98 až 3H, s, NOCH₃), 4,32 (2H, s, ClCH₂): 5,10 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 7,38 (1H, s, S  H), 9,33 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

P ř í k l a d 44

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 410, 1 760, 1 660, 1 535, 1 245 a 1 060. NMR spektrum (DMSO-d₆, ppm): 1,22 (3H, d, C₄-CH₃), 3,82 (3H, s, NOCH₃), 5,08 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 6,72 (1H, s, S  H), 7,16 (2H, br s, NH₂), 9,24 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

P ř í k l a d 45

K roztoku 500 mg cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(4-chlorfenyl)-2-oxoazetidinu (syn isomer) ve 12 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 353 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se nechá stát 18 dnů za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá 150 ml etheru.

Supernatantní etherová vrstva se odstraní. Ke zbytku se přidá 30 ml vody, 30 ml ethyl-

acetátu a 10 ml tetrahydrofuranu. Směs se protřepe. Organická vrstva se znovu extrahuje 30 ml vody. Vodné vrstvy se spojí, přidá se k nim 20 ml Dowexu 50W (Na-forma) a směs se míchá 30 minut za teploty místnosti. Průsýřice se odfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku na lázni, jejíž teplota nepřestoupí 30 °C.

Koncentrát se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II. Po lyofilizaci se získá sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(4-chlorfenyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3,73 (3H, s, NOCH_3), 4,30 (2H, s, ClCH_2), 5,11 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,32 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,75 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 9,23 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Příklad 46

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(4-chlorfenyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 420, 1 758, 1 660, 1 525, 1 270 a 1 050. NMR spektrum ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$, ppm): 3,88 (3H, s NOCH_3), 5,11 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 5,33 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,45 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$).

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_5\text{NaO}_6\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 33,61 % C, 3,57 % H, 13,07 % N; nalezeno: 33,61 % C, 3,28 % H, 12,77 % N.

Příklad 47

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(N,N-dimethylkarbamoyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 1 770, 1 660 a 1 550. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 2,8 a 3,0 (2 x 3H, 2 x s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,86 (3H, s, NOCH_3), 4,2 (2H, s, ClCH_2), 5,0 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,53 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$).

Příklad 48

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(N,N-dimethylkarbamoyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 350, 1 780 a 1 660. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 2,8 a 3,0 (2 x 3H, 2 x s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,83 (3H, s, NOCH_3), 4,93 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,3 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,6 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 8,96 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Příklad 49

K roztoku 278 mg methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 2,8 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 320 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá 2 dny za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá dalších 120 mg komplexu pyridin-oxid sírový.

Směs se míchá další jeden den. K reakční směsi se přidá 50 ml etheru. Výsledná práškovitá sraženina se odfiltruje a promyje etherem. Práškovitý produkt se rozpustí v 5 ml vody. Roztok se nechá projít kolonou Dowexu 50W (Na-forma). Lyofilizát eluentu se rozpustí v malém množství vody a vyčistí se chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II.

Lyofilizát takto vyčištěného produktu poskytuje sodnou sůl cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$, cm^{-1}): 3 300 a 1 750. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,56 (3H, s, CH_3), 4,43 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,36 (5H, s, fenylové protony), 8,13 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, NH).

Pro $C_{13}H_{13}N_2NaO_8S \cdot H_2O$ vypočteno: 39,19 % C, 3,79 % H, 7,03 % N; nalezeno: 39,04 % C, 3,99 % H, 7,26 % N.

P ř í k l a d 50

K roztoku 190 mg monohydrátu sodné soli cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny v 10 ml vody se přidá 190 mg 10% paladia na uhlí. Pak se směs katalyticky redukuje jednu hodinu za teploty místnosti a za normálního tlaku. Reakční směs se nechá projít vrstvou celitu, aby se odfiltroval katalyzátor. Filtrát se lyofilizuje. Vyrobit se sodná sůl cis-3-amino-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 1 770, 1 740 a 1 060. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 2,7 až 3,5 (2H, široký singlet, NH_2), 3,67 (3H, s, CH_3), 4,33 (2H, s, C_3 -H a C_4 -H).

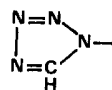
Pro $C_8H_7N_2NaO_6S \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$ vypočteno: 21,98 % C, 3,68 % H, 10,35 % N; nalezeno: 22,10 % C, 3,69 % H, 10,48 % N.

P ř í k l a d 51

Stejným způsobem jako v příkladu 30 se vyrobí sodná sůl cis-3-(2-thienylacetamido)-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 350, 1 770, 1 680, 1 540, 1 440, 1 260 a 1 060. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,53 (3H, s, CH_3), 3,68 (2H, s, CH_2), 4,43 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, C_4 -H), 5,26 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, C_3 -H), 8,85 (1H, dublet, $J = 9 \text{ Hz}$, NH).

P ř í k l a d 52

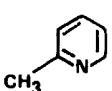
K roztoku 380 mg methylesteru cis-3-(1H-tetrazol-1-ylacetamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 3 ml N,N-dimethylacetamidu se přidá 807 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá 4 hodiny při 70 °C. Potom se přidá 50 ml etheru. Etherová vrstva se dekantuje. Ke zbytku se opět přidá 50 ml etheru. Podobný postup se zopakuje ještě dvakrát. Nerozpuštěný materiál se rozpustí v 5 ml vody. Vodný roztok se nechá projít kolonou naplněnou 40 ml Amberlitu IR-120 (SO_3Na -forma) a pak se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II. Žádané frakce se lyofilizují. Následuje vyčištění na koloně Sephadexu LH-20. Eluát z chromatografie se opět lyofilizuje. Vyrobit se sodná sůl cis-3-(1H-tetrazol-1-ylacetamido)-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 770, 1 700, 1 630, 1 550, 1 440, 1 280, 1 260, 1 180, 1 100 a 1 060. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,68 (3H, s, CH_3), 4,48 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, C_4 -H), 5,26 (2H, s, CH_2), 5,29 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, C_3 -H), 9,30 (1H, s, , 9,31 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, NH).

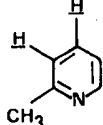
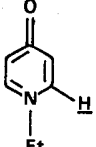
Pro $C_8H_9N_6NaO_7S \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$ vypočteno: 26,01 % C, 3,28 % H, 22,76 % N; nalezeno: 25,89 % C, 3,25 % H, 22,72 % N.

P ř í k l a d 53

Stejným způsobem jako v příkladu 52 se vyrobí sodná sůl cis-3-(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-nafthylidin-3-yl-karbonylamino)-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny s tím, že reakční doba je zkrácena na jednu hodinu.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 1 770, 1 660, 1 615, 1 540, 1 500, 1 450, 1 370, 1 260, 1 060. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,40 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_2CH_3), 2,63 (3H, s, , 3,66 (3H, s, $COOCH_3$), 4,57 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, C_4 -H), 4,58 (2H, kvartet, $J =$

= 7 Hz, CH_2CH_3), 5,68 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,49 a 8,58 (2 x 1H, 2 x d,

$J = 8$ Hz, , 8,97 (1H, s, , 10,45 (1H, d, $J = 9$ Hz, NH).

Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{NaO}_8\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 42,68 % C, 4,00 % H, 11,71 % N; nalezeno: 42,62 % C, 4,28 % H, 11,57 % N.

P ř í k l a d 54

K roztoku 409 mg methylesteru cis-3-(2-chloracetyloxy-2-fenylacetamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 2 ml N,N-dimethylacetamidu se přidá 549 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Reakční směs se míchá jednu hodinu při 70 °C. Pak se k reakční směsi přidá 50 ml etheru, pokračuje se v míchání a nakonec se etherová vrstva dekantuje. Tento postup se dvakrát zopakuje. Přidáním 15 ml 1M vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného k zbylým nerozpustným látkám se tyto látky rozpustí. Roztok se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti. Potom se nechá reakční roztok projít kolonou naplněnou 40 ml Amberlitu IR-120 (NaSO_3 -forma). Žádané frakce se dvakrát přečistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II a pak se dále čistí chromatografií na koloně Sephadexu LH-20. Takto vyčištěný produkt se lyofilizuje. Vyrobit se sodná sůl cis-3-(2-hydroxy-2-fenylacetamido)-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny jako směs diastereoisomerů. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 400, 1 770, 1 680, 1 520, 1 445, 1 380, 1 260, 1 100 a 1 060. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,44 a 3,56 (3H, 2 x s, COOCH_3), 4,43 a 4,44 (1H, 2 x d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,98 a 5,01 (1H, 2 x s, fenyl- CH), 5,31 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,32 (5H, s, fenylové protony), 8,00 a 8,33 (1H, 2 x d, NH).

Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{NaO}_8\text{S}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 40,11 % C, 3,62 % H, 7,02 % N; nalezeno: 39,93 % C, 3,94 % H, 7,19 % N.

P ř í k l a d 55

K roztoku 109 mg methylesteru cis-3-(D-2-sulfo-2-fenylacetamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve formě sodné soli v 1,5 ml N,N-dimethylformamidu se za chlazení a míchání přidá 1,2 ml komplexu oxid sírový-N,N-dimethylformamid (1,2M). Po přidání se reakční směs nechá stát 24 hodiny při teplotě 5 °C. K reakční směsi se přidá 0,5 ml pyridinu. Směs se pak 5 minut míchá. Potom se přidá 30 ml etheru. Etherová vrstva se odstraní a ke směsi se opět přidá 30 ml etheru a opět se etherová vrstva odstraní. Zbylý nerozpuštěný materiál se rozpustí ve 2 ml 1M vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Roztok se nechá projít kolonou Amberlitu IR-120 (NaSO_3 -Forma). Potom se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II a Sephadexu LH-20. Po lyofilizaci se získá disodná sůl cis-3-(D-2-sulfo-2-fenylacetamido)-4-methoxykarbonyl-1-sulfo-2-oxoazetidinu jako směs diastereomerů.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 450, 1 770, 1 680, 1 535, 1 440, 1 290, 1 250, 1 100 a 1 055. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,42 a 3,66 (3H, 2 x s, COOCH_3), 4,39 a 4,42 (1H, 2 x d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,50 a 4,54 (1H, 2 x s, fenyl- CH), 5,2 až 5,5 (1H, m, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,1 až 7,6 (5H, m, fenylové protony), 8,87 a 8,96 (1H, 2 x d, $J = 9$ Hz, NH).

Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 28,52 % C, 3,87 % H, 5,12 % N; nalezeno: 28,64 % C, 3,61 % H, 5,00 % N.

P ř í k l a d 56

Stejným způsobem jako v příkladu 53 se vyrobí sodná sůl cis-3-(2-benzyloxykarbonyl-2-fenylacetamido)-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny jako směs diastereoisomerů.

IČ spektrum ($\nu_{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 780, 1 750, 1 535, 1 450, 1 260 a 1 060. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,02 a 3,42 (3H, 2 x s, COOCH_3), 4,36 a 4,45 (1H, 2 x d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,86 a 4,89 (1H, 2 x s, fenylo- CH), 5,12 a 5,15 (2H, 2 x s, fenylo- CH_2), 5,1 až 5,4 (1H, m, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,34 (10 H, s, 2 x fenylová skupina), 9,11 (1H, d, $J = 9$ Hz, NH).

Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{NaO}_9\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 48,84 % C, 4,10 % H, 5,42 % N; nalezeno: 48,60 % C, 4,25 % H, 5,63 % N.

P ř í k l a d 57

K 6 ml 80% ethanolu se přidá 106 mg sodné soli cis-3-(2-benzyloxykarbonyl-2-fenylacetamido)-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny, 106 mg 5% paladia na uhlí a 16,8 mg hydrogenuhlčitanu sodného. Směs se intenzívně míchá ve vodíkové atmosféře za teploty místnosti a za atmosférického tlaku po dobu 3,5 hodiny. Reakční směs se zfiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Koncentrát se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II. Po lyofilizaci se získá disodná sůl cis-3-(2-karboxy-2-fenylacetamido)-4-methoxykarbonyl-1-sulfo-2-oxoazetidinu jako směs diastereoisomerů.

IČ spektrum ($\nu_{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 420, 1 770, 1 670, 1 620, 1 530, 1 380, 1 290, 1 250 a 1 060. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,45 a 3,46 (3H, 2 x s, COOCH_3), 4,40 a 4,48 (1H, 2 x d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,1 až 5,4 (1H, m, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,59 a 5,62 (1H, 2 x s, fenylo- CH), 7,23 (5H, s, fenylové protony), 8,83 (1H, d, $J = 9$ Hz, NH).

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_9\text{S}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 34,08 % C, 3,88 % H, 5,68 % N; nalezeno: 34,40 % C, 4,13 % H, 5,97 % N.

P ř í k l a d 58

K roztoku 360 mg methylesteru cis-3-kyanmethylkarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 3 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 480 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá. Potom se nechá směs stát 6 dnů za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá 20 ml etheru. Pak se směs opět míchá. Etherová vrstva se dekantuje. Ke zbytku se opět přidá 10 ml etheru, směs se opět míchá a ether se opět odstraní. Zbylý olejovitý produkt se rozpustí v 10 ml vody. K vodnému roztoku se přidá 10 ml Dowexu 50W (Na-forma). Směs se míchá 30 minut za teploty místnosti. Pryskyřice se odfiltruje. Filtrát se promyje čtyřmi dávkami po 10 ml vody. Filtrát a promývací vody se spojí a lyofilizují. Takto lyofilizovaný produkt se rozpustí v malém množství vody a vyčistí se chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II, pak na koloně Sephadexu LH-20 a nakonec se eluát lyofilizuje. Vyrobit se tak sodná sůl cis-3-kyanmethylkarboxamido-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 2 250, 1 780, 1 740, 1 675, 1 570, 1 048. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,64 (2H, s, CH_2), 3,67 (3H, s, CH_3), 4,48 (1H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,27 (1H, J = 6 Hz, J = 9 Hz, dd, $\text{C}_3\text{-H}$), 9,12 (1H, d, $J = 9$ Hz, NH).

P ř í k l a d 59

K roztoku 341 mg p-nitrobenzylesteru cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 3 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 258 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Směs se míchá 63 hodiny za teploty místnosti. Ke směsi se přidá další dávka 103 mg komplexu pyridin-oxid sírový. Reakční směs se míchá dalších 38 hodin. K reakční směsi se přidá 45 ml etheru. Etherová vrstva se dekantuje. Tento postup se dvakrát opakuje. Zbylá sirupovitá látka se suspenduje ve 45 ml vody. K suspenzi se přidá 20 ml Dowexu (Na-forma). Směs se míchá 1,5 hodiny za teploty místnosti. Pryskyřice se odfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II. Následující lyofilizací se získá bezbarvý prášek. Prášek se rozpustí v 16 ml vody. K roztoku se přidá 68 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny za chlazení ledem a za míchání. Směs se míchá další hodinu za teploty místnosti. Potom se přidá další dávka 68 mg sodné soli

monomethyldithiokarbamové kyseliny. Reakční směs se míchá další hodinu. Potom se reakční směs promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II. Po lyofilizaci se získá sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 750, 1 670, 1 610, 1 280 a 1 050, NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,81 (3H, s, NOCH_3), 4,60 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,26 (2H, AB kvartet, $J = 14 \text{ Hz}$, OCH_2Ar), 5,44 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,60 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 7,13 (2H, br s, NH_2), 7,73 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, Ar-protony), 8,17 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, Ar-protony), 9,48 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{NaO}_{10}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 34,82 % C, 3,27 % H, 14,33 % N; nalezeno: 34,74 % C, 3,26 % H, 14,28 % N.

P ř í k l a d 60

Ve směsi 10 ml tetrahydrofuranu a 10 ml vody se rozpustí 155 mg sodné soli cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). K roztoku se přidá 145 mg 10% paladia na uhlí. Směs se katalyticky redukuje za teploty místnosti, za normálního tlaku a za míchání. Po třech hodinách se k reakční směsi přidá 10 ml vodného roztoku 25 mg hydrogenuhlčitanu sodného. Katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se promyje ethylacetátem a zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje. Vyrobí se disodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-karboxy-1-sulfo-2-oxoazetidinu (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 760, 1 660, 1 605, 1 270 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,82 (3H, s, NOCH_3), 4,17 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,12 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,10 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 7,13 (2H, br s, NH_2), 8,62 (1H, d, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{Na}_2\text{O}_8\text{S}_2 \cdot 3 \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 24,00 % C, 3,22 % H, 14,00 % N; nalezeno: 24,00 % C, 3,14 % H, 13,86 % N.

P ř í k l a d 61

V 7 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 462 mg methylesteru cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxykarbonylmethyloxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer). Za chlazení na -78°C se přidá roztok komplexu oxid sírový-N,N-dimethylformamid (3 mmol). Směs se míchá 18 hodin při 4°C . Potom se přidá pyridin (3 mmol) a směs se míchá další hodinu. Po přidání 100 ml etheru vykrystalují nerozpustné sloučeniny. Matečná kapalina se odstraní a krystaly se promyjí dvěma 30ml dávkami etheru. Krystaly se rozpustí v 10 ml vody. K roztoku se přidá 23 ml Dowexu 50W (Na-forma) a směs se míchá za teploty místnosti 2 hodiny. Prskyřice se odfiltruje. K filtrátu se přidá 300 ml vody. Výsledná suspenze se jako taková chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Kolona se promyje 350 ml vody, eluce se provádí 15% ethanolem. Eluát (200 ml) se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se lyofilizuje. Získá se 420 mg bezbarvého prášku. Tento práškovitý produkt se rechromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Kolona se promyje 1 litrem vody a eluuje se 100 ml 15% ethanolu. Eluát se za sníženého tlaku zahustí. Lyofilizací se získá bezbarvý prášek sodné soli cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxykarbonylmethyloxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 790 až 1 730, 1 680, 1 550 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,6 (3H, s, COOCH_3), 3,7 (3H, s, COOCH_3), 4,4 (2H, s, ClCH_2), 4,5 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,68 (2H, s, NOCH_2), 5,45 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,3 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 9,37 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_5\text{NaO}_{11}\text{S}_2 \cdot 2 \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 29,58 % C, 3,31 % H, 11,50 % N; nalezeno: 29,49 % C, 3,30 % H, 11,56 % N.

P ř í k l a d 62

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxykarbonylmethyloxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 790 až 1 730, 1 670, 1 610, 1 530 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,60 (3H, s, COOCH_3), 3,69 (3H, s, COOCH_3), 4,49 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,64 (2H, s, NOCH_2), 5,41 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,64 (1H, s, S-H), 7,18 (2H, br s, NH_2), 9,29 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{NaO}_{10}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 29,83 % C, 3,47 % H, 13,38 % N; nalezeno: 30,14 % C, 3,52 % H, 13,48 % N.

P ř í k l a d 63

Ve 20 ml suchého N,N-dimethylformamidu se rozpustí 1,35 g cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyloxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin (syn isomer). Za chlazení na -78°C se přidá roztok komplexu oxid sírový-N,N-dimethylformamid (4,11 ml; 1,69M).

Směs se míchá 72 hodiny při teplotě 4°C . Potom se přidá 0,57 ml pyridinu a směs se míchá další hodinu. Po přidání 500 ml etheru se směs nechá stát přes noc v lednici. Horní etherová vrstva se odstraní. Zbytek se promyje dvěma dávkami po 50 ml etheru.

Přidá se 50 ml vody. Sirupovitá nerozpustná frakce se částečně rozpustí za vzniku gumovitého produktu. K tomuto produktu se přidá 50 ml Dowexu 50W (Na-forma). Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Průmysl se odfiltruje.

Matečná suspenze (asi 200 ml) se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Kolona se promyje jedním litrem vody a eluuje se 200 ml 30% ethanolu. Eluát se za sníženého tlaku zahustí a koncentrát se lyofilizuje. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyloxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 790 až 1 730, 1 670, 1 520 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,61 (3H, s, COOCH_3), 4,36 (2H, s, ClCH_2), 4,53 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,82 (2H, s, NOCH_2), 5,37 (2H, s, COOCH_2), 5,48 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,36 (1H, s, S-H), 9,49 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 12,95 (1H, singlet a široký singlet, ClCH_2CONH).

Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_6\text{NaO}_{13}\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 35,22 % C, 3,38 % H, 11,74 % N; nalezeno: 34,86 % C, 3,22 % H, 11,48 % N.

P ř í k l a d 64

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyloxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 3 330, 1 790 až 1 730, 1 680, 1 610, 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,6 (3H, s, COOCH_3), 4,5 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,77 (2H, s, NOCH_2), 5,35 (2H, s, COOCH_2), 5,43 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,66 (1H, s, S-H), 7,2 (2H, br s, NH_2), 9,39 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{NaO}_{12}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 35,40 % C, 3,28 % H, 13,04 % N; nalezeno: 35,45 % C, 3,22 % H, 12,83 % N.

P ř í k l a d 65

Ve směsi 25 ml vody a 25 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 500 mg sodné soli cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethoxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

K roztoku se přidá 500 mg 10% paladia na uhlí. Směs se míchá jednu hodinu v atmosféře vodíku. Přidá se 25 ml vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného (66 mg). Katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se promyje 30 ml ethylacetátu a za sníženého tlaku se zahustí na 10 ml. Koncentrát se zchromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II, eluce vodou. Prvních 130 ml frakce se odstraní.

Bezprostředně následující frakce 40 ml se lyofilizuje. Vyrobit se disodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-karboxylmethoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 350, 1 780, 1 750, 1 670, 1 600 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,58 (3H, s, COOCH_3), 4,27 (2H, s, NOCH_2), 4,5 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,37 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,72 (1H, s, $\text{S} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{H}$), 7,11 (2H, br s, NH_2), 11,3 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{NaO}_{10}\text{S}_2 \cdot 2 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 26,67 % C, 2,98 % H, 12,96 % N; nalezeno: 26,63 % C, 3,02 % H, 12,93 % N.

P ř í k l a d 66

Ve směsi 20 ml vody a 20 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 950 mg sodné soli cis-3-benzyl-oxycarboxamido-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny vyrobené v příkladu 49. K roztoku se přidá 950 mg 10% paladia na uhlí. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti v atmosféře vodíku.

Pak se katalyzátor odfiltruje a promyje směsí vody s tetrahydrofuranem v poměru 1:1 (40 ml). Filtrát se spojí s promytou kapalinou. Za chlazení ledem a za míchání se k němu přidá 504 mg hydrogenuhlčitanu sodného a 1,55 g hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethoxyimino]acetylchloridu. Směs se míchá 40 minut za chlazení ledem.

Potom se za sníženého tlaku zahustí. Odparek se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje. Vyrobit se sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethoxyimino]acetamido-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer) jako bezbarvý prášek.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 775, 1 740, 1 680, 1 550, 1 525, 1 280 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,50 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 3,62 (3H, s, COOCH_3), 4,33 (2H, s, ClCH_2), 4,51 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,31 (2H, s, COOCH_2), 5,52 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,25 (1H, s, $\text{S} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{H}$), 7,62 a 8,07 ($2 \times 2\text{H}$, $2 \times \text{d}$, aromatické protony).

Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{NaO}_{13}\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 36,01 % C, 3,68 % H, 10,96 % N; nalezeno: 36,09 % C, 3,36 % H, 11,06 % N.

P ř í k l a d 67

Ve 30 ml vody se rozpustí 1,158 g sodné soli cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethoxyimino]acetamido-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

K tomuto roztoku se za chlazení ledem a za míchání přidá 241 mg sodné soli monomethyl-dithiokarbamové kyseliny. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Potom se přidá 241 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny. Směs se míchá další jednu hodinu.

Reakční směs se pak promyje etherem a zahustí se za sníženého tlaku. Koncentrát se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje. Vyrobí se sodná sůl cis-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer) jako bezbarvý prášek.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 775, 1 740, 1 680, 1 615, 1 520, 1 280 a 1 055. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,48 (6H, s, 2 x CH_3), 3,63 (3H, s, COOCH_3), 4,50 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,33 (2H, s, COOCH_2), 5,47 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,59 (1H, s, $\text{S} \times \text{H}$), 7,24 (2H, br s, NH_2), 7,65 a 8,14 (2 x 2H, 2 x d, aromatické protony), 9,18 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{NaO}_{12}\text{S}_2 \cdot \text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 37,01 % C, 3,84 % H, 12,33 % N; nalezeno: 36,99 % C, 3,87 % H, 12,34 % N.

P ř í k l a d 68

Ve směsi 25 ml vody a 25 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 500 ml sodné soli cis-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

K roztoku se přidá 500 mg 10% paladia na uhlí. Směs se míchá jednu hodinu v atmosféře vodíku za teploty místnosti. Přidá se 25 ml vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného (62 mg). Katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se promyje ethylacetátem a za sníženého tlaku se zahustí.

Odparek se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje. Vyrobí se disodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethyloxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 775, 1 740, 1 660, 1 630, 1 580, 1 280 a 1 055. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,36 (3H, s, CH_3), 1,45 (3H, s, CH_3), 3,61 (s, COOCH_3), 4,53 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 6,60 (1H, s, $\text{S} \times \text{H}$), 7,13 (2H, br s, NH_2).

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{Na}_2\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 28,24 % C, 3,89 % H, 11,76 % N; nalezeno: 28,26 % C, 3,68 % H, 11,62 % N.

P ř í k l a d 69

Ve 4 ml studené vody se rozpustí 85 mg disodné soli cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethyloxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

Roztok se chromatografuje na koloně Dowexu 50W (H-forma) (10 ml), eluce vodou. Frakce, které absorbují v UV oblasti se spojí a za sníženého tlaku se zahustí. Koncentrát se chromatografuje na koloně Sephadexu LH-20. Eluát se lyofilizuje. Vyrobí se cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethyloxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonová kyselina (syn isomer) jako bezbarvý prášek.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 775, 1 730, 1 670, 1 630, 1 280 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,50 (6H, s, 2 x CH_3), 3,63 (3H, s, COOCH_3), 4,53 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,45 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,87 (1H, s, $\text{S} \times \text{H}$), 9,29 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $C_{14}H_{17}N_5O_{10}S_2 \cdot 2.3H_2O$ vypočteno: 32,28 % C, 4,18 % H, 13,45 % N; nalezeno: 32,38 % C, 4,11 % H, 13,20 % N.

P ř í k l a d 70

Ve 3 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 550 mg cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidinu (syn isomer). Za chlazení na $-78^\circ C$ se přidá 1,6 ml roztoku komplexu oxid sírový-N,N-dimethylformamid (1,69M). Směs se míchá 24 hodiny při teplotě 3 až $5^\circ C$.

Potom se přidá 0,22 ml pyridinu. Přidáním 75 ml etheru se vyloučí sirupovitý produkt. Etherová vrstva se odstraní. V etheru nerozpustný sirup se promyje dvěma dávkami etheru po 50 ml a suspenduje se ve 25 ml vody. Přidá se 20 ml Dowexu 50W (Na-forma). Směs se míchá 1,5 hodiny za teploty místnosti. Prskyřice se odfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku.

Odparek se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje. Vyrobí se bezbarvý prášek sodné soli cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ a NMR spektrum tohoto produktu je totožné s IČ spektrem a NMR spektrem sloučeniny vyrobené podle příkladu 66.

Pro $C_{23}H_{22}ClN_6NaO_{13}S_2 \cdot H_2O$ vypočteno: 37,79 % C, 3,31 % H, 11,50 % N; nalezeno: 37,50 % C, 3,42 % H, 11,69 % N.

Chránič skupiny na aminové a karboxylové skupině lze odstranit postupy, které jsou popsány v příkladu 67, respektive v příkladu 68.

P ř í k l a d 71

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-allyloxyiminoacetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}, cm^{-1}$): 3 250, 1 780, 1 750, 1 680 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,60 (3H, s, $COOCH_3$), 4,32 (2H, s, $ClCH_2$), 4,49 (1H, d, $J = 6$ Hz, C_4-H), 7,27 (1H, s, $S-CH$), 9,49 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3-NH).



Pro $C_{15}H_{15}ClN_5NaO_9S_2 \cdot A \cdot 1/2H_2O$ vypočteno: 32,23 % C, 3,25 % H, 12,53 % N; nalezeno: 32,42 % C, 3,30 % H, 12,59 % N.

P ř í k l a d 72

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-allyloxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}, cm^{-1}$): 3 325, 1 790 až 1 740, 1 670 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,60 (3H, s, $COOCH_3$), 4,4 až 4,7 (3H, m, $CH_2CH=CH_2$ a C_4-H), 5,0 až 5,5 (3H, m, $CH_2CH=CH_2$ a C_3-H), 5,7 až 6,2 (1H, m, $CH_2CH=CH_2$), 6,56 (1H, s, $S-CH$), 7,12 (2H, br s, NH_2), 9,39 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3-NH).



Pro $C_{13}H_{14}N_5NaO_8S_2 \cdot 1/2H_2O$ vypočteno: 32,36 % C, 3,55 % H, 14,52 % N; nalezeno: 32,47 % C, 3,75 % H, 14,46 % N.

P ř í k l a d 73

Ve 2 ml vody se rozpustí 50 mg sodné soli trans-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer) vyrobené v příkladu 24.

K roztoku se přidá 15 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny za chlazení směsí ledu s vodou a za míchání. Směs se míchá za teploty místnosti 30 minut. Přidá se dalších 15 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny a směs se míchá 30 minut.

Reakční směs se zfiltruje. Filtrát se promyje etherem. Vodná vrstva se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje. Vyrobí se sodná sůl trans-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400 a 1 780. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,70 (3H, s, COOCH_3), 3,85 (3H, s, NOCH_3), 4,10 (1H, s, d, $J = 2 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,77 (1H, dd, $J = 2 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,70 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$), 7,20 (2H, br s, NH_2), 9,47 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

P ř í k l a d 74

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-chlormethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 670, 1 550, 1 270 a 1 055. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,89 (3H, s, NOCH_3), 4,34 (2H, s, ClCH_2), 5,28 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,38 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$), 9,37 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 12,90 (1H, br s, ClCH_2CONH).

P ř í k l a d 75

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-chlormethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 660, 1 610, 1 530, 1 270 a 1 050.

Pro $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_5\text{NaO}_6\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 26,35 % C, 3,32 % H, 15,36 % N; nalezeno: 26,31 % C, 3,18 % H, 15,33 % N.

P ř í k l a d 76

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methylsulfonyloxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 670, 1 560, 1 350, 1 275, 1 175 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,10 (3H, s, SOOCH_3), 3,90 (3H, s, NOCH_3), 4,35 (2H, s, ClCH_2), 5,33 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,41 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$), 9,42 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 12,91 (1H, br s, ClCH_2CONH).

Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_5\text{NaO}_{10}\text{S}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 26,28 % C, 3,24 % H, 11,83 % N; nalezeno: 26,54 % C, 3,26 % H, 11,72 % N.

P ř í k l a d 77

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methylsulfonyloxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 670, 1 620, 1 535, 1 350, 1 280, 1 175 a 1 055.
 NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,10 (3H, s, SO_2CH_3), 3,86 (3H, s, NOCH_3), 5,28 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,74 (1H, s, S-CH), 9,30 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{NaO}_9\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 25,63 % C, 3,52 % H, 13,59 % N; nalezeno: 25,64 % C, 3,41 % H, 13,56 % N.

P ř í k l a d 78

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-azidomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 2 110, 1 765, 1 650, 1 550, 1 260 a 1 045. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,65 až 3,80 (2H, m, CH_2N_3), 3,92 (3H, s, NOCH_3), 4,25 (2H, s, ClCH_2), 5,24 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,44 (1H, s, S-CH), 9,33 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_8\text{NaO}_7\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 26,75 % C, 2,99 % H, 20,79 % N; nalezeno: 26,59 % C, 2,90 % H, 20,80 % N.

P ř í k l a d 79

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-azidomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

Pro $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_8\text{NaO}_6\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 25,98 % C, 3,27 % H, 24,23 % N; nalezeno: 26,11 % C, 3,41 % H, 24,34 % N.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 2 110, 1 765, 1 660, 1 530, 1 270 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,60 až 3,85 (2H, m, CH_2N_3), 3,87 (3H, s, NOCH_3), 5,20 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 6,75 (1H, s, S-CH), 7,16 (2H, br s, NH_2), 9,22 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

P ř í k l a d 80

Stejným způsobem jako v příkladu 3 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-benzoyloxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 770, 1 720 až 1 660, 1 545 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,69 (3H, s, NOCH_3), 4,35 (2H, s, ClCH_2), 5,32 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,35 (1H, s, S-CH).

Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 36,81 % C, 3,74 % H, 11,50 % N; nalezeno: 36,92 % C, 3,63 % H, 11,38 % N.

P ř í k l a d 81

Stejným způsobem jako v příkladu 4 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-benzoyloxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 770, 1 710, 1 665 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,67 (3H, s, NOCH_3), 5,28 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,62 (1H, s, S-CH), 7,12 (2H, br s, NH_2), 9,38 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 1 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 38,34 % C, 3,60 % H, 13,15 % N; nalezeno: 38,23 % C, 3,53 % H, 13,15 % N.

P ř í k l a d 82

Stejným způsobem jako v příkladu 1 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-acetyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 420, 1 760, 1 650, 1 540 a 1 265. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 2,30 (3H, s, COCH₃), 3,85 (3H, s, NOCH₃), 4,34 (2H, s, ClCH₂), 4,40 (1H, d, J = 5 Hz, C₃-H), 7,40 (1H, s, S_XH).

P ř í k l a d 83

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-acetyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 760, 1 660, 1 535, 1 260 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 2,30 (3H, s, COCH₃), 3,81 (3H, s, NOCH₃), 4,40 (1H, d, J = 5 Hz, C₄-H), 5,26 (1H, t, C₃-H), 6,64 (1H, s, S_XH).

P ř í k l a d 84

Ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí v 172 mg cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu (syn isomer). Směs se míchá 24 hodiny za teploty místnosti. Potom se přidá 159 mg komplexu oxid sírový-pyridin a směs se míchá dalších 106 hodin.

Po přidání etheru k reakční směsi se oddělí sirupovitý produkt. Etherová vrstva se odstraní. Nerozpustné látky se promyjí etherem. Stejný postup se ještě jednou zopakuje. Po odstranění etherové vrstvy se nerozpustné látky rozpustí ve 20 ml vody. Přidá se 40 ml Dowexu (50W (Na-forma) a směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti.

Přeskyřice se odfiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Koncentrát se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje. Vyrobí se disodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-sulfonatooxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 765, 1 665, 1 545, 1 275, 1 240, 1 055 a 1 030. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,90 (3H, s, NOCH₃), 4,35 (2H, s, ClCH₂), 5,34 (1H, dd, J = 4,5 Hz, J = 9 Hz, C₃-NH), 7,66 (1H, s, S_XH), 9,38 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

Pro C₁₂H₁₂ClN₅Na₂O₁₁S₂·4H₂O vypočteno: 22,11 % C, 3,09 % H, 10,74 % N; nalezeno: 22,25 % C, 2,92 % H, 10,47 % N.

P ř í k l a d 85

Stejným způsobem jako v příkladu 1 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-chloracetoxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3,80 (3H, s, NOCH₃), 5,23 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 7,43 (1H, s, S_XH), 9,34 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

Pro C₁₄H₁₄Cl₂N₅NaO₉S₂·2H₂O vypočteno: 28,48 % C, 2,73 % H, 11,86 % N; nalezeno: 28,49 % C, 2,77 % H, 11,84 % N.

P ř í k l a d 86

Ve 2 ml vody se rozpustí 70 mg sodné soli cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-chloracetoxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). Za chlazení ledem a za míchání se přidá 39 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny.

Směs se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti. Po přidání 10 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny se směs míchá 30 minut. Reakční směs se pak zfiltruje. Filtrát se promyje vodou. Vodná vrstva se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II.

Eluát se lyofilizuje. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 760, 1 660 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 5,15 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,90 (1H, s, ) H), 7,60 (2H, br s, NH_2), 9,07 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{NaO}_7\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 27,33 % C, 3,21 % H, 15,94 % N; nalezeno: 27,16 % C, 3,44 % H, 15,70 % N.

P ř í k l a d 87

Stejným způsobem jako v příkladu 31 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(2-methylsulfonylethoxykarbonylaminomethyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 690, 1 550, 1 275 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,97 (3H, s, SO_2CH_3), 3,44 (2H, t, $J = 6 \text{ Hz}$, CH_2SO_3), 3,93 (3H, s, NOCH_3), 4,34 (2H, t, $J = 6 \text{ Hz}$, COOCH_2), 4,37 (2H, s, ClCH_2), 5,21 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,51 (1H, s, ) H), 9,48 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{ClNaO}_{11}\text{S}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 28,22 % C, 3,85 % H, 12,34 % N; nalezeno: 28,34 % C, 3,63 % H, 12,10 % N.

P ř í k l a d 88

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-trifluoracetylaminomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 710, 1 670, 1 550, 1 270 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,91 (3H, s, NOCH_3), 4,36 (2H, s, ClCH_2), 5,28 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,49 (1H, s, S H), 9,46 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 26,82 % C, 3,05 % H, 13,41 % N; nalezeno: 26,63 % C, 2,85 % H, 13,22 % N.

P ř í k l a d 89

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-trifluoracetylaminomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 720, 1 670, 1 530, 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,85 (3H, s, NOCH_3), 5,17 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,80 (1H, s, ) H), 7,12 (2H, br s, NH_2), 9,35 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $C_{12}H_{12}F_3N_6NaO_7S_2 \cdot 3H_2O$ vypočteno: 26,19 % C, 3,30 % H, 15,27 % N; nalezeno: 26,30 % C, 3,07 % H, 15,05 % N.

P ř í k l a d 90

Ve 3,5 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 416 mg cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(p-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-2-oxoazetidin (syn isomer). K roztoku se přidá 239 mg komplexu oxid sírový -pyridin.

Směs se míchá 48 hodin za teploty místnosti. Přidá se 119 mg komplexu oxid sírový-pyridin a směs se míchá další 72 hodiny. Po přidání 55 ml etheru k reakční směsi se oddělí sirupovitý produkt. Horní etherová vrstva se odstraní.

Nerozpuštěné látky se promyjí etherem. Stejný postup se ještě jednou zopakuje. Etherová vrstva se opět odstraní. Sirupovitý nerozpustný produkt se suspenduje v 50 ml vody. K roztoku se přidá 25 ml Dowexu 50W (Na-forma). Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Pryskeřice se odfiltruje.

Filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Koncentrát se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje. Získá se 404 mg bezbarvého prášku. Prášek se rozpustí v 15 ml vody. Za chlazení ledem a za míchání se k roztoku přidá 87 mg sodné soli monomethyldithio-karbamové kyseliny. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti.

Pak se přidá 5 ml vody, 5 ml tetrahydrofuranu a 87 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny. Reakční směs se míchá další jednu hodinu, pak se promyje ethylacetátem a zchromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje. Vyrobit se sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(p-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 1 765, 1 710, 1 660, 1 615, 1 260 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,87 (3H, s, NOCH_3), 5,20 (2H, s, COOCH_2), 6,83 (1H, s, $\text{S} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{H} \end{array}$).

Pro $C_{18}H_{18}N_6NaO_{10}S_2 \cdot 2 \frac{1}{2}H_2O$ vypočteno: 34,62 % C, 3,72 % H, 15,70 % N; nalezeno: 34,53 % C, 3,52 % H, 15,70 % N.

P ř í k l a d 91

Ve směsi 15 ml vody a 15 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 203 mg sodné soli cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(p-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). K roztoku se přidá 190 mg 10% paladia na uhlí. Směs se míchá 3 hodiny za teploty místnosti v atmosféře vodíku.

Katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se promyje ethylacetátem a za sníženého tlaku se zahustí. Odparek se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Lyofilizací eluátu se získá bezbarvý prášek. Prášek se rechromatografuje na koloně Sephadexu LH-20. Eluát se lyofilizuje. Vyrobit se cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-aminomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonová kyselina (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 1 770, 1 660, 1 620, 1 530, 1 275 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,88 (3H, s, NOCH_3), 6,84 (1H, s, $\text{S} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{H} \end{array}$).

Pro $C_{10}H_{14}N_6O_6S_2 \cdot 2H_2O$ vypočteno 28,98 % C, 4,38 % H, 20,28 % N; nalezeno: 29,29 % C, 4,31 % H, 20,19 % N.

P ř í k l a d 92

Stejným způsobem jako v příkladu 27 se vyrobí beta a alfa isomery sodné soli cis-3-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-fenylacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidinu-1-sulfonové kyseliny.

Beta-isomer:

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 710, 1 675, 1 510, 1 280 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,10 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$), 3,10 (3H, s, COOCH_3), 4,37 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,31 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,55 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl- CH), 7,38 (5H, s, fenylové protony), 9,28 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 9,82 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl- CH-NH).

Pro $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{NaO}_{13} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 39,94 % C, 4,69 % H, 11,74 % N; nalezeno: 40,08 % C, 4,53 % H, 11,53 % N.

Alfa-isomer:

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 780, 1 710, 1 675, 1 510, 1 270 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,10 (3H, t, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$), 3,59 (3H, s, COOCH_3), 4,47 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,15 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,48 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl- CH), 7,40 (5H, široký s, fenylové protony), 9,38 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 9,74 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl- CHNH).

Pro $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{NaO}_{13} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 39,94 % C, 4,69 % H, 11,74 % N; nalezeno: 40,21 % C, 4,42 % H, 11,61 % N.

P ř í k l a d 93

Stejným způsobem jako v příkladu 27 se vyrobí beta a alfa isomery sodné soli cis-3-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-fenylacetamido]-4-acetoxymethyl-2-oxoazetidinu-1-sulfonové kyseliny.

Beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 705, 1 665, 1 500, 1 240 a 1 045. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,10 (3H, t, $J = 8 \text{ Hz}$, CH_2CH_3), 1,58 (3H, s, COCH_3), 5,14 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,50 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl- CH), 9,28 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Alfa-isomer:

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 710, 1 670, 1 505, 1 240 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,11 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_2CH_3), 1,86 (3H, s, COCH_3), 4,98 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,40 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl- CH), 9,22 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

P ř í k l a d 94

Stejným způsobem jako v příkladu 27 se vyrobí beta a alfa isomery sodné soli cis-3-[D-2-[3-(furan-2-aldimino)-2-oxo-1-imidazolidinkarboxamido]-2-fenylacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidinu-1-sulfonové kyseliny.

Beta-isomer:

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 725, 1 665, 1 415, 1 275 a 1 240. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,10 (3H, s, COOCH_3), 3,76 (4H, s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,35 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,32 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,55 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, fenyl- CH), 9,05 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, fenyl- CHNH), 9,25 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Alfa-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 725, 1 415, 1 275 a 1 240. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,61 (3H, s, COOCH_3), 3,78 (4H, s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,46 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,12 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,47 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl-CH), 8,97 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl-CHNH), 9,32 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

P ř í k l a d 95

Stejným způsobem jako v příkladu 27 se vyrobí beta a alfa isomery sodné soli cis-3-[D-2-[3-(thiofen-2-aldimino)-2-oxo-1-imidazolidinkarboxamido]-2-fenylacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

Beta-isomer:

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 735, 1 660, 1 530, 1 405, 1 270 a 1 235. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,11 (3H, s, COOCH_3), 3,80 (4H, s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,33 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,30 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,55 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl-CH), 8,11 (1H, s, N=CH), 9,07 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl-CHNH), 9,22 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Alfa-isomer:

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 765, 1 740, 1 680, 1 535, 1 405, 1 270, 1 240. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,62 (3H, s, COOCH_3), 3,80 (4H, s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,45 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,11 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,47 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl-CH), 8,10 (1H, s, N=CH).

P ř í k l a d 96

V 10 ml methylenchloridu se rozpustí 3-aminosloučenina, která byla vyrobena z 0,8 g methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny stejným způsobem jako je shora popsáno v referenčním příkladu 3. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 0,4 ml triethylaminu.

Pak se přikape roztok 0,6 g 2-(2-methyl-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetylchloridu. Směs se míchá 20 minut za chlazení ledem a potom 1,5 hodiny za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá voda. Methylenchloridová vrstva se oddělí. Tato vrstva se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se ochladí na -10°C a přidá se k němu 1,75 ml roztoku komplexu oxid sírový-N,N-dimethylformamid (1,58M). Směs se nechá stát 3 dny při 5°C v uzavřené baňce. K této reakční směsi se přidá 0,29 ml pyridinu. Směs se vlije do 100 ml etheru a pak se míchá.

Supernatant se odstraní. Zbytek se rozpustí ve 2 ml vody. Po přidání 30 ml Bowexu 50W (Na-forma) se směs 30 minut míchá za teploty místnosti. Průsýkvice se pak odfiltruje a filtrát se zahustí na 20 ml. Koncentrát se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[2-(2-methyl-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 425, 1 770, 1 750, 1 275 a 1 050. NMR spektrum (D_2O , ppm): 2,72 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-N}$), 3,81 (3H, s, COOCH_3), 4,05 (3H, s, NOCH_3), 5,04 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,75 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,68 (1H, s, S-H).

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 31,03 % C, 3,69 % H, 12,06 % N; nalezeno: 31,10 % C, 3,48 % H, 11,94 % N.

P ř í k l a d 97

Ke 499 mg methylesteru cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-diethylfosfonoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny se přidá 1,9 ml roztoku komplexu oxid sírový-N,N-dimethylformamid (1,58M) při 10 °C. Směs se nechá stát 3 dny při 5 °C v uzavřené baňce.

K této reakční směsi se přidá 0,32 ml pyridinu a směs se vlije do 100 ml etheru. Výsledná směs se míchá. Supernatant se odstraní a zbytek se rozpustí ve 20 ml vody. Po přidání 15 ml Dowexu 50W (Na-forma) se směs míchá 30 minut za teploty místnosti. Průtoky se odfiltruje a filtrát se zahustí na 20 ml.

Koncentrát se zchromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-diethylfosfonoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 1 770, 1 750, 1 670, 1 540, 1 260, 1 230 a 1 050.

Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{NaO}_{11}\text{PS}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 30,27 % C, 3,34 % H, 8,82 % N; nalezeno: 30,19 % C, 3,64 % H, 8,72 % N.

P ř í k l a d 98

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-diethylfosfonoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 775, 1 750, 1 670, 1 510, 1 270, 1 230 a 1 045.

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{NaO}_{10}\text{PS}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 30,11 % C, 4,33 % H, 10,03 % N; nalezeno: 30,39 % C, 4,14 % H, 10,20 % N.

P ř í k l a d 99

Stejným způsobem jako v příkladu 97 se vyrobí sodná sůl cis-3-(2-triethylsilylethylkarboxamido)-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 1 775, 1 745, 1 660, 1 540, 1 260, 1 250 a 1 055. NMR spektrum (DMSO, δ , ppm): 3,61 (3H, s, COOCH_3), 4,41 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,24 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 8,59 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{SSi} \cdot \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 38,69 % C, 6,26 % H, 6,45 % N; nalezeno: 38,71 % C, 6,18 % H, 6,36 % N.

P ř í k l a d 100

Stejným způsobem jako v příkladu 97 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(2-fenylethyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 1 750, 1 660, 1 540, 1 260 a 1 045. NMR spektrum (DMSO- d_6 + D_2O , ppm): 3,82 (1H, s, NOCH_3), 4,38 (2H, s, ClCH_2), 5,32 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,34 (5H, s, fenylvé protony), 7,42 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$).

Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{NaO}_7\text{S}_2 \cdot 3 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 37,10 % C, 4,26 % H, 11,39 % N; nalezeno: 37,00 % C, 3,97 % H, 11,64 % N.

P ř í k l a d 101

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-

-2-methoxyiminoacetamido]-4-(2-fenylethyl)-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).
 IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 425, 1 750, 1 660, 1 610, 1 520, 1 240, 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,64 (3H, s, NOCH₃), 5,15 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 6,66 (1H, s, S-H), 7,10 (2H, br s, NH₂), 9,34 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

Pro C₁₇H₁₈N₅NaO₆S₂·2 1/2H₂O vypočteno: 39,22 % C, 4,45 % H, 13,46 % N; nalezeno: 39,55 % C, 4,21 % H, 13,47 % N.

P ř í k l a d 102

Stejným způsobem jako v příkladu 97 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-hydroxy-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).
 IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 1 770, 1 750, 1 660, 1 530, 1 440, 1 250 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,61 (3H, s, COOCH₃), 3,87 (3H, s, NOCH₃), 4,50 (1H, d, C₄-H), 5,38 (1H, C₃-H), 6,33 (1H, s, S-H), 9,60 (1H, C₃-NH).

Pro C₁₁H₁₁N₄NaO₉S₂·2H₂O vypočteno: 28,32 % C, 3,24 % H, 12,01 % N; nalezeno: 28,55 % C, 3,25 % H, 12,40 % N.

P ř í k l a d 103

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí následující sloučeniny: Syn- a anti-isomery sodné soli cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-ethoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

Syn-isomer:

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 350, 1 770, 1 670, 1 610 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,19 (3H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 3,86 (3H, s, NOCH₃), 4,07 (2H, q, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 4,36 (2H, s, ClCH₂), 4,46 (1H, d, J = 5 Hz, C₄-H), 5,40 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 7,28 (1H, s, S-H), 9,44 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

Pro C₁₄H₁₅ClN₅NaO₉S₂·2H₂O vypočteno: 30,24 % C, 3,44 % H, 12,59 % N; nalezeno: 30,40 % C, 3,49 % H, 12,42 % N.

Anti-isomer:

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 760, 1 660 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,20 (3H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 3,96 (3H, s, NOCH₃), 4,16 (2H, q, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 4,33 (2H, s, ClCH₂), 4,47 (1H, d, J = 5 Hz, C₄-H), 5,42 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 8,00 (1H, s, S-H), 9,12 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

Pro C₁₄H₁₅ClN₅NaO₉S₂·3H₂O vypočteno: 29,29 % C, 3,68 % H, 12,20 % N; nalezeno: 29,06 % C, 3,48 % H, 11,87 % N.

P ř í k l a d 104

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí následující sloučeniny: syn a anti-isomery sodné soli cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-ethoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

Syn-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 3 250, 1 780, 1 730, 1 670. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,18 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 3,80 (3H, s, NOCH_3), 4,04 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 4,43 (1H, d, $J = 5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,36 (1H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,57 (1H, s, S-H), 7,12 (2H, br s, NH_2), 9,32 (1H, d, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 2 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 29,50 % C, 3,92 % H, 14,33 % N; nalezeno: 29,39 % C, 3,71 % H, 14,09 % N.

Anti-isomer:

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 770, 1 720 a 1 660. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,18 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 3,90 (3H, s, NOCH_3), 4,15 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 4,43 (1H, d, $J = 5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,36 (1H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,06 (2H, br s, NH_2), 8,36 (1H, s, S-H), 9,02 (1H, d, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 2 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 29,50 % C, 3,92 % H, 14,33 % N; nalezeno: 29,84 % C, 3,88 % H, 14,17 % N.

P ř í k l a d 105

Stejným způsobem jako v příkladu 1 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-fenylkarbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 3 250, 1 770, 1 680 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,67 (3H, s, NOCH_3), 4,30 (2H, s, ClCH_2), 4,60 (1H, d, $J = 5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,4 (1H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$).

P ř í k l a d 106

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-fenylkarbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 770, 1 680 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,66 (3H, s, NOCH_3), 4,55 (1H, d, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,64 (1H, s, S-H), 6,9 až 7,7 (5H, m, fenylové protony), 9,23 (1H, d, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$), 9,95 (1H, br s, CONH-fenyl).

P ř í k l a d 107

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-ethoxykarbonylmethyloxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 780, 1 765, 1 740, 1 670, 1 550, 1 280 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,19 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 3,85 (3H, s, NOCH_3), 4,11 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 4,36 (2H, s, ClCH_2), 4,63 (1H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,64 (2H, q, $J = 15$ Hz, OCH_2CO), 5,52 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,31 (1H, s, S-H), 9,23 (1H, d, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{NaO}_{11}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 31,30 % C, 3,45 % H, 11,41 % N; nalezeno: 31,38 % C, 3,22 % H, 11,44 % N.

P ř í k l a d 108

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-ethoxykarbonylmethyloxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 1 770, 1 750, 1 670, 1 535, 1 285 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,20 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 3,80 (3H, s, NOCH_3), 4,12 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 4,60 (1H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,64 (2H, q, $J = 15$ Hz, OCH_2CO), 5,48 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,59 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 7,12 (2H, br s, (NH_2)).

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{NaO}_{10}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 31,29 % C, 3,75 % H, 13,03 % N; nalezeno: 31,38 % C, 3,65 % H, 12,95 % N.

P ř í k l a d 109

Ve 3 ml suchého N,N-dimethylformamidu se rozpustí 630 mg trans-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-acetoxymethyl-2-oxoazetidinu (syn isomer). Roztok se ochladí na -78°C . Potom se k němu přidá 2,68 ml roztoku komplexu oxid sírový-N,N-dimethylformamid (1,69M). Směs se nechá stát 12 hodin při 4°C , potom se ochladí na 0°C a přidá se k ní 358 mg pyridinu a 40 ml etheru. Supernatant se odstraní.

Vysrážená látka se promyje třikrát 30 ml dávkami etheru. Ether se odstraní, přidá se 10 ml vody a 20 ml Dowexu 50W (Na-forma). Směs se míchá 2 hodiny. Pryskyřice se odfiltruje. Filtrát se zahustí a zchromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II.

Vyrobí se sodná sůl trans-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-acetoxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 450, 1 765, 1 730, 1 640, 1 540, 1 250 a 1 040. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 2,04 (3H, s, COCH_3), 3,90 (3H, s, NOCH_3), 4,35 (2H, s, ClCH_2), 4,77 (1H, dd, $J = 3$ Hz, $J = 8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,39 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 9,45 (1H, d, $J = 8$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_5\text{NaO}_9\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 31,26 % C, 3,19 % H, 13,02 % N; nalezeno: 31,60 % C, 3,41 % H, 12,91 % N.

P ř í k l a d 110

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl trans-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-acetoxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 420, 1 765, 1 730, 1 660, 1 530, 1 245 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 2,01 (3H, s, COCH_3), 3,83 (3H, s, NOCH_3), 4,76 (1H, dd, $J = 3$ Hz, $J = 8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,70 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 7,16 (1H, br s, NH_2), 9,30 (1H, d, $J = 8$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 30,64 % C, 3,64 % H, 14,89 % N; nalezeno: 30,66 % C, 3,65 % H, 14,94 % N.

P ř í k l a d 111

Stejným způsobem jako v příkladu 109 se vyrobí sodná sůl trans-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 420, 1 760, 1 660, 1 560, 1 270, 1 050 a 1 030. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,44 (3H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$), 3,90 (3H, s, NOCH_3), 4,33 (2H, s, ClCH_2), 4,41 (1H, dd, $J = 3$ Hz, $J = 8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,40 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 9,38 (1H, d, $J = 8$ Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $C_{12}H_{13}ClN_5NaS_2O_7 \cdot 2H_2O$ vypočteno: 28,94 % C, 3,44 % H, 14,07 % N; nalezeno: 29,11 % C, 3,48 % H, 14,06 % N.

P ř í k l a d 112

Ve 3 ml vody se rozpustí 300 mg lyofilizované sodné soli cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer) vyrobené v příkladu 2.

Směs se chvíli míchá. Nejdříve se roztok zakalí, potom se vyvinou krystaly. Směs se nechá stát přes noc za chlazení. Potom se přidá 10 ml ethanolu a směs se chladí další 3 hodiny. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje a vysuší. Vyrobit se tak 241 mg monohydrátu shora uvedeného sloučeniny jako bezbarvé krystaly, t.t. 235 až 245 °C (rozkl.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 785, 1 750, a 1 690.

Pro $C_{11}H_{12}N_5NaO_8S_2 \cdot H_2O$ vypočteno: 29,53 % C, 3,15 % H, 15,66 % N; nalezeno: 29,48 % C, 3,13 % H, 15,45 % N.

P ř í k l a d 113

Ve 3 ml 1N kyseliny chlorovodíkové se rozpustí 86 mg sodné soli cis-3-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

Roztok se míchá za chlazení ledem. Potom se najednou přidá 500 mg zinkového prachu. Směs se 5 minut míchá. Reakční směs se zfiltruje. Filtrát se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II, eluce vodou. Frakce, které obsahují žádaný produkt, se spojí a lyofilizují.

Vyrobit se cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-aminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonát.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 775, 1 750 a 1 690. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,44 a 3,66 (3H, dva singlety, COOCH_3), 4,44 a 4,47 (1H, dva d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,67 a 4,77 (1H, dva s, $-\text{CHCO}$), 5,40 a 5,26 (1H, dva dublety dubletu, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,54 a 6,60 (1H, dva s, $\text{S}-\text{H}$), 7,10 a 7,15 (2H, dva široké singlety, NH_2), 8,7 až 9,4 (1H, široký pás, CONH).

P ř í k l a d 114

Postu podle příkladu 113 se zopakuje až k redukci zinkovým prachem a k filtraci. K filtrátu se přidá 500 mg kyanatanu sodného. Směs se míchá třicet minut při teplotě 45 °C. Reakční směs se pak ochladí ledem. Přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové se pH reakční směsi upraví na 1. Potom se pH reakční směsi přidáním 1N hydrogenuhličitanu sodného upraví na 7.

Směs se zchromatografuje postupně na koloně Amberlitu XAD-II a na koloně Sephadexu LH-20. Jako eluční rozpouštědlo se používá voda. Frakce, které obsahují žádanou sloučeninu, se spojí a lyofilizují. Vyrobit se sodná sůl cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-karbamoyl-aminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 350, 1 770, 1 670 a 1 620. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,48 a 3,62 (3H, dva s, COOCH_3), 4,36 a 4,40 (1H, dva d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,0 až 5,5 (2H, m, $-\text{CHCON}$ a $\text{C}_3\text{-H}$), 5,66 (2H, br s, CONH_2), 6,32 a 6,34 (1H, dva s, $\text{S}-\text{H}$), 6,86 (2H, br s, NH_2).

P ř í k l a d 115

Směs 60 mg cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-amonioacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonátu, 45 mg diisopropylethylaminu, 1 ml dichlormethanu a 3 ml acetonu se míchá za chlazení ledem. K této směsi se přidá 77 ul 1-chlorformyl-2,3-dioxo-4-ethyl-1,4-piperazinu a pak 1 ml vody.

Směs se intenzívně míchá 30 minut. Organické rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se zchromatografuje postupně na koloně Amberlitu IR-120 (Na-forma), Amberlitu XAD-II a Sephadexu LH-20, eluce vodou.

Frakce, které obsahují žádaný produkt, se spojí a lyofilizují. Vyrobí se cis-3-[DL-2-(2-aminoethiazol-4-yl)-2-(2,3-dioxo-4-ethyl-1,4-piperazin-1-yl)karbonylaminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonová kyselina.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 780, 1 720, 1 680 a 1 620. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,10 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_3CH_2-), 3,45 a 3,62 (3H, dva s, COOCH_3), 3,2 až 4,2 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4,37 a 4,43 (1H, dva d, $J = 5 \text{ Hz}$, 4-H), 5,0 až 5,5 (1H, m, 3-H), 5,38 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$, CHCON), 6,50 a 6,52 (1H, dva s, $\text{S}-\text{CH}$), 8,72 a 8,92 (1H, dva d, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{CONH}-\text{C}_3$), 9,52 a 9,56 (1H, dva d, $J = 8 \text{ Hz}$, NCONH).

P ř í k l a d 116

Ve 2 ml acetonitrilu se suspenduje 40 mg cis-3-[DL-2-(2-amino-4-thiazol)-2-amonioacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonátu. Suspenze se míchá za chlazení ledem. Přidá se 150 μl smíšeného anhydridu kyseliny octové a kyseliny mravenčí. Směs se míchá 5 minut. Pak se přidá roztok 20 mg hydrogenuhlčitanu sodného ve 2 ml vody. Směs se míchá 30 minut. Potom se reakční směs zahustí na jednu třetinu svého původního objemu.

Ke zbytku se přidá 1 ml (1M) hydrogenuhlčitanu sodného. Výsledná směs se chromatografuje postupně na kolonách Amberlitu XAD-II a Sephadexu LH-20, eluce vodou. Frakce, které obsahují žádaný produkt, se spojí a lyofilizují. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-formamidoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 780, 1 680 a 1 620. NMR spektrum (D_2O , ppm): 3,63 a 3,74 (3H, dva s, COOCH_3), 4,89 a 4,93 (1H, dva d, $J = 6 \text{ Hz}$, C_4-H), 5,38 a 5,56 (1H, dva d, $J = 6 \text{ Hz}$, C_3-H), 5,44 (1H, s, $-\text{CH}=\text{N}$), 6,70 a 6,72 (1H, s, s, $\text{S}-\text{CH}$), 8,17 a 8,19 (1H, dva s, NHCO).

P ř í k l a d 117

Ve směsi 1 ml acetonitrilu a 0,5 ml dimethylacetamidu se suspenduje 40 mg cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-amonioacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonátu. Za míchání se při -20°C přidá 50 μm methansulfonylchloridu a 100 μl diisopropylethylaminu. Směs se míchá za stejné teploty 10 minut, potom 20 minut za teploty 0°C . Reakční směs se ochladí na -50°C .

Přidá se k ní 3 x 30 ml etheru (třepání). Výsledné sirupovité nerozpustné látky se oddělí a přidá se k nim 5 ml vody. Vzniklý roztok se chromatografuje postupně na kolonách Amberlitu IR-120 (Na-forma) a Amberlitu XAD-II; eluce vodou.

Frakce, které obsahují žádaný produkt, se spojí a lyofilizují. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methansulfonylaminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 780, 1 690 a 1 630. NMR spektrum (D_2O , ppm): 3,03 a 3,06 (3H, dva s, CH_3SO_2), 3,76 a 3,65 (3H, dva s, COOCH_3), 4,91 a 4,94 (1H, dva d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,12 (1H, br s, CHCON), 5,41 a 5,56 (1H, dva d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,80 (1H, br s, S_X H).

P ř í k l a d 118

Ve 3 ml acetonitrilu se suspenduje 80 mg cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-aminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonátu. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 38 μl benzoylchloridu a 1 ml 1N hydrogenuhličitanu sodného. Směs se míchá 30 minut. Pak se přidá 10 ml vody a 15 ml ethylacetátu.

Po protřepání se vodná vrstva oddělí a zchromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II, eluce vodou. Frakce, které obsahují žádaný produkt, se spojí a lyofilizují. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-benzoylaminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonátu.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 770, 1 750(sh) a 1 640. NMR spektrum (D_2O , ppm): 3,60 a 3,73 (3H, dva s, COOCH_3), 4,89 a 4,93 (1H, dva d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,43 a 5,58 (1H, dva d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,58 (1H, s, CHCON), 6,73 a 6,74 (1H, dva s, S_X H), 7,4 a 8,0 (5H, multiplet, aromatické protony).

P ř í k l a d 119

V 1 ml dimethylacetamidu se suspenduje 80 mg cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-aminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonové kyseliny. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 50 mg p-toluensulfonylchloridu a pak 120 μl diisopropylethylaminu. Směs se 30 minut míchá. Reakční směs se míchá další dvě hodiny za teploty místnosti. Potom se protřepe třikrát 30 ml etheru.

Výsledný sirupovitý nerozpustný materiál se zchromatografuje postupně na kolonách Amberlitu IR-120 (Na-forma), Amberlitu XAD-II a Sephadexu LH-20, eluce vodou. Frakce, které obsahují žádaný produkt, se spojí a lyofilizují. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-p-toluensulfonylaminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 770, 1 690 a 1 620. NMR spektrum (D_2O , ppm): 2,40 (3H, s, CH_3), 3,56 a 3,72 (3H, s, s, COOCH_3), 4,82 a 4,88 (1H, dva d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,92 (1H, s, NHCON), 5,30 a 5,35 (1H, dva d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,40 a 6,42 (1H, dva s, S_X H), 7,36 a 7,62 (4H, dva d, $J = 8 \text{ Hz}$, aromatické protony).

P ř í k l a d 120

V 1 ml dimethylacetamidu se suspenduje 80 mg cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-aminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonové kyseliny. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 20 μl 2-methoxyacetylchloridu.

Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti, pak se ochladí ledem a přidá se 300 mg 1N hydrogenuhličitanu sodného. Směs se míchá dalších 20 minut a protřepe se třikrát s 30 ml etheru. Výsledný nerozpustný sirupovitý materiál se chromatografuje postupně na kolonách Amberlitu XAD-II a Sephadexu LH-20, eluce vodou.

Frakce, které obsahují žádaný produkt, se spojí a lyofilizují. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-methoxyacetamido)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 770, 1 670 a 1 630. NMR spektrum (D_2O , ppm): 3,46 (3H, s, CH_3O), 3,66 a 3,76 (3H, s, s, COOCH_3), 4,10 (2H, s, OCH_2C), 4,91 a 4,94 (1H, dva d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,41 a 5,55 (1H, dva d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,49 (1H, s, $-\text{CHCO}$), 6,76 (1H, s, s, H).

P ř í k l a d 121

Ve 2 ml acetonitrilu se suspenduje 80 mg cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-amonioacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonové kyseliny. Suspenze se ochladí ledem a míchá. K této suspenzi se přidá 200 μl anhydridu kyseliny octové, 60 mg octanu sodného a 2 ml vody. Směs se 10 minut míchá. Pak se směs míchá jednu hodinu, načež se přidá 3,6 ml 1M roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného.

Výsledná směs se chromatografuje postupně na kolonách Amberlitu XAD-II a Sephadexu LH-20, eluce vodou. Frakce, které obsahují žádaný rprodukt, se spojí a lyofilizují. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-acetamidoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 770, 1 660 a 1 520. NMR spektrum (D_2O , ppm): 1,93 a 2,08 (3H, dva s, COCH_3), 3,63 a 3,74 (3H, dva s, COOCH_3), 4,89 a 4,92 (1H, dva d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,34 (1H, s, $-\text{CHCON}$), 5,40 a 5,56 (1H, dva d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,67 a 6,69 (1H, s, s, H).

P ř í k l a d 122

Ve 20 ml suchého N,N-dimethylformamidu se suspenduje 402 mg cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methylkarbamoyl-2-oxoazetidinu (syn isomer). K tomuto roztoku se přidá 320 mg komplexu oxid sírový-pyridin.

Směs se míchá 24 hodiny. Po přidání 40 ml suchého N,N-dimethylformamidu a 320 mg komplexu oxid sírový-pyridin se reakční směs míchá 72 hodiny. Potom se vlije do 500 ml etheru a nerozpustný materiál se odfiltruje, promyje etherem a suspenduje v 500 ml vody. Přidá se 30 ml Dowexu 50W (Na-forma).

Suspenze se míchá 3 hodiny. Pryskyřice se odfiltruje. Lyofilizací se získá bezbarvý prášek. Tento prášek se rozpustí ve vodě. Vodný roztok se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje.

Vyrobí se sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methylkarbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 770, 1 650 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 2,68 (3H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, NHCH_3), 3,85 (3H, s, NOCH_3), 5,35 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,50 (1H, s, s, H).

P ř í k l a d 123

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methylkarbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 350, 1 770, 1 670 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 2,60 (3H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, NHCH_3), 3,80 (3H, s, NOCH_3), 4,35 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,28 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,86 (1H, s, s, H), 7,13 (2H, br s, NH_2), 7,65 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, NHCH_3), 9,01 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

P ř í k l a d 124

Stejným způsobem jako v příkladu 70 se vyrobí sodná sůl trans-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400 až 3 200, 2 980, 1 780, 1 740, 1 680, 1 050.

Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{NaO}_{13}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 36,88 % C, 3,50 % H, 11,22 % N; nalezeno: 37,02 % C, 3,41 % H, 11,54 % N.

P ř í k l a d 125

Stejným způsobem jako v příkladu 67 se vyrobí sodná sůl trans-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 325, 1 780, 1 740, 1 670, 1 600, 1 520 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,5 (6H, s, 2 x CH_3), 3,69 (3H, s, COOCH_3), 4,15 (1H, d, $J = 3 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,82 (1H, dd, $J = 3 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,33 (2H, s, COOCH_2), 6,7 (1H, s, S-H), 7,25 (2H, br s, NH_2), 7,65 a 8,15 (2 x 2H, 2 x d, aromatické protony), 9,37 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{NaO}_{12}\text{S}_2 \cdot 2 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 37,01 % C, 3,84 % H, 12,33 % N; nalezeno: 36,90 % C, 3,78 % H, 12,30 % N.

P ř í k l a d 126

Stejným způsobem jako v příkladu 68 se vyrobí disodná sůl trans-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-karboxy-1-methylethoxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 375, 1 780, 1 745, 1 580 a 1 050. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,40 a 1,43 (2 x 3H, dva s, 2 x CH_3), 3,7 (3H, s, COOCH_3), 4,17 (1H, d, $J = 3 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,85 (1H, dd, $J = 3 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,73 (1H, s, S-H), 7,12 (2H, s, NH_2), 11,7 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{Na}_2\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 27,41 % C, 4,11 % H, 11,42 % N; nalezeno: 27,10 % C, 3,90 % H, 11,46 % N.

P ř í k l a d 127

Stejným způsobem jako v příkladu 61 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(1-methoxykarbonyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 2 950, 1 780, 1 740 a 1 680. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,46 (6H, s, NOCMe_2), 3,63 a 3,66 (2 x 3H, dva s, 2 x COOCH_3), 4,33 (2H, s ClCH_2), 4,15 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,49 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,27 (1H, s, S-H), 9,22 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 18,93 (1H, br s, ClCH_2CONH).

Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{NaO}_{11}\text{S}_2 \cdot 1 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 32,99 % C, 3,58 % H, 11,32 % N; nalezeno: 33,26 % C, 3,64 % H, 11,14 % N.

P ř í k l a d 128

Stejným způsobem jako v příkladu 62 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methoxykarbonyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 780, 1 735 a 1 670. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,43 (6H, s, NOCMe₂), 3,62 a 3,64 (2 x 3H, dva s, 2 x COOCH₃), 4,48 (1H, d, J = 6 Hz, C₄-H), 5,43 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 6,58 (1H, s, S --- H), 7,2 (2H, s, NH₂), 9,05 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

Pro C₁₅H₁₈N₅NaO₁₀S₂·2H₂O vypočteno: 32,67 % C, 4,02 % H, 12,70 % N; nalezeno: 32,64 % C, 3,96 % H, 12,43 % N.

P ř í k l a d 129

Stejným způsobem jako v příkladu 61 se vyrobí sodná sůl cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxykarbonyl)ethoxyimino]-acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 775 a 1 740. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 0,92 (2H, CH₂Si), 1,45 (6H, s, NOCMe₂), 3,64 (3H, s, COOCH₃), 4,16 (2H, COOCH₂), 4,35 (2H, s, ClCH₂), 4,50 (1H, d, J = 6 Hz, C₄-H), 5,50 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C₃-NH), 7,24 (1H, s, S --- H), 9,11 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH), 18,89 (1H, br s, ClCH₂CONH).

P ř í k l a d 130

Stejným způsobem jako v příkladu 62 se vyrobí sodná sůl cis-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxykarbonyl)ethoxyimino]acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 410, 1 780, 1 740 a 1 675. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 0,95 (2H, CH₂Si), 1,48 (6H, s, NOCMe₂), 3,66 (3H, s, COOCH₃), 4,18 (2H, COOCH₂), 4,50 (1H, d, J = 6 Hz, C₄-H), 5,47 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 6,60 (1H, s, S --- H), 7,19 (2H, br s, NH₂), 8,98 (1H, d, J = 9 Hz, C₃NH).

P ř í k l a d 131

Ve 2 ml suchého N,N-dimethylformamidu se rozpustí 630 mg cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethoxyimino]acetamido}-4-karbamoyl-2-oxoazetidin (syn isomer) vyrobeného v referenčním příkladu 166. Pak se při -78 °C přidá 1,69 ml (1,56M) roztoku komplexu oxidu sirový-N,N-dimethylformamid. Směs se nechá stát v ledničce při 4 °C přes noc. K této směsi se přidá 208 mg pyridinu za chlazení ledem.

Pak se přidá 30 ml etheru. Výsledná sirupovitá sraženina se dekantuje etherem (3 x 20 ml). Sraženina se rozpustí v 15 ml vody. K roztoku se přidá 15 ml Dowexu 50W (Na-forma) a směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti.

Přeskyřice se odfiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Koncentrát se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II, eluce nejdříve vodou, pak gradientově 10 až 20% ethanol. Získá se disulfosloučenina (příklad 134).

V eluci se pokračuje 40% ethanol. Frakce, která obsahuje žádanou sloučeninu, se lyofilizuje. Vyrábí se sodná sůl cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethoxyimino]acetamido}-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 420, 1 770, 1 730, 1 690, 1 520, 1 350, 1 280 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,50 (6H, s, 2 x CH₃), 4,34 (2H, s, ClCH₂), 4,38 (1H, d, J = 6 Hz, C₄-H), 5,31 (2H, s, COOCH₂), 5,34 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 7,54 (1H, s, S --- H), 7,62 a 8,07 (2 x 2H, 2 x d, aromatické protony).

P ř í k l a d 132

Ve 20 ml vody se rozpustí 280 mg sodné soli cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer), který byl vyroben v příkladu 131.

Za chlazení ledem a za míchání se přidá 104 mg sodné soli monomethyldithiokarbamové kyseliny. Směs se míchá 1,5 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se promyje dvakrát etherem a pak se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II (40 g), eluce vodou, později 20% ethanolem. Frakce, které obsahují žádaný produkt, se spojí a lyofilizují.

Vyrobí se sodná sůl cis-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 410, 1 770, 1 730, 1 685, 1 525, 1 350, 1 280 a 1 055. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,48 (6H, s, 2 x CH_3), 4,37 (1H, d, J = 6 Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,33 (2H, s, COOCH_2), 6,92 (1H, s, S $\times$ H), 7,21 (2H, br s, NH_2), 7,40 (2H, br s, NH_2), 7,68 a 8,16

(2 x 2H, d, J = 9 Hz, aromatické protony), 8,82 (1H, d, J = 9 Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).

P ř í k l a d 133

V 10 ml vody se rozpustí 200 mg sodné soli cis-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer), která byla vyrobena v příkladu 132.

K roztoku se přidá 200 mg 10% paladia na uhlí. Směs se míchá jednu hodinu v atmosféře vodíku za teploty místnosti. Katalyzátor se odfiltruje. Za chlazení ledem se přidá 27 mg hydrogenuhlíčitanu sodného. Směs se míchá 5 minut, promyje se ethylacetátem, k vodné vrstvě se přidá 30 ml Dowexu 50W (H-forma) a směs se míchá 1,5 hodiny.

Pryskyřice se odfiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku zahustí na asi polovinu svého původního objemu. Odparek se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II (40 g), eluce vodou, později 15% ethanolem. Frakce, které obsahují žádaný produkt, se spojí a lyofilizují. Vyrobí se cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethyloxyimino)acetamido]-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonová kyselina (syn-isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 770, 1 690, 1 625, 1 280, 1 230 a 1 045. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,51 (6H, s, 2 x CH_3), 4,36 (1H, d, J = 6 Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,33 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,18 (1H, s, S $\times$ H), 9,18 (1H, d, J = 9 Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_2 \cdot 1 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 31,77 % C, 3,90 % H, 17,10 % N; nalezeno: 31,69 % C, 3,90 % H; 17,00 % N.

P ř í k l a d 134

Frakce eluátu (10 až 20% ethanolem) získané chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II v příkladu 131 se lyofilizují. Získá se 174 mg disodné soli cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-sulfoamino-karbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer) jako bezbarvý prášek.

Chráničf skupina aminové skupiny a chráničf skupina karboxylové skupiny se z tohoto produktu odstraní stejným způsobem jako v příkladu 132, respektive v příkladu 133. Vyrobí se trisodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethyloxyimino)acetamido]-4-sulfoaminokarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 770 a 1 630. NMR spektrum (DMSO- d_6 + D_2O , ppm): 1,34 (3H, s, CH_3), 1,50 (3H, s, CH_3), 4,49 (1H, d, J = 6 Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,45 (1H, d, J = 6 Hz,

1,34 (3H, s, CH₃), 1,50 (3H, s, CH₃), 4,49 (1H, d, J = 6 Hz, C₄-H), 5,45 (1H, d, J = 6 Hz, C₃-H), 6,77 (1H, s, S_XH).

P ř í k l a d 135

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 91 se zpracuje cis-4-acetoxymethyl-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin, který byl vyroben v referenčním příkladu 7. Vyrobí se cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-]1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido]-4-acetoxymethyl-2-oxoazetidin (syn isomer) jako bezbarvé krystalky, které tají při 120 až 123 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$, cm⁻¹): 3 250, 1 740 a 1 670.

Shora uvedený produkt se sulfonuje stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 70. Postupem podle příkladu 67 se odstraní ochranná skupina aminové skupiny. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-]1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido]-4-acetoxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm⁻¹): 3 400, 1 770, 1 740 a 1 670. NMR spektrum (DMSO-d₆, ppm): 1,47 (6H, s, 2 x CH₃), 1,95 (3H, s, COCH₃), 6,66 (1H, s, S_XH), 7,13 (2H, br s, NH₂).

Pro C₂₂H₂₃N₆O₁₂S₂Na.2H₂O vypočteno: 38,48 % C, 3,96 % H, 12,24 % N; nalezeno: 38,46 % C, 4,09 % H, 12,18 % N.

P ř í k l a d 136

Stejným způsobem jako v příkladu 68 se vyrobí disodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethyloxyimino)acetamido]-4-acetoxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm⁻¹): 3 350, 1 760 a 1 650. NMR spektrum (DMSO-d₆, ppm): 1,36 (3H, s, CH₃), 1,43 (3H, s, CH₃), 1,93 (3H, s, COCH₃), 5,25 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 6,70 (1H, s, S_XH), 7,10 (2H, br s, NH₂).

P ř í k l a d 137

Postupem podle referenčního příkladu 3 se odstraní ochranná skupina aminoskupiny v poloze 3 u cis-3-benzyloxykarboxamido-4-karbamoyloxymethyl-2-oxoazetidinu, který byl vyroben podle referenčního příkladu 167. Vyrobí se odpovídající 3-amino-sloučenina jako bezbarvé krystalky.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$, cm⁻¹): 3 430, 1 740 a 1 695.

Shora uvedený produkt se acyluje stejným způsobem jako je uvedeno v referenčním příkladu 4. Vyrobí se cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-karbamoyloxymethyl-2-oxoazetidin (syn isomer) jako bezbarvé krystaly. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$, cm⁻¹): 3 250, 1 750, 1 680 a 1 660.

Shora uvedený produkt se sulfonuje stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-karbamoyloxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm⁻¹): 1 770, 1 700, 1 690 a 1 650. NMR spektrum (DMSO-d₆, ppm): 3,87 (3H, s, NOCH₃), 4,33 (2H, s, ClCH₂), 5,27 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 6,38 (2H, br s, NH₂), 7,39 (1H, s, S_XH), 9,16 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

Pro $C_{13}H_{14}ClN_6O_9S_2Na \cdot 2.5H_2O$ vypočteno: 27,59 % C, 3,38 % H, 14,85 % N; nalezeno: 27,86 % C, 3,32 % H, 13,73 % N.

P ř í k l a d 138

Stejným způsobem jako v příkladu 2 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-karbamoyloxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}, cm^{-1}$): 3 400, 1 780, 1 690 a 1 645. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,83 (3H, s, NOCH₃), 5,24 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 6,36 (2H, br s, NH₂), 6,70 (1H, s, S-H), 7,10 (2H, br s, NH₂), 9,10 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

Pro $C_{11}H_{13}N_6O_8S_2Na \cdot 3H_2O$ vypočteno: 26,50 % C, 3,84 % H, 16,86 % N; nalezeno: 26,51 % C, 3,49 % H, 16,42 % N.

P ř í k l a d 139

Ve 3 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 1,08 g cis-3-benzyloxykarboxamido-4-jodmethyl-2-oxoazetidinu, který se vyrobí podle referenčního příkladu 12. Při -78 °C se k tomuto roztoku přidá 5,8 ml (1,56M) roztoku komplexu oxid sírový-N,N-dimethylformamid. Směs se míchá 17 hodin při 3 až 5 °C. Potom se přidá 0,73 ml pyridinu a 95 ml etheru.

Pevná sraženina se odfiltruje, promyje etherem a suspenduje v 50 ml vody. Přidá se 30 ml Dowexu 50W (Na-forma). Suspenze se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Průtoky se odfiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II, eluce 10 až 20% ethanolem. Tento eluát se zahustí a lyofilizuje.

Vyrobí se sodná sůl cis-3-benzyloxykarboxamido-4-jodmethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny jako bezbarvý prášek. IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}, cm^{-1}$): 1 770 a 1 690. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,2 až 3,7 (2H, m, CH₂i), 4,0 až 4,3 (1H, m, C₄-H), 4,94 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 10 Hz, C₃-H), 5,08 (2H, s, COOCH₂), 8,13 (1H, d, J = 10 Hz, C₃-NH).

Pro $C_{12}H_{12}N_6NaO_6S \cdot H_2O$ vypočteno: 30,01 % C, 2,94 % H, 5,83 % N; nalezeno: 30,08 % C, 2,73 % H, 5,96 % N.

P ř í k l a d 140

Ve 30 ml pyridinu se suspenduje 320 mg sodné soli cis-3-benzyloxykarboxamido-4-jodmethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny. Suspenze se vaří 9 hodin pod zpětným chladičem. Pyridin se oddestiluje za sníženého tlaku.

K odparku se přidá 50 ml etheru, přičemž se odděluje sirupovitý materiál. Etherová vrstva se odstraňuje a nerozpustný materiál se promyje dvakrát etherem. Potom se přidá 50 ml vody. Nerozpustný materiál se odfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II, eluce 20% ethanolem.

Eluát se zahustí a lyofilizuje. Vyrobí se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-pyridiniummethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonát jako bezbarvý prášek. IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}, cm^{-1}$): 1 770 a 1 710. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 4,5 až 4,7 (1H, m, C₄-H), 4,87 (2H, d, J = 6 Hz, C₄-CH₂), 5,06 (2H, s, COOCH₂), 5,08 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 10 Hz, C₃-H), 7,37 (5H, s, C₆H₅), 7,96 až 8,26, 8,4 až 8,7 a 8,9 až 9,2 (m, C₃-NH, protony pyridinového kruhu).

Pro $C_{17}H_{17}N_3O_6S$ vypočteno: 49,87 % C, 4,67 % H, 10,26 % N; nalezeno: 49,66 % C, 4,50 % H, 10,20 % N.

P ř í k l a d 141

Ve 12 ml suchého N,N-dimethylformamidu se suspenduje 1,537 g cis-3-benzyloxykarboxamido-4-karbamoyl-2-oxoazetidin, který se vyrobí podle referenčního příkladu 165. Za chlazení na -78°C se přidá roztok komplexu oxid sírový-N,N-dimethylformamid (10,51 mmol). Směs se nechá stát 3 hodiny v chladničce.

Za chlazení ledem se přidá 0,85 ml pyridinu a pak 40 ml etheru. Nerozpustný materiál se promyje třikrát 50ml dávkami etheru. Ether se za sníženého tlaku oddestiluje. K odparku se přidá 10 ml vody a 40 ml Dowexu (50W (Na-forma)).

Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti. Průsýkvice se odfiltruje. Filtrát se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-2 (eluce vodou) a lyofilizuje. Vyrobí se sodná sůl cis-3-benzyloxykarboxamido-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 410, 3 250, 1 780 a 1 680. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 4,26 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,98 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,02 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7,23 (5H, s, C_6H_5), 7,67 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Podle referenčního příkladu 168 vyrobený trans-3-benzyloxykarboxamido-4-karbamoyl-2-oxoazetidin se zpracuje stejným způsobem jako shora uvedeno. Vyrobí se sodná sůl trans-3-benzyloxykarboxamido-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny. Tento produkt je hyroskopický prášek. Byl proto okamžitě použit pro následující zpracování.

P ř í k l a d 142

Sodná sůl cis-3-benzyloxykarboxamido-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny se zpracuje stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 66. Vyrobí se sodná sůl cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethoxyimino]acetamido}-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

Produkt se eluuje kolonou Amberlitu XAD-II 40% ethanol. IČ a NMR spektra tohoto produktu jsou identická s IČ a NMR spektry produktu, který byl vyroben v příkladu 131.

P ř í k l a d 143

Sodná sůl trans-3-benzyloxykarboxamido-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny se nejdříve zredukuje a naacetyluje jako v příkladu 66. Potom se stejným způsobem jako v příkladu 67 odstraní chloracetylová skupina. Vyrobí se sodná sůl trans-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethoxyimino]acetamido}-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 765, 1 730, 1 690 a 1 670. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,50 (6H, s, 2 x CH_3), 5,32 (2H, s, COOCH_2), 6,85 (1H, s, $\text{S}^{\text{X}}\text{H}$).

P ř í k l a d 144

Stejným způsobem jako v příkladu 133 se vyrobí trans-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethoxyimino)acetamido]-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonová kyselina (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 280, 1 760, 1 660. NMR spektrum ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$, ppm): 1,61 (6H, s, 2 x CH_3), 4,17 (1H, d, $J = 3 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,84 (1H, d, $J = 3 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,11 (1H, s, $\text{S}^{\text{X}}\text{H}$).

P ř í k l a d 145

Podle referenčního příkladu 50 vyrobený cis-4-acetamidomethyl-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin se zpracuje stejným způsobem jako v referenčním příkladu 91. Vyrobit se cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]}-acetamido-4-acetamidomethyl-2-oxoazetidin (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 780 až 1 730 a 1 650. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,49 (3H, s, CH_3), 1,51 (3H, s, CH_3), 1,81 (3H, s, COCH_3), 4,52 (2H, s, ClCH_2), 5,20 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,32 (2H, s, COOCH_2), 7,39 (1H, s, $\text{S} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{H}$).

Shora uvedený produkt se sulfonuje stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 70. Vyrobit se sodná sůl cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]}acetamido-4-acetamidomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 350, 1 780 až 1 730, 1 690 až 1 630. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,52 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1,81 (3H, s, COCH_3), 4,35 (2H, s, ClCH_2), 5,2 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,31 (2H, s, COOCH_2), 7,37 (1H, s, $\text{S} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{H}$).

Pro $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{NaO}_{12}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 37,82 % C, 3,84 % H, 12,87 % N; nalezeno: 38,04 % C, 3,71 % H, 12,87 % N.

P ř í k l a d 146

Stejným způsobem jako v příkladu 67 se vyrobí sodná sůl cis-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]}acetamido-4-acetamidomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 350, 1 780 až 1 730, 1 680 až 1 600. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,5 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1,74 (3H, s, COCH_3), 5,13 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,31 (2H, s, COOCH_2), 6,67 (1H, s, $\text{S} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{H}$), 9,29 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_{11}\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 37,55 % C, 4,29 % H, 13,94 % N; nalezeno: 37,56 % C, 4,12 % H, 14,03 % N.

P ř í k l a d 147

Stejným způsobem jako v příkladu 133 se vyrobí cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethyloxyimino)]acetamido-4-acetamidomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonová kyselina (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 325, 1 770, 1 720, 1 670 a 1 635. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,49 (3H, s, CH_3), 1,51 (3H, s, CH_3), 1,8 (3H, s, COCH_3), 5,17 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,0 (1H, s, $\text{S} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{H}$), 9,35 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_2 \cdot 2 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 33,51 % C, 4,69 % H, 15,64 % N; nalezeno: 33,70 % C, 4,75 % H, 15,33 % N.

P ř í k l a d 148

Ve směsi 15 ml tetrahydrofuranu a 15 ml vody se rozpustí 216 mg cis-3-amino-4-isopropyl-2-oxoazetidinu. Za chlazení ledem a za míchání se k tomuto roztoku přidá 438 mg hydrogenuhlíčitanu sodného a 1,0 g hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino acetylchloridu.

Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se za sníženého tlaku odpaří. Odparek se protřepe se 30 ml vody a 50 ml ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se vodným hydrogenuhlíčitanem sodným, vodou a vysuší se na bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se rozpustí ve 2 ml N,N-dimethylformamidu a sulfonuje se způsobem podle příkladu 70. Vyrobit se sodná sůl cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-isopropyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400 až 3 250, 1 770 až 1 730, 1 680 a 1 050. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 0,92 (3H, d, J = 6 Hz, CH_3), 1,04 (3H, d, J = 6 Hz, CH_3), 1,49 (3H, s, CH_3), 1,52 (3H, s, CH_3), 3,73 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 7 Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,33 (2H, s, ClCH_2), 5,15 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,32 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$).

Pro $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{NaO}_{11}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 39,32 % C, 4,12 % H, 11,46 % N; nalezeno: 39,57 % C, 3,82 % H, 11,54 % N.

P ř í k l a d 149

Stejným způsobem jako v příkladu 67 se vyrobí sodná sůl cis-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-isopropyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 770 až 1 730 a 1 670. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 0,89 (3H, d, CH_3), 1,03 (3H, d, CH_3), 1,49 (3H, s, CH_3), 1,52 (3H, s, CH_3), 5,31 (2H, s, COOCH_2), 6,64 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$).

Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{NaO}_{10}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 40,24 % C, 4,45 % H, 12,80 % N; nalezeno: 40,10 % C, 4,22 % H, 12,69 % N.

P ř í k l a d 150

Stejným způsobem jako v příkladu 133 se vyrobí cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethyloxyimino)acetamido]-4-isopropyl-2-oxoazetidin-1-sulfonová kyselina (syn isomer). NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,71 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,13 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,90 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$), 9,27 (1H, d, J = 9 Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 34,81 % C, 5,26 % H, 13,53 % N; nalezeno: 34,51 % C, 4,96 % H, 13,25 % N.

P ř í k l a d 151

Stejným způsobem jako v příkladu 148 se vyrobí sodná sůl cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-methylkarbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 350, 1 780 a 1 670. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,52 (6H, s, 2 x CH_3), 2,63 (3H, d, J = 5 Hz, NHCH_3), 4,33 (2H, s, ClCH_2), 4,43 (1H, d, J = 5 Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,33 (2H, s, COOCH_2), 7,53 (1H, s, $\text{S}-\text{H}$).

Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{NaO}_{11}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 36,92 % C, 3,64 % H, 13,10 % N; nalezeno: 36,80 % C, 3,53 % H, 13,15 % N.

P ř í k l a d 152

Stejným způsobem jako v příkladu 67 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido]-4-methylkarbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 330, 1 770 a 1 760. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,49 (6H, s, 2 x CH_3), 2,60 (3H, d, $J = 4 \text{ Hz}$, NHCH_3), 4,38 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 6,86 (1H, s, S  H), 7,21 (2H, br s, NH_2).

Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{NaO}_{11}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 37,55 % C, 3,90 % H, 14,59 % N; nalezeno: 37,54 % C, 3,80 % H, 14,63 % N.

P ř í k l a d 153

Stejným způsobem jako v příkladu 133 se vyrobí cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethyloxyimino)acetamido]-4-methylkarbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonová kyselina (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 800 a 1 650. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,50 (6H, s, 2 x CH_3), 2,62 (3H, d, $J = 4 \text{ Hz}$, NHCH_3), 4,40 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,33 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,16 (1H, s, S  H), 7,83 (1H, q, $J = 4 \text{ Hz}$, NHCH_3).

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_2 \cdot 2 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 32,11 % C, 4,42 % H, 16,05 % N; nalezeno: 32,39 % C, 4,30 % H, 15,87 % N.

P ř í k l a d 154

Ve 2 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 240 mg cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(E)-styryl-1-(terc.butylldimethylsilyl)-2-oxoazetidin (syn isomer). Při -10°C se přidá 0,83 ml (1,58M) roztoku komplexu oxid sírový-N,N-dimethylformamid.

Reakční směs se uzavře a nechá se stát 2 dny při 5°C . K tomuto roztoku se přidá 0,136 ml pyridinu a 100 ml etheru. Etherová vrstva se odstraní. Nerozpustné materiály se rozpustí ve směsi 20 ml vody+10 ml ethanolu. K roztoku se přidá 10 ml Dowexu 50W (Na-forma).

Směs se míchá 20 minut. Průtoky se odfiltruje. Filtrát se zahustí na asi 20 ml a vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-2 (eluze 10% ethanolu). Eluát se lyofilizuje. Vyrobí se sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(E)-styryl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 1 760 a 1 660. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,64 (3H, s, OCH_3), 4,37 (2H, s, ClCH_2), 4,65 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,30 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,11 (1H, s, S  H).

Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{NaO}_7\text{S}_2 \cdot 3 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 37,22 % C, 3,95 % H, 11,43 % N; nalezeno: 37,09 % C, 3,82 % H, 11,44 % N.

P ř í k l a d 155

Stejným způsobem jako v příkladu 11 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(E)-styryl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 755 a 1 660. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,62 (3H, s, OCH_3), 4,62 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,25 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,43 (1H, s, S-X-H).

Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{NaO}_6\text{S}_2 \cdot 2 \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 39,38 % C, 4,08 % H, 13,51 % N; nalezeno: 39,29 % C, 4,03 % H, 13,54 % N.

P ř í k l a d 156

V 10 ml methanolu se suspenduje 145 mg směsi cis- a trans-isomeru (v poměru 1:4) 3-azido-4-methoxykarbonylmethyl-2-oxoazetidinu. K roztoku se přidá 100 mg 10% paladia na uhlí. Suspense se míchá 30 minut v atmosféře vodíku za teploty místnosti. Katalyzátor se pak odfiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml).

K roztoku se za chlazení ledem a za míchání přidá 0,35 ml triethylaminu a 332 hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl-chloridu. Směs se míchá 15 minut za chlazení ledem a pak 1,5 hodiny za teploty místnosti.

Tetrahydrofuran se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se protřepe s ethylacetátem a vodou. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se vodou a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Za sníženého tlaku se oddestiluje dosucha. Vyrobit se směs cis- a trans-isomeru (v poměru 1:4) 3-2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido-4-methoxykarbonylmethyl-2-oxoazetidinu (syn isomer) ve formě prášku.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 350, 1 750, 1 730 a 1 670.

Shora uvedený produkt se sulfonuje stejným způsobem jako v příkladu 109. Vyrobit se směs cis- a trans-isomeru (1:4) sodné soli 3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonylmethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 455, 1 760, 1 730 a 1 660. NMR spektrum ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$, ppm): 4,88 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, trans- $\text{C}_3\text{-H}$), 5,35 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, cis- $\text{C}_3\text{-H}$).

Shora uvedený produkt se zpracuje stejným způsobem jako je shora uvedeno v příkladu 11. Tím se odstraní chránicí skupina aminové skupiny. Tímto postupem se vyrobit směs cis- a trans-isomeru (v poměru 1:4) sodné soli 3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonylmethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 762, 1 730 a 1 665. NMR spektrum ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$, ppm): 4,84 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, trans- $\text{C}_3\text{-H}$), 5,32 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, cis- $\text{C}_3\text{-H}$), 6,88 (1h, s, S-X-H).

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 30,06 % C, 3,78 % H, 14,61 % N; nalezeno: 30,13 % C, 3,71 % H, 14,43 % N.

P ř í k l a d 157

Podle postupu z příkladu 141 se sulfonuje trans-3-azido-4-methoxykarbonylmethyl-2-oxoazetidin, který se vyrobit podle referenčního příkladu 177. Vyrobit se tak sodná sůl trans-3-azido-4-methoxykarbonylmethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 425, 2 125, 1 762 a 1 730.

P ř í k l a d 158

V 5 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 266 mg sodné soli trans-3-azido-4-methoxykarbonylmethyl-2-oxo-azetidin-1-sulfonové kyseliny. K roztoku se přidá 150 mg 10% paladia na uhlí. Směs se míchá 45 minut v atmosféře vodíku za teploty místnosti. Katalyzátor se pak odfiltruje a promyje 5 ml N,N-dimethylformamidu.

Filtrát s promytým N,N-dimethylformamidovým roztokem se spojí. Ke směsi se přidá 284 mg 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(terc.butoxykarbonyl)ethyloxyimino]octové kyseliny, 110 mg monohydrátu N-hydroxybenzotriazolu a 150 mg dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se míchá 4 hodiny za teploty místnosti a pak se nechá stát přes noc při teplotě 5 °C. Ke směsi se přidá 20 ml vody.

Nerozpustné materiály se odfiltrují a promyjí 5 ml vody. Filtrát a promytý vodný roztok se spojí. Přidá se k němu sodná sůl monomethylthiokarbamové kyseliny. Směs se zpracuje stejným způsobem jako je shora uvedeno v příkladu 11. Vyrobit se sodná sůl trans-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(terc.butoxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-methoxykarbonylmethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 425, 1 760, 1 725 a 1 660.

Za chlazení ledem a za míchání se 84 mg shora uvedeného produktu přidá ke 2 ml trifluor-octové kyseliny. Směs se míchá tři hodiny. Reakční směs se za sníženého tlaku odpaří dosucha. Odparek se rozpustí v 5 ml vody a vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II (eluent: voda, později 10% ethanol) a pak na koloně Sephadexu LH-20 (eluent: voda). Eluát se lyofilizuje. Lyofilizát se rozpustí v 5 ml vody a roztok se míchá 10 minut se 2 g Dowexu 50W (H-forma).

Přiskyřice se odfiltruje. Filtrát se lyofilizuje. Vyrobit se trans-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethyloxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonylmethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonová kyselina (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 375, 1 760 a 1 725. NMR spektrum (D_2O , τ): 1,72 (6H, s, 2 x CH_3), 3,24 (2H, m, $\text{C}_4\text{-CH}_2$), 3,86 (3H, s, COOCH_3), 4,60 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,08 (1H, d, J = 2 Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,30 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$).

P ř í k l a d 159

Postupem podle příkladu 141 se sulfonuje cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methoxyaminokarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny. Vyrobit se tak sodná sůl cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methoxyaminokarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 270, 1 760 a 1 680.

Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 36,97 % C, 4,06 % H, 9,95 % N; nalezeno: 36,99 % C, 4,06 % H, 9,97 % N.

P ř í k l a d 160

Stejným způsobem jako v příkladu 143 se vyrobit sodná sůl cis-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-methoxyaminokarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 775, 1 730 a 1 680. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,51 (6H, s, 2 x CH_3), 3,57 (3H, s, OCH_3), 4,33 (1H, d, J = 6 Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,36 (2H, s, COOCH_2), 6,83 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$).

Pro $C_{21}H_{22}N_7NaO_{12}S_2 \cdot 2H_2O$ vypočteno: 36,68 % C, 3,81 % H, 14,26 % N; nalezeno: 36,68 % C, 4,11 % H, 14,28 % N.

P ř í k l a d 161

Stejným způsobem jako v příkladu 133 se vyrobí cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethoxyimino)acetamido]-4-methoxyaminokarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonová kyselina (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}$, cm^{-1}): 3 280, 1 770, 1 730 a 1 670. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,52 (6H, s, 2 x CH_3), 3,60 (3H, s, OCH_3), 4,34 (1H, d, J = 6 Hz, C_4-H), 5,38 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C_3-H), 7,14 (1H, s, S-H), 9,02 (1H, d, J = 9 Hz, C_3-NH).

Pro $C_{14}H_{17}N_6O_{10}S_2 \cdot 2 \frac{1}{2}H_2O$ vypočteno: 31,23 % C, 4,12 % H, 15,61 % N; nalezeno: 31,06 % C, 3,96 % H, 15,40 % N.

P ř í k l a d 162

Postupem podle příkladu 70 se sulfonuje cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethoxyimino]acetamido}-4-kyanmethyl-2-oxoazetidin (syn isomer), který se vyrobí podle referenčního příkladu 181. Stejným způsobem jako v příkladu 67 se odstraní ochranní skupina aminové skupiny se shora získaného produktu.

Vyrobí se sodná sůl cis-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethoxyimino]acetamido}-4-kyanmethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}$, cm^{-1}): 3 420, 2 250, 1 765, 1 670, 1 620, 1 520, 1 345, 1 280 a 1 050.

P ř í k l a d 163

Stejným způsobem jako v příkladu 133 se vyrobí cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethoxyimino)acetamido]-4-kyanmethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonová kyselina (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}$, cm^{-1}): 3 290, 2 250, 1 775 a 1 635. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,56 (6H, s, 2 x CH_3), 5,29 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C_3-H), 7,07 (1H, s, S-H), 9,42 (1H, d, J = 9 Hz, C_3-NH).

Pro $C_{14}H_{14}N_6O_8S_2 \cdot 2 \frac{1}{2}H_2O$ vypočteno: 33,27 % C, 4,18 % H, 16,62 % N; nalezeno: 33,57 % C, 33,57 % C, 4,01 % H, 16,28 % N.

P ř í k l a d 164

Ve 20 ml methylenchloridu se rozpustí 708 mg 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiooctové kyseliny, která se vyrobí podle referenčního příkladu 183. Za chlazení ledem se přidá 806 mg thionylchloridu a směs se vaří hodinu pod zpětným chladičem. Reakční směs se pak za sníženého tlaku odpaří. Odparek se rozpustí v 10 ml methylenchloridu.

Ve směsi 50 ml tetrahydrofuranu, 50 ml methylenchloridu a 0,5 ml pyridinu se rozpustí 1 g cis-3-(p-nitrobenzyloxykarboxamido)-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu, který se vyrobí podle příkladu (referenčního) 182. Při teplotě místnosti se přikape shora vyrobený roztok acylchloridu. Směs se míchá 4 hodiny za teploty místnosti.

Produkt se extrahuje směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem (3:1). Extrakt se promyje 3N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodným chloridem sodným, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se rozpouští oddestiluje.

Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (140 g, eluce: směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 8:1 až 4:1, když ze začátku se k eluci používá čistý ethylacetát). Vyrobit se 1,52 g cis-3-(p-nitrobenzyloxykarboxamido)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetoxymethyl-2-oxoazetidinu.

Tento produkt se sulfonuje stejným způsobem jako je shora uvedeno v příkladu 141. Vyrobit se sodná sůl cis-3-(p-nitrobenzyloxykarboxamido)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetoxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 3 320, 1 760, 1 730 a 1 685. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,98 (3H, s, N-CH₃), 4,90 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C₃-H).

Pro C₁₆H₁₆N₇NaO₁₀S₂·H₂O vypočteno: 33,63 % C, 3,17 % H, 17,16 % N; nalezeno: 33,42 % C, 3,05 % H, 17,17 % N.

P ř í k l a d 165

Ve směsi 20 ml tetrahydrofuranu a 20 ml vody se rozpustí 1,02 g sodné soli cis-3-(p-nitrobenzyloxykarboxamido)-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetoxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

K roztoku se přidá 1 g 10% paladia na uhlí. Směs se míchá ve vodíkové atmosféře 5 hodin. Katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se zneutralizuje vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a dvakrát se promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se smíchá se 30 ml tetrahydrofuranu.

Za chlazení ledem se k tomuto roztoku přidá 356 mg hydrogenuhlíčitanu sodného a pak 1,16 g hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-benzhydryloxykarbonyl-ethyloxyimino)acetyl-chloridu.

Směs se míchá za chlazení ledem jednu hodinu. Přidá se 476 mg sodné soli monomethyl-2,2-dithiokarbamové kyseliny. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se promyje dvakrát etherem a odpaří. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II (eluce: vodou, 20% ethanolem a pak 30% ethanolem). Eluát se lyofilizuje. Vyrobit se sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-benzhydryloxykarbonyl-ethyloxyimino)acetamido]-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetoxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 420, 1 760, 1 740 a 1 670.

Ve 2,5 ml anisolu se suspenduje 545 mg shora uvedeného produktu. Za chlazení na -12° se přidá 12 ml trifluoroctové kyseliny. Směs se míchá na -10 až -12 °C 30 minut. Potom se přidá 40 ml etheru a 20 ml hexanu. Výsledná pevná sraženina se promyje třikrát 60 ml etheru a pak se rozpustí ve 40 ml vody.

Přidá se hydrogenuhlíčitan sodný a směs se zfiltruje. Filtrát se zahustí a vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-II (eluce vodou). Eluát se lyofilizuje. Vyrobit se disodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethyloxyimino)acetamido]-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetoxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 760, 1 680. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,38 (3H, s, CH₃), 1,43 (3H, s, CH₃), 3,97 (3H, s, N-CH₃), 5,27 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 6,77 (1H, s, S-CH₃).

P ř í k l a d 166

Ve směsi 30 ml tetrahydrofuranu a 15 ml vody se rozpustí 2,56 g cis-3-benzyloxykarbox-amido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, která se vyrobí podle referenčního příkladu 68. K roztoku se přidá 895 mg hydrogenuhličitanu sodného, 2,23 g hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu a 3,62 g p-toluensulfonátu benzylesteru alaninu. Směs se míchá 12 hodin za teploty místnosti. Reakční směs se extrahuje směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem (2:1), promyje se vodou, dvakrát 3N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se pak oddestiluje. Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu (450 g, eluce směsí chloroform-ethylacetát v poměru 1:1, pak směsí chloroform-ethylacetát-methanol v poměru 20:20:1 a nakonec směsí chloroform-ethylacetát-methanol v poměru 10:10:1).

Vyrobí se diastereoismery (beta a alfa isomery; viz referenční příklad 39) cis-3-benzyloxykarboxamido-4-[1-(L)-benzyloxykarbonylethyl]aminokarbonyl-2-oxoazetidinu.

Tyto produkty se sulfonují stejným způsobem jako je shora uvedeno v příkladu 141. Vyrobí se beta a alfa isomery sodné soli cis-3-benzyloxykarboxamido-4-[1-(L)-benzyloxykarbonylethyl]aminokarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

Beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 300, 1 770, 1 735, 1 690 a 1 660.

Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{NaO}_9\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 47,65 % C, 4,54 % H, 7,58 % N; nalezeno: 47,55 % C, 4,53 % H, 7,44 % N.

Alfa-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 300, 1 770, 1 695, 1 660.

Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{NaO}_9\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 47,65 % C, 4,54 % H, 7,58 % N; nalezeno: 47,51 % C, 4,45 % H, 7,47 % N.

P ř í k l a d 167

Stejným způsobem jako v příkladu 66 se beta a alfa isomery sodné soli cis-3-benzyloxykarboxamido-4-[1-(L)-benzyloxykarbonylethyl]aminokarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny zredukuje. Vyrobí se beta a alfa isomery sodné soli cis-3-amino-4-[1-(L)-karboxyethyl]aminokarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny.

Tyto produkty se acetyluje jak uvedeno v příkladu 66. Potom se chloracetylová skupina odstraní jako v příkladu 67. Vyrobí se beta a alfa isomery sodné soli cis-3-{2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethoxyimino]acetamido}-4-1-(L)-karboxyethylaminokarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

Beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 400, 1 775, 1 730 a 1 665.

Alfa-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 400, 1 780, 1 730 a 1 670.

P ř í k l a d 168

Stejným způsobem jako v příkladu 133 se vyrobí beta a alfa isomery cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethoxyimino)acetamido]-4-1-(L)-karboxyethylaminokarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

Beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 300, 1 770, 1 720 a 1 665. NMR spektrum

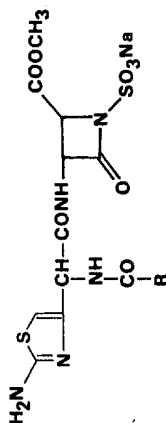
(DMSO- d_6 , ppm): 1,27 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3), 1,51 (6H, s, $2 \times CH_3$), 4,48 (1H, d, $J = 6$ Hz, C_4 -H), 5,45 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 10$ Hz, C_3 -H), 7,14 (1H, s, S-H).

Alfa-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}$, cm^{-1}): 3 300, 1 775, 1 720, 1 670. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,25 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3), 1,51 (6H, s, $2 \times CH_3$), 4,48 (1H, d, $J = 6$ Hz, C_4 -H), 5,34 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, C_3 -H), 7,23 (1H, s, S-H).

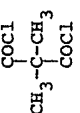
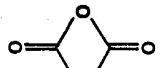
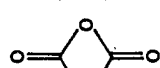
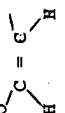
P ř í k l a d y 169 až 173

Cis-3-[DL-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-aminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonát se zpracuje s acylačními činidly, která jsou uvedena níže v tabulce. Vyrobit se odpovídající sodné soli cis-3-[DL-2-acylamido-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonových sloučenin, které jsou rovněž uvedeny v téže tabulce.

Příklad č. Acylační činidlo Reakční podmínky Produkt IČ spektrum ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): NMR spektrum (δ , ppm):



169	$\text{C}_2\text{H}_5\text{COCl}$	Shodně jako v příkladu 118 až na to, že se místo acetonitrilu používá aceton.	$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5^-$	(KBr): 3 400, 1 775, 1 760, 1 740, 1 620, 1 515, 1 380, 1 340, 1 280, 1 250, 1 050.	(D_2O): 1,13 a 1,15 (3H, dva triplety, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 2,37 a 2,41 (2H, dva kvartety, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 3,65 a 3,77 (3H, dva s, COOCH_3), 4,91 a 4,95 (1H, dva d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,40 (1H, s, $-\text{CHCO}-$), 5,49 a 5,59 (1H, dva d, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-H}$), 6,73 (1H, s, thiazolový 5-H)
170	CH_3OCOCI	dtto	$\text{R} = \text{CH}_3\text{O}-$	(KBr): 3 400, 1 780, 1 730, 1 630, 1 520, 1 450, 1 350, 1 280, 1 250 a 1 060	(D_2O): 3,66 a 3,75 (3H, dva s, COOCH_3), 3,72 (3H, s, NHCOCCH_3), 4,90 a 4,93 (1H, dva d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,22 (1H, s, $-\text{CHCON}-$), 5,41 a 5,54 (1H, dva d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,27 (1H, s, thiazolový 5-H)

pokračování tabulky		Reakční podmínky	Produkt	IČ spektrum ($\nu_{\max}$, cm^{-1}):	NMR spektrum (δ , ppm):
č.	příklad Acylační žinidlo				
171		dtto Množství NaHCO_3 je dvojnásobné.	 R = NaOCO-CH ₂ -CH ₃	(KBr): 3 400, 1 770, 1 660, 1 620, 1 510, 1 400, 1 350, 1 280, 1 255 a 1 055.	(D ₂ O): 1,41 (6H, s, -C(CH ₃) ₂ -), 3,63 a 3,74 (3H, dva s, COOCH ₃), 4,88 a 4,92 (1H, d, J = 6 Hz, C ₄ -H), 5,38 a 5,53 (1H, d, J = 6 Hz, C ₃ -H), 5,40 (1H, s, -CHCON), 6,72 (1H, s, thiazolový 5-H)
172		Shodně jako v příkladě 120.	R = NaOCO-CH ₂ CH ₂ -	(KBr): 3 400, 1 770, 1 660, 1 570, 1 520, 1 405, 1 280, 1 055 a 815	(D ₂ O): 2,54 (4H, t, J = = 5 Hz, -CH ₂ CH ₂ -), 3,64 a 3,76 (3H, dva s, COOCH ₃), 4,81 a 4,94 (1H, dva d, J = 6 Hz, C ₄ -H), 5,16 a 5,40 (1H, dva d, J = 6 Hz, C ₃ -H), 6,69 (1H, s, thia- zolový 5-H)
173		dtto	R = NaOCO- 	(KBr): 3 400, 3 410, 1 765, 1 580, 1 520, 1 440, 1 340, 1 280, 1 250 a 1 055	(D ₂ O): 3,63 a 3,75 (3H, dva s, COOCH ₃), 4,90 a 4,93 (1H, dva d, J = 6 Hz, C ₄ -H), 5,38 a 5,54 (1H, dva d, J = 6 Hz, C ₃ -H), 5,40 (1H, s, -CHCON), 6,00 (1H, d, J = 12 Hz, H C=), 5,44 (1H, d, J = 12 Hz, H C=), 6,70 a 6,72 (1H, dva s, thiazolový 5-H)

P ř í k l a d 174

Stejným způsobem jako v příkladu 145 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-benzhydryloxykarbonylethoxyimino)acetamido]-4-karbamoyloxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 750 a 1 720.

P ř í k l a d 175

Stejným způsobem jako v příkladu 67 se vyrobí sodná sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-benzhydryloxykarbonylethoxyimino)acetamido]-4-karbamoyloxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 760, 1 720 a 1 670.

P ř í k l a d 176

K 1 ml anisolu se přidá 250 mg sodné soli cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-benzhydryloxykarbonylethoxyimino)acetamido]-4-karbamoyloxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer). Za míchání se při -20°C přikape 5 ml kyseliny trifluoroctové.

Směs se míchá 30 minut při -15°C . Potom se přidá 10 ml etheru a 10 ml petroletheru. Výsledný prášek se isóluje centrifugací, rozpustí se ve vodě a přidá se k němu Dowex 50W (H-forma). Směs se míchá. Průtoky se odfiltruje.

Filtrát se odpaří a odparek se vyčistí chromatografií na koloně Amberlitu XAD-2 (eluze: 100 ml vody, 100 ml 10% ethanolu, 100 ml 30% ethanolu a nakonec 100 ml 40% ethanolu). Frakce s 30% ethanolu se lyofilizují. Vyrobí se cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethoxyimino)acetamido]-4-karbamoyloxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonová kyselina (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 760, 1 710 a 1 630. NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 1,51 (6H, s, 2 x CH_3), 7,01 (1H, s, S H), 9,23 (1H, d, J = 9 Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Stejným způsobem jako ve shora uvedených příkladech je možno vyrobit následující sloučeniny:

disodnou sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-karboxymethoxyiminoacetamido]-4-acetoxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer),

disodnou sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethoxyimino)acetamido]-4-actamidomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer),

disodnou sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-karboxymethoxyiminoacetamido]-4-acetamidomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer),

disodnou sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethoxyimino)acetamido]-4-isopropyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer),

disodnou sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethoxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonylmethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer) a

disodnou sůl cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methyl-1-karboxyethoxyimino)acetamido]-4-methylkarbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn isomer).

Referenční příklad 1

Za chlazení ledem a za míchání se k roztoku 2,94 g methylesteru cis-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 12 ml methylenchloridu přidá 6,7 ml

propylenoxidu a 3,24 g karbobenzoxychloridu. Reakční směs se míchá 30 minut za teploty místnosti. Rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. K odparku se přidá ether. Vyloučené krystaly se odsají. Vyrobit se methylester cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 115 až 116 °C.

Pro $C_{22}H_{24}N_2O_7$ vypočteno: 61,67 % C, 5,65 % H, 6,54 % N; nalezeno: 61,64 % C, 5,67 % H, 6,49 % N.

Referenční příklad 2

Roztok 2,7 g methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 150 ml acetonitrilu se zahřívá v proudu dusíku a za míchání na teplotu 90 až 95 °C. K tomuto roztoku se přikape 55 ml vodného roztoku, který obsahuje 2,73 g peroxosíranu draselného a 1,65 g hydrogenfosforečnanu draselného.

Po ukončení přikapávání se směs míchá 3 hodiny za stejné teploty. Reakční směs se ochladí. Přidáním hydrogenfosforečnanu draselného se pH reakční směsi upraví na 6 až 7. Ve vakuu se oddestiluje acetonitril a voda. Odparek se rozpustí v chloroformu. Roztok se promyje vodou a vodným chloridem sodným.

Chloroformový roztok se vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se pak ve vakuu oddestiluje. Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu. Elucí ethylacetátem se vyrobí methylester cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyselin, t.t. 127 až 128 °C.

Pro $C_{13}H_{14}N_2O_5$ vypočteno: 56,11 % C, 5,07 % H, 10,07 % N; nalezeno: 56,03 % C, 5,01 % H, 9,99 % N.

Referenční příklad 3

K suspenzi 0,8 g methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 20 ml ethanolu se přidá 0,8 g 5% paladia na uhlí. Katalytická hydrogenace se provádí za atmosférického tlaku za míchání. Když se spotřeba vodíku zastaví, katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se ve vakuu zahustí.

Zbýlý olej se nechá stát za chlazení. Vyloučené krystaly se odfiltrují. Vyrobit se 0,38 g methylesteru (92 %) cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 59 až 61 °C.

Pro $C_5H_8N_2O_3$ vypočteno: 41,66 % C, 5,59 % H, 19,44 % N; nalezeno: 41,54 % C, 5,59 % H, 19,67 % N.

Referenční příklad 4

Za chlazení ledem a za míchání se k suspenzi 1,18 g 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-emthoxyiminoacetylchloridu (syn isomer) v 10 ml tetrahydrofuranu přidá 6 ml vodného roztoku který obsahuje 288 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny a 561 mg hydrogenuhlčitanu sodného.

Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti. Rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. Zbýlý odparek ztuhne. Ke ztuhlému odparku se přidá voda, směs se zfiltruje a získané krystaly se promyje nejdříve vodou, potom ethanollem. Vyrobit se methylester cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)+2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer), t.t. 270 až 275 °C (rozk.).

Pro $C_{13}H_{14}ClN_5O_6S$ vypočteno: 38,66 % C, 3,49 % H, 17,35 % N; nalezeno: 38,50 % C, 3,78 % H, 17,25 % N.

Referenční příklad 5

Za chlazení ledem a za míchání se k roztoku 12 g methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny v 500 ml tetrahydrofuranu přidá 250 ml vodného roztoku, který obsahuje 2,65 g hydridoboritanu sodného. Reakční směs se míchá pět hodin za teploty místnosti.

Tetrahydrofuran se ve vakuu oddestiluje. K reakční směsi se přidá voda. Vyloučené krystaly se odfiltrují. Po vysušení se získá 9,8 g (87 %) cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu, t.t. 129 až 131 °C.

Pro $C_{21}H_{24}N_2O_6$ vypočteno: 62,99 % C, 6,04 % H, 7,00 % N; nalezeno: 62,78 % C, 5,91 % H, 7,05 % N.

Referenční příklad 6

K roztoku 5,1 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu v 50 ml methylenchloridu se za míchání při teplotě 0 °C přikape nejdříve 3,8 ml pyridinu a potom 2,04 ml acetylchloridu. Reakční směs se 30 minut míchá. Rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu.

Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu, eluce ethylacetátem. Vyrobit se 5,45 g (96 %) cis-4-acetoxymethyl-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu, t.t. 110 až 111 °C.

Pro $C_{23}H_{26}N_2O_7$ vypočteno: 62,43 % C, 5,92 % H, 6,33 % N; nalezeno: 62,26 % C, 5,68 % H, 6,07 % N.

Referenční příklad 7

Roztok 4,862 g cis-4-acetoxymethyl-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu ve 275 ml acetonitrilu se zahřívá na 80 až 83 °C v proudu dusíku za míchání. K tomuto roztoku se přidá 110 ml vodného roztoku, který obsahuje 4,752 g peroxosíranu draselného a 2,871 g hydrogenfosforečnanu draselného.

Po přidávání se směs míchá dalších 2,5 hodiny při 90 °C. Za chlazení se pH upraví na 6 až 7 přidáním hydrogenfosforečnanu draselného. Acetonitril a voda se ve vakuu oddestilují. K odparku se přidá chloroform. Nerozpustné materiály se odfiltrují, promyjí vodou a chloroformem a vysuší.

Vyrobit se cis-4-acetoxymethyl-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-t.t. 137 až 138 °C.

Pro $C_{14}H_{16}N_2O_5$ vypočteno: 57,53 % C, 5,52 % H, 9,59 % N; nalezeno: 57,38 % C, 5,43 % H, 9,58 % N.

Referenční příklad 8

K suspenzi 1,46 g cis-4-acetoxymethyl-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidinu v 50 ml ethanolu se přidá 1,5 g 5% paladia na uhlí. Směs se katalyticky redukuje za míchání za atmosférického tlaku. Reakce je ukončena během 30 minut. Katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se ve vakuu odpaří dosucha.

Vyrobit se 750 mg (95 %) cis-4-acetoxymethyl-3-amino-2-oxoazetidinu (bezbarvý olej). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 770 až 1 710. NMR spektrum CDCl_3 , ppm): 1,83 (br s, $-\text{NH}_2$), 2,1 (s, $-\text{CH}_3$), 3,6 až 4,1 (m, $-\text{CH}_2-$), 4,1 až 4,8 (m, $\text{C}_3\text{-H}$ a $\text{C}_4\text{-H}$), 6,0 až 6,3 (br s, NH).

Referenční příklad 9

K suspenzi 2,36 g 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl-chloridu (syn isomer) ve 20 ml tetrahydrofuranu se přidá 12 ml vodného roztoku, který obsahuje 632 mg cis-4-acetoxymethyl-3-amino-2-oxoazetidin a 1,122 g hydrogenuhlíčitanu sodného.

Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti. Rozpouštědlo se pak oddestiluje ve vakuu. Zbýlý odparek ztuhne. Ke ztuhlému odparku se přidá voda a směs se zfiltruje. Krystaly se promyjí postupně vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou, etherem a vysuší. Vyrobí se cis-4-acetoxymethyl-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 180 až 190 °C (rozkl.).

Pro $C_{14}H_{16}ClN_5O_6S$ vypočteno: 40,24 % C, 3,86 % H, 16,76 % N; nalezeno: 39,89 % C, 3,67 % H, 16,60 % N.

Referenční příklad 10

Za míchání a za chlazení ledem se k roztoku 4,5 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidin ve 30 ml pyridinu přidá 1,94 g methansulfonylchloridu. Směs se míchá 30 minut za teploty místnosti.

K reakční směsi se přidá 100 ml ethylacetátu a 50 ml vody. Pak se reakční směs okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučené krystaly se odfiltrují. Filtrát se rozdělí na vodnou a organickou vrstvu.

Organická vrstva se ve vakuu oddestiluje dosucha, k odparku se přidá voda a výsledné krystaly se odfiltrují a spojí se shora získanými krystaly. Spojené krystalové podíly se promyjí postupně vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou a etherem a vysuší. Vyrobí se 5,0 g (93 %) cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methansulfonyloxymethyl-2-oxoazetidin, t.t. 140 až 141 °C.

Pro $C_{22}H_{26}N_2O_8S$ vypočteno: 55,22 % C, 5,48 % H, 5,85 % N; nalezeno: 55,16 % C, 5,40 % H, 5,61 % N.

Referenční příklad 11

Roztok 3,83 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methansulfonyloxymethyl-2-oxoazetidin ve 200 ml acetonitrilu se zahřívá na 80 až 83 °C za míchání v proudě dusíku. K roztoku se přikape 80 ml vodného roztoku, který obsahuje 3,46 g peroxosíranu draselného a 2,09 g hydrogenfosforečnanu draselného.

Po ukončení přidávání se směs míchá 3 hodiny při 85 až 90 °C. Rozpouštědlo se pak ve vakuu oddestiluje. K odparku se přidá 200 ml vody a výsledné krystaly se odfiltrují. Získané krystaly se promyjí vodou, pak etherem a vysuší. Vyrobí se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methansulfonyloxymethyl-2-oxoazetidin, t.t. 132 až 133 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 325, 1 770 a 1 690.

Referenční příklad 12

K 55 ml methylethylketonu se přidá 1,4 g cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methansulfonyloxymethyl-2-oxoazetidin a 4,2 g jodidu sodného. Směs se míchá 2 hodiny při 90 °C a pak 12 hodin při 60 °C. Rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. Odparek se řádně protřepe se 100 ml vody a 50 ml chloroformu. Nerozpustné materiály se odfiltrují, promyjí vodou a chloroformem.

Po vysušení se získá cis-3-benzyloxykarboxamido-4-jodmethyl-2-oxoazetidin, t.t. 160 až 162 °C. Pro $C_{12}H_{13}IN_2O_3$ vypočteno: 40,02 % C, 3,64 % H, 7,78 % N; nalezeno: 40,26 % C, 3,64 % H, 7,93 % N.

Referenční příklad 13

K roztoku 103,5 mg sodíku rozpuštěného v 9 ml methanolu se přidá 522 mg 1-methyl-5-tetrazolyl-merkaptanu. Směs se míchá 15 minut za teploty místnosti. Methanol se ve vakuu oddestiluje. Odparek se rozpustí ve 12 ml N,N-dimethylformamidu. K výslednému roztoku se přidá 900 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-4-jodmethyl-2-oxoazetidinů a směs se míchá 19 hodin za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá 100 ml vody.

Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí postupně vodou a etherem. Krystaly se pak rozpustí v ethylacetátu. Roztok se nechá projít malou kolonou silikagelu. Rozpouštědlo se z eluátu oddestiluje ve vakuu. Vyrobit se 780 mg (90 %) cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(1-methyl-5-tetrazolylthiomethyl)-2-oxoazetidinů jako bezbarvé krystalky, t.t. 151 až 152 °C.

Pro $C_{14}H_{16}N_6O_3S$ vypočteno: 48,26 % C, 4,63 % H, 24,13 % N; nalezeno: 48,38 % C, 4,65 % H, 23,89 % N.

Referenční příklad 14

Za chlazení ledem a za míchání se k suspenzi 1,18 g 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl-chloridu (anti isomer) v 10 ml tetrahydrofuranu přidá vodný roztok, který obsahuje 288 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny a 561 mg hydrogenuhlíčitanu sodného. Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti.

Rozpouštědlo se pak ve vakuu oddestiluje. Zbylý odparek ztuhne. Ke ztuhlému odparku se přidá voda a směs se zfiltruje. Filtrát se zneutralizuje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a produkt se extrahuje chloroformem. Chloroformová vrstva se vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. Vyrobit se methylester cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (anti isomer), t.t. 119 až 129 °C.

Pro $C_{13}H_{14}ClN_5O_6S$ vypočteno: 38,66 % C, 3,49 % H, 17,34 % N; nalezeno: 38,56 % C, 3,60 % H, 17,05 % N.

Referenční příklad 15

Za chlazení ledem a za míchání se k roztoku 2,94 g methylesteru cis-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 40 ml methylenchloridu přidá 2,10 ml triethylaminu. Pak se během jedné hodiny přikape 2,31 g fenylacetylchloridu v 15 ml methylenchloridu.

Reakční směs se míchá další hodinu za chlazení ledem. Pak se promyje postupně po sobě zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, 5% vodným hydrogenuhlíčitanem sodným, vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje.

K odparku se přidá ether. Vyloučené krystaly se odfiltrují. Vyrobit se methylester cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-fenylacetamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny. t.t. 124 až 126 °C.

Pro $C_{22}H_{24}N_2O_6$ vypočteno: 64,07 % C, 5,86 % H, 6,79 % N; nalezeno: 63,98 % C, 5,98 % H, 6,70 % N.

Referenční příklad 16

Směs 412 mg methylesteru cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-fenylacetamido-2-oxoazetidin-

-4-karboxylové kyseliny, 810 mg peroxosíranu draselného a 261 mg hydrogenfosforečnanu draselného ve 20 ml acetonitrilu a 20 ml vody se vaří jednu hodinu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ve vakuu odpaří dosucha. Odparek se rozpustí v ethylacetátu, promyje se postupně po sobě vodným 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje.

K odparku se přidá ethylacetát. Vyloučené krystaly se odfiltrují. Vyrobit se methylester cis-3-fenylacetamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 176 až 180 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 790, 1 740 a 1 655. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,47 (s, CH_2CO a OCH_3), 4,20 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,35 (d, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,32 (s, C_6H_5), 8,44 (s, NH), 8,62 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, CONH).

Referenční příklad 17

Za chlazení ledem a za míchání se k roztoku 2,06 g methylesteru cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-fenylacetamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 24 ml tetrahydrofuranu přidá 12 ml vodného roztoku, který obsahuje 570 mg hydridoboritanu sodného.

Reakční směs se míchá 30 minut za chlazení ledem a 1,5 hodiny za teploty místnosti. Tetrahydrofuran se ve vakuu oddestiluje. K odparku se přidá vodný roztok chloridu sodného a ethylacetát. Výsledná ethylacetátová vrstva se oddělí a promyje se postupně vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a vodným chloridem sodným, vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje.

K odparku se přidá ether. Vyloučené krystaly se odfiltrují. Vyrobit se 1,75 g (91 %) cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-3-fenylacetamido-2-oxoazetidinu, t.t. 152 až 154 °C.

Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ vypočteno: 65,61 % C, 6,29 % H, 7,29 % N; nalezeno: 65,37 % C, 6,47 % H, 7,55 % N.

Referenční příklad 18

K roztoku 1,12 g p-toluensulfonylchloridu v 6 ml pyridinu se přidá za míchání při teplotě 0 °C 1,73 g cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-3-fenylacetamido-2-oxoazetidinu. Reakční směs se míchá 2 hodiny a pak se nechá stát přes noc v chladničce. K reakční směsi se přidá 0,68 ml kyseliny mléčné a směs se míchá jednu hodinu.

Reakční směs se pak zředí 45 ml ethylacetátu a 15 ml tetrahydrofuranu, promyje se postupně po sobě kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem chloridu sodného, vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného.

Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. K odparku se přidá směs etheru a ethylacetátu (5:1). Výsledné krystaly se odfiltrují. Vyrobit se tak 2,21 g (50 %) cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-fenylacetamido-4-(p-toluensulfonyloxymethyl)-2-oxoazetidinu, t.t. 109 až 110 °C.

Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ vypočteno: 62,43 % C, 5,63 % H, 5,20 % N; nalezeno: 62,18 % C, 5,72 % H, 5,07 % N.

Referenční příklad 19

K 70 ml acetonu se přidá 2,27 g cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-fenylacetamido-4-(p-toluensulfonyloxymethyl)-2-oxoazetidinu a 4,95 g jodidu sodného. Směs se vaří za míchání 6 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se ve vakuu odpaří. K odparku se přidá methylenchlorid a voda.

Po rozpuštění odparku se methylenchloridová vrstva oddělí a promyje vodným roztokem thiosíranu sodného a vodným roztokem chloridu sodného. Methylenchloridová vrstva se pak vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. K odparku se přidá ethylacetát.

Vyloučené krystaly se odfiltrují. Vyrobit se cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-jodmethyl-3-fenylacetamido-2-oxoazetidin, t.t. 181 až 182 °C.

Pro $C_{21}H_{23}IN_2O_4$ vypočteno: 51,03 % C, 4,69 % H, 5,67 % N; nalezeno: 51,14 % C, 4,64 % H, 5,81 % N.

Referenční příklad 20

K 6 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 740 mg cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-jodmethyl-3-fenylacetamido-2-oxoazetidinu a 146 mg azidu sodného. Směs se míchá 4 dny za teploty místnosti. Rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. K odparku se přidá ethylacetát a voda. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. K odparku se přidá ether. Vypadlé krystaly se odfiltrují. Vyrobit se cis-4-azidomethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-fenylacetamido-2-oxoazetidin, t.t. 110 až 111 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 270, 2 210, 1 755 a 1 650. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,32 (m, $-\text{CH}_2\text{N}_3$), 3,63 (s, CH_2CO), 3,83 (s, 2 x OCH_3), 4,36 (dd, $J = 14 \text{ Hz}$, CH_2Ar), 5,28 (q, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,40 až 6,80 (m, ArH a CONH), 7,16 (s, C_6H_5).

Referenční příklad 21

K roztoku 449 mg cis-3-azidomethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-fenylacetamido-2-oxoazetidinu v 80 ml ethanolu se přidá 200 mg paladia na uhlí. Směs se hydrogenuje 1,5 hodiny za teploty místnosti a za atmosférického tlaku.

Katalyzátor se odfiltruje. Ve vakuu se filtrát oddestiluje dosucha. Odparek se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu. K methylenchloridovému roztoku se za míchání při teplotě 0 °C přidá 0,20 ml triethylaminu. K tomuto roztoku se během 10 minut přikape 0,10 ml acetylchloridu v methylenchloridu.

Reakční směs se míchá 40 minut. Potom se reakční směs promyje postupně zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje.

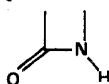
K odparku se přidá ethylacetát. Výsledné krystaly se odfiltrují. Vyrobit se cis-4-acetamidomethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-fenylacetamido-2-oxoazetidin, t.t. 205 až 207 °C. IČ spektrum ($\nu_{\max}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 270, 1 750, 1 640.

Referenční příklad 22

Směs 193 mg cis-4-acetamidomethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-fenylacetamido-2-oxoazetidinu, 576 mg peroxosíranu draselného a 183 mg hydrogenfosforečnanu draselného v 15 ml vody a 15 ml acetonitrilu se vaří 1,5 hodiny pod zpětným chladičem.

Reakční směs se ve vakuu zahustí. Koncentrát se rozpustí v ethylacetátu. Roztok se promyje postupně vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného. Ethylacetátový roztok se vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. K odparku se přidá ethylacetát. Vypadlé krystaly se odfiltrují.

Vyrobí se cis-4-acetamidomethyl-3-fenylacetamido-2-oxoazetidin, t.t. 200 až 202 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 750, 1 640 a 1 520. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,77 (s, COCH₃), 3,11 (m, CH₂N), 3,69 (dt, J = 5 Hz, J = 6 Hz, C₄-H), 5,00 (dd, J = 5 Hz, J = 8 Hz), 7,26 (s, C₆H₅), 7,59 (m, NH), 8,20 (široký pás,), 8,75 (d, CONH, J = 8 Hz).



Referenční příklad 23

Ke 200 ml benzenu se přidá 8,5 g methylesteru cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-ftalimido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny a 3,1 g 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu. Směs se vaří 72 hodiny pod zpětným chladičem. K reakční směsi se za chlazení přidá 100 ml ethylacetátu. Roztok se promyje postupně 100 ml a 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 100 ml vody.

K výsledné směsi se přidá 100 ml chloroformu a roztok se vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. K odparku se přidá 50 ml ethylacetátu. Výsledný nerozpustný materiál se odfiltruje a promyje 30 ml ethylacetátu. Získá se 6,4 g surového produktu, který rekrystalizací z 220 ml ethylacetátu poskytuje methylester trans-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-ftalimido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 186 až 188 °C.

Pro C₂₂H₂₀O₂N₇ vypočteno: 62,26 % C, 4,75 % H, 6,60 % N; nalezeno: 62,13 % C, 4,64 % H, 6,43 % N.

Referenční příklad 24

K 83 ml methylenchloridu se přidá 8,3 g 2,4-dimethoxybenzylaminu a 6,0 g bezvodého síranu hořečnatého. Ke směsi se za chlazení ledem a za míchání přikape roztok 6,5 g butylesteru kyseliny glyoxylové v 65 ml methylenchloridu. Směs se míchá další dvě hodiny.

Reakční směs se zfiltruje. K filtrátu se přidá 5 g triethylaminu a roztok 11 g ftalimidoacetylchloridu ve 110 ml methylenchloridu. Směs se míchá přes noc. Potom se promyje postupně zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem chloridu sodného, vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Směs se zfiltruje a filtrát se zahustí. Ke koncentrátu se přidá ether. Nerozpustný materiál se odfiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku odpaří. Vyrobí se 20,1 g (86 %) butylesteru cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-ftalimido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (oranžově zabarvený olejovitý produkt).

Část produktu se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Získá se produkt ve formě bezbarvé pěny. Pro dále uvedené zpracování se však použije shora uvedený produkt v surovém stavu. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770 a 1 720. NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 4,26 (1H, d, J = 5 Hz, C₄-H), 5,63 (1H, d, J = 5 Hz, C₃-H).

Referenční příklad 25

K roztoku 19 g butylesteru cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-ftalimido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 190 ml methylenchloridu se přidá 3,7 g methylhydrazinu. Směs se míchá přes noc za teploty místnosti. Reakční směs se zfiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku oddestiluje.

K odparku se přidá ethylacetát. Nerozpustný materiál se odstraní odfiltrováním. Filtrát se extrahuje dvěma dávkami po 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Extrakty se zneutralizují hydrogenuhlíčitanem sodným a výsledný roztok se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

Vyrobí se 12 g (87,5 %) butylesteru cis-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (olej). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}$, cm^{-1}): 3 400 a 1 750. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,83 a 3,95 (2 x 3H, 2 x s, 2 x OCH_3).

Podobným způsobem se vyrobí: methylester trans-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (olej). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}$, cm^{-1}): 3 400, 3 330 a 1 760. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,70 (1H, d, $J = 2$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3,79, 3,80 a 3,81 (3 x 3H, 3 x s, 3 x CH_3), 4,21 (1H, d, $J = 2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,45 (2H, q, $J = 14$ Hz, CH_2).

Referenční příklad 26

K roztoku 10 g butylesteru cis-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 40 ml methylenchloridu se za chlazení ledem a za míchání přidá nejdříve 1,8 g propylenoxidu a pak 5,5 karbobenzoxychloridu. Směs se zahřeje na teplotu místnosti.

Při této teplotě se míchá jednu hodinu. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří. K odparku se přidá isopropylether. Výsledné krystaly se odfiltrují. Vyrobí se 11,7 g (83,5 %) butylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny jako bezbarvé krystaly, t.t. 97 až 98 °C.

Pro $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ vypočteno: 63,81 % C, 6,42 % H, 5,95 % N; nalezeno: 63,51 % C, 6,26 % H, 6,09 % N.

Podobně se vyrobí: methylester trans-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny. Jelikož tento produkt nekrystaluje při stejném zpracování jako shora uvedeno, byl vyčištěn chromatografií na koloně silikagelu (eluze: směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1). Vyrobí se bezbarvý olejovitý produkt. Výtěžek 89 %.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}$, cm^{-1}): 3 340, 1 770, 1 740 a 1 720. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,93 (1H, d, $J = 3$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,07 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-fenyl}$).

Referenční příklad 27

Ke směsi 60 ml acetonitrilu a 60 ml vody se přidá 2,35 g butylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, 4,05 g peroxosíranu draselného a 1,75 g hydrogenfosforečnanu draselného.

Výsledná směs se vaří jednu hodinu pod zpětným chladičem v atmosféře argonu. Acetonitril se odpaří za sníženého tlaku. K odparku se přidá ethylacetát a voda a vzniklá směs se protřepe. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 1:1. Vyrobí se krystaly butylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 112 až 113 °C.

Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ vypočteno: 59,98 % C, 6,29 % H, 8,74 % N; nalezeno: 60,25 % C, 6,33 % H, 8,53 % N.

Podobným způsobem se vyrobí methylester trans-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 139 až 140 °C.

Referenční příklad 28

K suspenzi 640 mg butylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 23 ml ethanolu se přidá 640 mg 10% paladia na uhlí. Směs se katalyticky hydrogenuje za míchání za normálního tlaku.

Když je spotřebovávání vodíku ukončeno, katalyzátor se z reakční směsi odfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se krystaluje. Vyrobí se 330 mg (87,1 %) butylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny. Část produktu se rekrystaluje z ethylacetátu a hexanu.

Vyrobí se oranžově zabarvené šupinovité krystaly, t.t. 87 až 89 °C.

Pro $C_8H_{14}N_2O_3$ vypočteno: 51,60 % C, 7,57 % H, 15,04 % N; nalezeno: 51,33 % C, 7,58 % H, 14,80 % N.

Podobným způsobem se vyrobí methylester trans-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny. t.t. 135 až 136 °C.

Referenční příklad 29

K roztoku 13,6 g methylesteru 2-hydroxyiminoacetocetové kyseliny v 70 ml acetonu se za chlazení ledem přidá 20,8 g uhlíčitane draselného. Ke směsi se během třiceti minut přikape 17,0 g propyljodidu. Po přikapání se směs míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Za sníženého tlaku se odpaří aceton.

K odparku se přidá 250 ml vody. Směs se extrahuje methylenchloridem. Extrakt se promyje dvakrát vodou, vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Vyrobí se methylester 2-(propoxyimino)acetocetové kyseliny jako světle žlutý olejovitý produkt.

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{\text{čistý}}, \text{cm}^{-1}$): 2 975, 1 750, 1 695 a 1 600. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 6,95 (3H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,75 (2H, sextet, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,38 (3H, s, CH_3CO), 3,86 (3H, s, COOCH_3).

Podobným způsobem se vyrobí následující sloučeniny: methylester 2-(butoxyimino)acetocetové kyseliny, světle žlutý olejovitý produkt, výtěžek 80 %. IČ spektrum ($\nu_{\max}^{\text{čistý}}, \text{cm}^{-1}$): 2 975, 1 755, 1 700 a 1 600. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 0,94 (3H, t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,2 až 2,0 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,36 (3H, s, CH_3CO), 3,85 (3H, s, COOCH_3), 4,29 (2H, t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) a

methylester 2-benzyloxyiminoacetocetové kyseliny, světle žlutý olejovitý produkt, výtěžek 98 %. IČ spektrum ($\nu_{\max}^{\text{čistý}}, \text{cm}^{-1}$): 1 750 a 1 690. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 2,36 (3H, s, CH_3CO), 3,84 (3H, s, COOCH_3), 5,28 (2H, s, CH_2), 7,27 (5H, 5H, s, fenylové protony).

Referenční příklad 30

K roztoku 7,4 g methylesteru 2-(propoxyimino)-acetocetové kyseliny v 7,4 ml octové kyseliny se přidá 5,5 g sulfurylchloridu. Směs se míchá 10 minut při 40 °C a pak 6 hodin za teploty místnosti. Reakční směs se vlije do 100 ml směsi ledu s vodou. Produkt se extrahuje dvakrát chloroformem.

Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vodným roztokem hydrogenuhlíitanu sodného, vodou a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Vyrobí se 8,2 g (94 %) methylesteru 4-chlor-2-(propoxyimino)acetocetové kyseliny (světle žlutý olejovitý produkt).

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{\text{čistý}}, \text{cm}^{-1}$): 2 980, 1 750, 1 720 a 1 595. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 0,97 (3H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,77 (2H, sextet, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,89 (3H, s, COOCH_3), 4,30 (2H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,56 (2H, s, ClCH_2).

Podobným způsobem se vyrobí následující sloučeniny:

methylester 4-chlor-2-(butoxyimino)acetooctové kyseliny, světle žlutý olejovitý produkt, výtěžek 92 %. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}$, cm^{-1}): 2 975, 1 750, 1 720 a 1 595. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 0,97 (3H, t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,2 až 2,0 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,88 (3H, s, COOCH_3), 4,33 (2H, t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,56 (2H, s, ClCH_2) a

methylester 4-chlor-2-benzyloxyiminoacetooctové kyseliny, světle žlutý olejovitý produkt, výtěžek 97 %. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}$, cm^{-1}): 1 755 a 1 720. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,87 (3H, s, COOCH_3), 4,50 (2H, s, ClCH_2), 5,29 (2H, s, CH_2 -fenylyl), 7,28 (5H, s, fenylové protony).

Referenční příklad 31

Ke směsi 20 ml vody a 25 ml ethanolu se přidá 7,0 g methylesteru 4-chlor-2-(propoxyimino)-acetooctové kyseliny, 2,4 g thiomocoviny a 4,3 g trihydrátu octanu sodného. Směs se míchá jednu hodinu při 40 °C. Za chlazení se pH reakční směsi upraví na 6,5 přidáním nasyceného vodného roztoku uhličitanu draselného. Pak se reakční směs míchá 30 minut.

Výsledné krystaly se odfiltrují, promyjí vodou, isopropyletherem a vysuší. Vyrobit se tak krystaly methylesteru 2-(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-(propoxyimino)octové kyseliny, t.t. 115 až 116 °C.

Pro $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ vypočteno: 44,43 % C, 5,39 % H, 17,27 % N; nalezeno: 44,20 % C, 5,38 % H, 17,11 % N.

Podobným způsobem se vyrobí: methylester 2-(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-(butoxyimino)octové kyseliny, t.t. 118 °C a 2-(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-benzyloxyiminooctové kyseliny, t.t. 148 až 149 °C.

Referenční příklad 32

K roztoku 5,0 g methylesteru 2-(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-(propoxyimino)octové kyseliny ve 35 ml N,N-dimethylacetamidu se za chlazení ledem a za míchání přikape během deseti minut 3,25 g chloracetylchloridu. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti, potom se vlije do 200 ml směsi ledu s vodou.

Oddělí se olejovitý produkt. Tento produkt se nechá stát, aby vykřystaloval. Krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a vysuší. Vyrobit se 6,35 g (96,7 %) methylesteru 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-(propoxyimino)octové kyseliny, t.t. 100 °C.

Pro $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ vypočteno: 41,31 % C, 4,41 % H, 13,14 % N; nalezeno: 41,35 % C, 4,34 % H, 13,14 % N.

Podobným způsobem se vyrobí methylester 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-(butoxyimino)octové kyseliny, t.t. 86 až 87 °C, výtěžek 85 % a methylester 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-(benzyloxyimino)octové kyseliny, t.t. 110 až 115 °C, výtěžek 96 %.

Referenční příklad 33

K roztoku 3,2 g methylesteru 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-(propoxyimino)octové kyseliny v 50 ml ethanolu se za chlazení ledem a za míchání přidá roztok 2,23 g hydroxidu draselného (85 %) ve 20 ml vody. Směs se míchá 5 hodin za teploty místnosti.

Potom se reakční směs za sníženého tlaku zahustí. Koncentrát se rozpustí ve 30 ml vody. Roztok se promyje dvakrát 30 ml dávkami ethylacetátu, načež se k roztoku přidá aktivní uhlí. Uhlí se odfiltruje, přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové se pH upraví na hodnotu 2, výsledné krystaly se odfiltrují, promyjí vodou, hexanem a etherem a vysuší.

Vyrobí se 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-(propoxyimino)octová kyselina, t.t. 170 až 171 °C (rozkl.).

Pro $C_{10}H_{12}ClN_3O_4S$ vypočteno: 39,28 % C, 3,96 % H, 13,74 % N; nalezeno: 39,34 % C, 3,84 % H, 13,41 % N.

Podobným způsobem se vyrobí 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-(butoxyimino)octová kyselina, t.t. 167 až 168 °C (rozkl.) a 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-benzyloxyiminooctová kyselina, t.t. 160 až 161 °C (rozkl.).

Referenční příklad 34

K suspenzi 583 mg 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-ethoxyimino-octové kyseliny v 5 ml methylenchloridu se za chlazení ledem přidá 243 mg triethylaminu. Ke směsi se přidá 416,5 mg chloridu fosforečného. Směs se míchá 30 minut za teploty místnosti.

Methylenchlorid se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se promyje třikrát hexanem a suspenduje v 7 ml tetrahydrofuranu. K suspenzi se přikape roztok 216 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny a 308 mg hydrogenuhličitanu sodného ve 4,2 ml vody. Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti. Rozpouštědlo se odpaří.

K odparku se přidá 20 ml vody. Přidáním hydrogenuhličitanu sodného se roztok slabě zalkalizuje. Nerozpuštěný materiál se odfiltruje, promyje se postupně vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, hexanem a etherem a vysuší. Vyrobí se tak methylester cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer), t.t. 270 až 280 °C (rozkl.).

Pro $C_{14}H_{16}ClN_5O_6S$ vypočteno: 40,24 % C, 3,86 % H, 16,76 % N; nalezeno: 39,98 % C, 3,80 % H, 16,91 % N.

Podobným způsobem se vyrobí následující sloučeniny:

methylester cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(propoxyimino)acetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer), t.t. 260 až 270 °C (rozkl.),

methylester cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer), t.t. 215 až 225 °C (rozkl.),

methylester cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(propoxyimino)acetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer), t.t. 275 až 280 °C (rozkl.),

methylester cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-benzyloxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer), t.t. 275 až 285 °C (rozkl.),

methylester cis-3-[2-(5-chlor-2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer), t.t. 215 až 220 °C (rozkl.),

butylester cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer), t.t. 235 až 239 °C (rozkl.) a

methylester trans-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer), t.t. 137 až 139 °C, pro $C_{13}H_{14}ClN_5O_6S \cdot CH_3OH$ vypočteno: 38,57 % C, 4,16 % H, 16,07 % N; nalezeno: 38,93 % C, 4,15 % H, 16,04 % N.

Referenční příklad 35

K roztoku 9,3 g ethylesteru 2-amino-4-thiazolyloctové kyseliny v 50 ml N,N-dimethylacetamidu se za chlazení ledem a za míchání přidá 7,91 g chloracetyl-chloridu. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá 300 ml vody.

Výsledné krystaly se odfiltrují. Krystaly se promyjí vodou, etherem a vysuší nad chloridem fosforečným. Vyrobí se 12,1 g (92 %) ethylesteru 2-chloracetamido-4-thiazolyl-octové kyseliny, t.t. 145 až 146 °C.

Pro $C_9H_{11}ClN_2O_5S$ vypočteno: 41,14 % C, 4,22 % H, 10,66 % N; nalezeno: 41,16 % C, 4,14 % H, 10,86 % N.

Referenční příklad 36

K roztoku 2,5 hydroxidu draselného v 10 ml vody a 100 ml ethanolu se přidá 3,6 g ethylesteru 2-chloracetamido-4-thiazolyloctové kyseliny. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

K odparku se přidá 10 ml vody. Výsledný vodný roztok se promyje ethylacetátem. Přidáním 10% kyseliny chlorovodíkové se pH roztoku upraví na 2. Přitom začnou z roztoku vypadávat krystaly. Krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a vysuší.

Vyrobí se 2,2 g (84 %) 2-chloracetamido-4-thiazolyl-octová kyselina, t.t. 193 až 195 °C. Pro $C_7H_7ClN_2O_5S$ vypočteno: 35,83 % C, 3,01 % H, 11,94 % N; nalezeno: 36,00 % C, 3,15 % H, 12,24 % N.

Referenční příklad 37

K suspenzi 1,41 g 2-chloracetamido-4-thiazolyl-octové kyseliny ve 30 ml methylenchloridu se přidá za chlazení ledem a za míchání 1,5 g chloridu fosforečného. Směs se míchá 40 minut za teploty místnosti. Po filtraci se získá 1,7 g (98 %) odpovídajícího hydrochloridu chloridu kyseliny (bezbarvé krystaly), t.t. 123 až 125 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 780 a 1 712.

K roztoku methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve směsi 4 ml vody a 4 ml tetrahydrofuranu se za chlazení ledem a za míchání přidá 840 mg hydrogenuhlčitanu sodného a potom 864 mg shora uvedeného hydrochloridu kyseliny. Směs se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti, načež se za sníženého tlaku odpaří dosucha.

K odparku se přidá 5 ml vody. Nerozpustný materiál se odfiltruje, promyje se postupně vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vodou, hexanem a etherem a vysuší. Vyrobí se methylester cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)acetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 120 až 122 °C. Pro $C_{12}H_{13}ClN_4O_5S \cdot 1/2H_2O$ vypočteno: 38,97 % C, 3,82 % H, 15,15 % N; nalezeno: 39,01 % C, 4,23 % H, 15,40 % N.

Referenční příklad 38

K roztoku 1 g 1-butyl-2,3-dioxopiperazinu v 10 ml suchého methylenchloridu se přidá 0,766 g trimethylchlorsilanu. Ke směsi se v proudu dusíku za teploty místnosti přidá 0,712 g triethylaminu. Směs se pak míchá jednu hodinu. Reakční směs se ochladí na -30 °C. K ochlazené reakční směsi se přikape 0,39 ml trichlormethyl-chlorformiátu.

Teplota směsi se postupně zvýší. Směs se míchá 30 minut za teploty místnosti. Potom se za sníženého tlaku odpaří dosucha.

K suspenzi 0,924 g D-(2-thienyl)glycinu ve 20 ml suchého methylenchloridu se přidá 1,28 g trimethylchlorsilanu, pak 1,19 g triethylaminu. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se ochladí na 0 °C. K reakční směsi se přidá pevný materiál získaný shora uvedeným odpařením.

Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti, rozpustí se v ethylacetátu, roztok se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Vyrobit se D-2-[4-butyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido]-2-(2-thienyl)octová kyselina jako pevná sloučenina v kvantitativním výtěžku.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 715, 1 510 a 1 180. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 5,72 (1H, d, J = 6 Hz, CHCOOH), 9,70 (1H, d, NH).

Podobným způsobem se vyrobí následující dvě sloučeniny.

D-2-(4-oktyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-(2-thienyl)octová kyselina, IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250 a 1 720. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 5,72 (1H, d, J = 6 Hz, CHCOOH), 9,75 (1H, d, J = 6 Hz, NH) a D-2-(4-butyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-fenylloctová kyselina.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 715, NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 5,40 (1H, d, J = 7 Hz, CHCOOH), 7,22 (5H, s, fenylové protony), 9,73 (1H, d, NH).

Referenční příklad 39

K roztoku 362 mg D-2-[4-butyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido]-2-fenylloctové kyseliny a 150 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidinu-4-karboxylové kyseliny ve 3 ml suchého N,N-dimethylformamidu se za chlazení ledem přidá 236 mg dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se míchá v proudu dusíku za teploty místnosti 5 hodin.

K reakční směsi se přidá tetrahydrofuran a nerozpustný materiál se odfiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (200 g, eluce směsí ethylacetátu a chloroformem v poměru 1:1 a pak směsí ethylacetátu s chloroformem a methanolem v poměru 15:15:1).

Vyrobit se methylester cis-3-[D-2-(4-butyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-fenylacetamido]-2-oxoazetidinu-4-karboxylové kyseliny jako směs diastereoisomerů. Pokusně je první eluovaná sloučenina ve shora uvedené chromatografii na koloně nazývána beta-isomer, druhá eluovaná sloučenina pak alfa-isomer.

Beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 280, 1 780, 1 715 a 1 680. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,12 (3H, s, COOCH_3), 7,24 (5H, br s, fenylové protony).

Alfa-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 295, 1 780, 1 720 a 1 680. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,44 (br, s, COOCH_3), 7,27 (5H, široký singlet, fenylové protony).

Podobným způsobem byly vyrobeny následující dvojice isomerů:

Methylester cis-3-[D-2-(4-butyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-(2-thienyl)acetamido]-2-oxoazetidinu-4-karboxylové kyseliny:

Beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 775, 1 710 a 1 675. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,30 (3H, s, COOCH_3).

Alfa-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 780, 1 720 a 1 680.

Methylester cis-3-[D-2-(4-oktyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-(2-thienyl)acetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny:

Beta-isomer: NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,31 (3H, s, COOCH_3), 4,42 (1H, d, $J = 5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$).

Alfa-isomer: NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,45 (3H, s, COOCH_3), 4,40 (1H, d, $J = 5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$).

Methylester trans-3-[D-2-(4-oktyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-(2-thienyl)acetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny.

Beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 280, 2 920, 1 780, 1 710 a 1 670. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,68 (3H, s, COOCH_3), 4,14 (1H, d, $J = 2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$).

Alfa-isomer: IČ spektrum a NMR spektrum je shodné s IČ a NMR spektrem beta-isomeru.

Referenční příklad 40

K roztoku 1,18 g methylesteru cis-3-amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny v 5 ml methylenchloridu se za chlazení ledem a za míchání přidá 2,7 ml propylenoxidu. Pak se během 10 minut přikape roztok 0,83 ml 2,2,2-trichlorethylchlorformiátu v 1 ml methylenchloridu.

Směs se míchá 30 minut za teploty místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, přičemž zbytek vykřystaluje. Krystaly se promyjí etherem a vysuší. Vyrobí se 1,67 g (89 %) methylesteru cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamid)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 135 až 136 °C.

Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}$ vypočteno: 43,51 % C, 4,34 % H, 6,34 % N; nalezeno: 43,64 % C, 4,42 % H, 6,16 % N.

Referenční příklad 41

K roztoku 939 mg methylesteru cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny v 10 ml tetrahydrofuranu se za chlazení ledem a za míchání přidá roztok 228 mg hydridoboritanu sodného v 10 ml vody. Směs se míchá 10 minut za chlazení ledem a potom 4,5 hodiny za teploty místnosti.

Nadbytek hydridoboritanu sodného se rozloží přidáním kyseliny octové za chlazení ledem. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. K odparku se přidá nasycený vodný roztok chloridu sodného a směs se pak extrahuje ethylacetátem. Extrakt se postupně promyje 5% vodným roztokem chloridu sodného, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (30 g, eluce směsí ethylacetátu s chloroformem v poměru 2:1). Rozpouštědlo eluátu se oddestiluje. K odparku se přidá ether. Výsledné krystaly se odfiltrují.

Vyrobí se cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin, t.t. 112 až 114 °C. Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6$ vypočteno: 43,51 % C, 4,34 % H, 6,34 % N; nalezeno: 43,64 % C, 4,42 % H, 6,16 % N.

Referenční příklad 42

K roztoku 340 mg cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxy-

karboxamido)-2-oxoazetidinu ve 3 ml pyridinu se za chlazení ledem a za míchání přidá 132 mg methansulfonylchloridu. Směs se míchá 50 minut za teploty místnosti. Ke směsi se přidá voda a ethylacetát a pH se upraví na 2 přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové. Ethylacetátová vrstva se oddělí a promyje postupně vodným roztokem chloridu sodného (nasycený roztok), vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodným nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Přitom vykrystaluje zbytek. Ke krystalům se přidá ether a krystaly se odfiltrují. Vyrobit se 375 mg (94 %) bezbarvých krystalů cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methansulfonyloxymethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidinu, t.t. 139 až 140 °C.

Pro $C_{17}H_{21}Cl_3N_2O_8S$ vypočteno: 39,28 % C, 4,07 % H, 5,39 % N; nalezeno: 39,21 % C, 4,16 % H, 5,48 % N.

Referenční příklad 43

K roztoku 8,32 g cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methansulfonyloxymethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidinu ve 450 ml acetonitrilu se za míchání během 20 minut v proudě dusíku při 85 až 90 °C přikape roztok 7,79 g peroxosíranu draselného a 4,70 g hydrogenfosforečnanu draselného ve 180 ml vody.

Směs se míchá další 2,5 hodiny za téže teploty. Po ochlazení se pH roztoku upraví na hodnotu 6 až 7 přidáním hydrogenfosforečnanu draselného. Produkt se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (270 g, eluce: směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 2:1, později čistým ethylacetátem). Vyrobit se bezbarvé krystaly cis-4-methansulfonyloxymethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidinu, t.t. 85 až 86 °C.

Pro $C_{18}H_{21}Cl_3N_2O_6S$ vypočteno: 26,00 % C, 3,00 % H, 7,58 % N; nalezeno: 26,15 % C, 3,04 % H, 7,62 % N.

Referenční příklad 44

Ke 130 ml methylethylketonu se přidá 3,7 g cis-4-methansulfonyloxymethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidinu a 8,85 g jodidu sodného. Směs se vaří tři hodiny pod zpětným chladičem v proudě dusíku. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

K odparku se přidá voda a ethylacetát a směs se protřepe. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se postupně vodným roztokem siřičitanu sodného, vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Při odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku zbytek vykrystaluje. Ke krystalům se přidá ether. Krystaly se odfiltrují. Vyrobit se 3,56 g (88,6 %) bezbarvých krystalů cis-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-4-jodmethyl-2-oxoazetidinu, t.t. 152 až 154 °C.

Pro $C_7H_8Cl_3IN_2O_3$ vypočteno: 20,95 % C, 2,01 % H, 6,98 % N; nalezeno: 21,19 % C, 2,06 % H, 7,21 % N.

Referenční příklad 45

K roztoku 3,21 g cis-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-4-jodmethyl-2-oxoazetidinu

ve 40 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 0,78 g azidu sodného. Směs se míchá 43 hodiny za teploty místnosti, načež se přidá dalších 260 mg azidu sodného. Směs se míchá dalších 12 hodin při 35 °C.

Za sníženého tlaku se oddestiluje dimethylformamid. K odpařku se přidá voda a ethylacetát a směs se třepe. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (150 g, eluce směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 1:1). Vyrobit se bezbarvé krystalky cis-4-azidomethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin, t.t. 93 až 95 °C.

Referenční příklad 46

K roztoku 1,12 g cis-4-azidomethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin ve 35 ml ethanolu se přidá 560 mg 5% paladia na uhlí. Směs se míchá v proudu vodíku za teploty místnosti dvě hodiny. Katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku.

Odparek se rozpustí ve směsi 10 ml methylenchloridu a 10 ml N,N-dimethylacetamidu. K roztoku se za chlazení ledem a za míchání přidá postupně 2,45 ml propylenoxidu a 0,50 ml acetylchloridu. Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

K odpařku se přidá 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Reakční směs se extrahuje směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem (4:1). Extrakt se promyje postupně zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného.

Extrakt se pak vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. K odpařku se přidá 40 ml hexanu. Směs se nechá stát přes noc za chlazení. Výsledné krystalky se odfiltrují a promyjí etherem. Vyrobit se cis-4-acetamidomethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin, t.t. 178 až 180 °C.

Pro $C_9H_{12}Cl_3N_3O_4$ vypočteno: 32,50 % C, 3,64 % H, 12,63 % N; nalezeno: 32,83 % C, 3,60 % H, 12,79 % N.

Referenční příklad 47

K roztoku 372 mg cis-4-acetamidomethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin ve 30 ml tetrahydrofuranu se přidá 3,0 g aktivovaného zinku. Ke směsi se přidá 6 ml vodného roztoku směsi kyselina fosforečná - dihydrogenfosforečnan draselný (o 1 molární koncentraci). Směs se míchá 8 hodin za teploty místnosti.

K reakční směsi se přidá 30 ml tetrahydrofuranu. Zinek se odfiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku. K odpařku se přidá 15 ml vody a 20 ml ethylacetátu a směs se protřepe. Vodná vrstva se oddělí a za sníženého tlaku se zahustí na objem 11 ml. Ke koncentráту se přidá 11 ml tetrahydrofuranu.

Ke směsi se přidá za chlazení ledem 282 mg hydrogenuhličitanu sodného a 559 mg 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetylchloridu, přičemž se reakční směs míchá. Směs se míchá za chlazení ledem jednu hodinu.

Potom se přidají 2 g hydrogenuhličitanu sodného a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Směs se extrahuje směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku vykřystaluje zbytek. Krystaly se smíchají s ethylacetátem a s etherem a směs se zfiltruje. Vyrobí se bezbarvé krystaly cis-4-acetamidomethyl-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidinu (syn isomer), které nevykazují žádný specifický t.t., přičemž se postupně se zabarvováním rozkládají při teplotách mezi 140 až 165 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 380, 3 250, 1 760 a 1 660. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,73 (3H, s, COCH_3), 3,6 až 4,0 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 3,90 (3H, s, OCH_3), 4,33 (2H, s, ClCH_2), 5,16 (1H, q, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,46 (1H, s, $\text{S} \begin{array}{c} \diagup \text{H} \\ \diagdown \end{array}$).

Referenční příklad 48

Ve 20 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 1,0 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu, 787 mg trifenyfosfinu a 441 mg ftalimidu. K roztoku se přidá 0,471 ml diethylesteru azodikarboxylové kyseliny. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti.

Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek vykřystaluje. K pevnému vykřystalovanému odparku se přidá 30 ml ethylacetátu. Nerozpustný materiál se odfiltruje, promyje ethylacetátem a získá se tak 882 mg bezbarvých krystalků cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-ftalimidomethyl-2-oxoazetidinu.

Matečně louhy a promývací vody se spojí a vyčistí na koloně silikagelu chromatografií. Získá se tak dalších 280 mg bezbarvých krystalů. Celkový výtěžek je 1,16 g (87,8 %), t.t. 182 až 184 °C. Pro $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$ vypočteno: 65,11 % C, 5,20 % H, 7,85 % N; nalezeno: 65,05 % C, 5,17 % H, 7,80 % N.

Referenční příklad 49

K suspenzi 1,059 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-ftalimidomethyl-2-oxoazetidinu v 80 ml ethanolu se přidá 0,39 ml hydrazinhydrátu. Směs se vaří 3,5 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí. Vyloučené krystaly se odfiltrují. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku.

Ke zbytku se přidá 30 ml methylenchloridu. Nerozpustný materiál se odfiltruje. Filtrát se promyje vodou a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se rozpustí ve směsi 10 ml methylenchloridu a 5 ml N,N-dimethylacetamidu. K roztoku se za chlazení ledem přidá nejdříve 1,4 ml propylenoxidu a pak 0,28 ml acetylchloridu. Směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti.

Ke směsi se přidá 10 ml methylenchloridu a 50 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs se protřepe. Methylenchloridová vrstva se oddělí, promyje se postupně vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (100 g, eluce směsí chloroformu s acetonitrilem v poměru 4:1, později 3:2). Rozpouštědla se z eluátu oddestilují za sníženého tlaku. K odparku se přidá směs ethylacetátu a etheru (1:3). Vyloučené krystaly se odfiltrují. Vyrobí se cis-4-acetamidomethyl-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin, t.t. 195 až 196 °C.

Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ vypočteno: 62,57 % C, 6,16 % H, 9,52 % N; nalezeno: 62,20 % C, 6,08 % H, 9,41 % N.

Podobným způsobem se vyrobí cis-3-benzyloxykarboxamido-4-benzamidomethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin, t.t. 112 až 115 °C.

Referenční příklad 50

K suspenzi 1,104 g cis-4-acetamidomethyl-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu v 65 ml acetonitrilu se přikape roztok peroxosíranu draselného (1,081 g) a hydrogenfosforečnanu draselného (653 mg) ve 25 ml vody během 15 minut v proudě dusíku, přičemž se reakční směs vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se vaří 1,5 hodiny pod zpětným chladičem.

Potom se zneutralizuje vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem (1:1). Extrakt se promyje vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje.

K odparku se přidá ethylacetát. Vyloučené krystaly se odfiltrují. Vyrobí se cis-4-acetamidomethyl-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin, t.t. 226 až 228 °C.

Podobným způsobem se vyrobí cis-3-benzyloxykarboxamido-4-benzamidomethyl-2-oxoazetidin, t.t. 209 až 211 °C.

Referenční příklad 51

K suspenzi 364 mg cis-4-acetamidomethyl-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidinu ve směsi 80 ml ethanolu a 20 ml methanolu se přidá 364 mg 5% paladia na uhlí. Směs se katalyticky redukuje za míchání, teploty místnosti a normálního tlaku.

Katalyzátor se odfiltruje. Rozpouštědlo se z filtrátu oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve směsi 12 ml tetrahydrofuranu a 12 ml vody. Ke směsi se za míchání a za chlazení ledem přidá nejdříve 315 mg hydrogenuhlčitanu sodného a potom 624 mg hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetylchloridu.

Směs se míchá jednu hodinu za chlazení ledem. Potom se reakční směs protřepe postupně s nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem (2:1). Organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se čtyřikrát extrahuje směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (2:1).

Organické vrstvy se spojí, promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku odpaří, přičemž odparek vykristaluje. Ke krystalickému odparku se přidá směs ethylacetátu a etheru (1:2). Krystaly se odfiltrují.

Vyrobí se bezbarvé krystaly cis-4-acetamidomethyl-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidinu (syn isomer), které nemají zřetelnou teplotu tání, ale postupně se zabarvováním se rozkládají v rozmezí od 140 do 165 °C. IČ a NMR spektra tohoto produktu jsou identická s IČ a NMR spektry produktu, který byl vyroben v referenčním příkladu 47.

Podobným způsobem se vyrobí cis-4-benzamidomethyl-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin (syn isomer). Tento produkt nemá specifickou teplotu tání, ale rozkládá se postupně za zabarvování v oblasti od 130 do 150 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 420, 3 260, 1 755 a 1 660. Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$ vypočteno: 47,65 % C, 4,00 % H, 17,55 % N; nalezeno: 47,48 % C, 3,86 % H, 17,26 % N.

Referenční příklad 52

K roztoku 557 mg methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidinu-4-karboxylové

kyseliny ve 2,6 ml tetrahydrofuranu se za míchání a za chlazení ledem přidá 1,3 ml vodného roztoku 189 mg hydridoboritanu sodného. Směs se míchá za chlazení ledem 80 minut. Nadbytek hydridoboritanu sodného se pak rozloží kyselinou octovou. Tetrahydrofuran se za sníženého tlaku oddestiluje. K odparku se přidá nasycený vodný roztok chloridu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem.

Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (30 g, eluce směsí ethylacetátu s acetonitrilem v poměru 4:1). Vyrobit se bezbarvé krystaly cis-3-benzyloxykarboxamido-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu, t.t. 103 až 104 °C. Pro $C_{12}H_{14}N_2O_4$ vypočteno: 57,59 % C, 5,64 % H, 11,19 % N; nalezeno: 57,32 % C, 5,41 % H, 11,12 % N.

Referenční příklad 53

K roztoku 250 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu v 5 ml ethanolu se přidá 250 mg 5% paladia na uhlí. Směs se katalyticky redukuje za teploty místnosti a normálního tlaku za míchání. Katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku zahustí a nechá se za chlazení stát. Zbytek vykristaluje. Krystaly se odfiltrují.

Vyrobit se 108 mg (93 %) cis-3-amino-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu, t.t. 105 až 107 °C. Pro $C_4H_8N_2O_2$ vypočteno: 41,37 % C, 6,94 % H, 24,12 % N; nalezeno: 41,40 % C, 6,84 % H, 23,85 % N.

Referenční příklad 54

K roztoku 58 mg cis-3-amino-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu ve směsi 5 ml methylenchloridu a 1 ml N,N-dimethylacetamidu se za chlazení ledem a za míchání přidá 0,4 ml triethylaminu. Pak se ke směsi přidá 498 mg hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetylchloridu.

Směs se míchá za chlazení ledem jednu hodinu. Ke směsi se pak přidá 20 ml vody a pH se upraví na 7 až 8 hydrogenuhlíčitanem sodným. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (2:1). Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek vykristaluje. K vykrytalovanému odparku se přidá směs ethylacetátu s etherem (1:2). Krystaly se odfiltrují. Vyrobit se žluté krystaly cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido-4-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetoxymethyl]-2-oxoazetidinu, t.t. 157 až 159 °C.

Pro $C_{20}H_{20}Cl_2N_8O_8S_2$ vypočteno: 37,80 % C, 3,17 % H, 17,63 % N; nalezeno: 37,85 % C, 3,27 % H, 17,22 % N.

Referenční příklad 55

K roztoku methylesteru cis-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 20 ml acetonitrilu se přikape během 10 minut za varu reakční směsi pod zpětným chladičem 716 mg krystalického hydrogenfosforečnanu sodného a 1,08 g peroxosíranu draselného ve 20 ml vody.

Reakční směs se vaří dalších 30 minut pod zpětným chladičem. Po ochlazení reakční směsi se za sníženého tlaku oddestiluje acetonitril. Odparek se extrahuje ethylacetátem. Získaný roztok se promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (20 g, eluce směsí chloroformu s ethylacetátem v poměru 1:2).

Vyrobí se methylester cis-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (bezbarvé krystaly), t.t. 140 až 141 °C. Pro $C_8H_9Cl_3N_2O_5$ vypočteno: 30,07 % C, 2,84 % H, 8,77 % N; nalezeno: 30,30 % C, 2,82 % H, 8,87 % N.

Referenční příklad 56

K roztoku 1,41 g methylesteru cis-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 40 ml tetrahydrofuranu se za chlazení ledem a za míchání přidá roztok 417 mg hydridoboritanu sodného ve 20 ml vody. Směs se míchá 30 minut za chlazení ledem a jednu hodinu za teploty místnosti.

Tetrahydrofuran se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethylacetátu. Roztok se promyje dvakrát vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek vykřystaluje. Ke zkrystalovanému odparku se přidá ether. Krystály se odfiltrují.

Vyrobí se cis-4-hydroxymethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin, t.t. 162 až 164 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 450, 3 300, 1 720 a 1 700.

Referenční příklad 57

K roztoku 468 mg 2-thienyloctové kyseliny v 7 ml suchého methylenchloridu se přidá 424 mg thionylchloridu. Směs se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční směs se za sníženého tlaku odpaří. Odparek se rozpustí v 5 ml suchého methylenchloridu.

Vedle toho se k roztoku cis-4-hydroxymethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin ve 30 ml suchého methylenchloridu přidá 416 mg triethylaminu. K této směsi se za míchání a chlazení ledem přikape methylenchloridový roztok shora vyrobeného 2-thienylacetylchloridu. Výsledná směs se míchá 20 minut za chlazení ledem a pak přes noc za teploty místnosti.

K reakční směsi se přidá ethylacetát. Směs se promyje postupně 3N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (60 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 a 2:3). Vyrobí se cis-4-(2-thienylacetoxymethyl)-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,92 (2H, s, OCH_2), 4,71 (2H, s, CCl_3CH_2), 5,14 (1H, d, d, J = 5 Hz, J = 9 Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,10 (1H, d, J = 9 Hz, OCNH).

O

Referenční příklad 58

K roztoku 600 mg cis-4-(2-thienylacetoxymethyl)-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidin ve směsi 25 ml tetrahydrofuranu a 5 ml 1N vodného roztoku octanu amonného se přidá 2,16 g aktivovaného zinku. Směs se míchá 5 hodin za teploty místnosti.

Směs se zfiltruje celitem. K filtrátu se přidá methylenchlorid. Roztok se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve směsi 2 ml tetrahydrofuranu a 2 ml vody. K roztoku se za chlazení ledem přidá 850 mg hydrogenuhličitanu sodného.

Ke směsi se přidá 720 mg hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetylchloridu. Reakční směs se intenzivně míchá 15 minut za chlazení ledem. Po jednodinovém intenzivním míchání za teploty místnosti se rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestiluje. K odparku se přidá voda. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí postupně vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, etherem a hexanem.

Vyrobí se cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(2-thienyl-acetoxymethyl)-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 201 až 204 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 280, 1 760 a 1 660. NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 3,86 (3H, s, OCH_3), 3,90 (2H, s, OCH_2), 4,32 (2H, s, ClCH_2), 7,48 (1H, s, S $\curvearrowright$ H).

Referenční příklad 59

K roztoku 314 mg 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-merkaptanu ve 2 ml suchého N,N-dimethylformamidu se za chlazení ledem přidá 65 mg hydridu sodného. Směs se míchá 10 minut za chlazení ledem a 10 minut za teploty místnosti. Ke směsi se přidá roztok 724 mg cis-3-(2,2,2-trichlor-ethoxykarboxamido)-4-jodmethyl-2-oxoazetidinu ve 3 ml N,N-dimethylformamidu. Reakční směs se míchá dva dny za teploty místnosti.

Reakční směs se rozpustí v ethylacetátu, roztok se promyje pětkrát vodou, potom vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se oddestiluje rozpouštědlo. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (60 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:2 a 1:4).

Vyrobí se 610 mg (86,8 %) krystalů cis-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidinu, t.t. 67 až 69 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 300 a 1 740.

Referenční příklad 60

K 10 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,49 ml roztoku methylmerkaptanu ve 4N tetrahydrofuranu. Za chlazení ledem se pak k tomuto roztoku přikape roztok (1,37 ml) butyllithia v 1,6N hexanu. Směs se míchá 10 minut v proudě dusíku za chlazení ledem. Potom se směs ochladí na -45 °C. K takto ochlazené směsi se přidá roztok 800 mg cis-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-4-jodmethyl-2-oxoazetidinu v 5 ml tetrahydrofuranu.

Teplota reakční směsi se postupně zvyšuje až na -20 až -30 °C. Při této teplotě se reakční směs míchá 4 hodiny. Pak se reakční směs rozpustí v ethylacetátu, přidá se nasycený vodný roztok chloridu amonného a směs se míchá. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (100 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1 a 1:1). Vyrobí se krystaly cis-4-methylthiomethyl-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidinu, t.t. 114 až 115 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 350, 1 780 a 1 715.

Referenční příklad 61

K roztoku 674 mg cis-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-(2,2,2-trichlorethoxykarboxamido)-2-oxoazetidinu v 10 ml tetrahydrofuranu se přidají 2 ml 1N vodného roztoku octanu amonného. Ke směsi se přidá 1 g aktivovaného zinku. Směs se míchá 3 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se zfiltruje. K filtrátu se přidá methylenchlorid.

Roztok se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se rozpustí ve směsi 3 ml tetrahydrofuranu a 3 ml vody. K roztoku se přidá 1,02 g hydrogenuhlíčitanu sodného za chlazení ledem. Ke směsi se přidá 863 mg hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetyl-chloridu.

Směs se pak míchá za chlazení ledem 15 minut a 1 hodinu za teploty místnosti. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. K odparku se přidá voda. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí postupně vodou, vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, etherem a hexanem

a vysuší. Vyrobí se krystaly cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-2-oxoazetidinu (syn isomer), t.t. 195 až 198 °C (rozkł.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 270, 1 760 a 1 660.

Podobným způsobem se vyrobí cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methylthiomethyl-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 172 až 176 °C (rozkł.).

Referenční příklad 62

K suspenzi 1,0 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methansulfonyloxy-methyl-2-oxoazetidin v 50 ml methylethylketonu se přidá 1,88 g jodidu sodného. Směs se míchá 6 hodin při 90 °C. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. K odparku se přidá 150 ml ethylacetátu a 100 ml vody a směs se protřepe.

Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje vodou a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Výsledný pevný odparek se rekrystaluje z 50 ml směsi hexanu a ethylacetátu (1:1). Vyrobí se 850 mg (80 %) bezbarvých jehliček cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-jodmethyl-2-oxoazetidin, t.t. 165 až 166 °C. Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{IN}_2\text{O}_5$ vypočteno: 49,43 % C, 4,54 % H, 5,49 % N; nalezeno: 49,55 % C, 4,56 % H, 5,67 % N.

Referenční příklad 63

K roztoku 3,29 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-jodmethyl-2-oxoazetidin v 10 ml hexamethylfosforamidu se přidá 1,62 g kyanhydridoboritanu sodného. Směs se míchá 5 hodin v proudu dusíku při 90 až 100 °C. Reakční směs se přidá ke 250 ml etheru, promyje šesti 20ml dávkami vody, jednou vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

K výslednému pevnému odparku se přidá ether a hexan. Směs se zfiltruje. Vyrobí se tak 2,15 g (86,7 %) cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-2-oxoazetidin, t.t. 130 až 132 °C.

Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ vypočteno: 65,61 % C, 6,29 % H, 7,29 % N; nalezeno: 65,23 % C, 6,49 % H, 7,53 % N.

Referenční příklad 64

K vodnému roztoku uhličitanu draselného se přidá 5,10 g hydrochloridu 2,4-dimethoxybenzylaminu. Výsledný olejovitý produkt se extrahuje 120 ml benzenem. Extrakt se promyje vodou a vysuší nad bezvodým síranem sodným. K extraktu se přidá 3,50 g p-chlorbenzaldehydu. Směs se vaří jednu hodinu pod zpětným chladičem se zařízením, které z reakční směsi odstraňuje vlhkost (separátor vody).

Po odpaření rozpouštědla odparek vykrystaluje. Krystaly se rozpustí v 68 ml methylenchloridu. K výslednému roztoku se za míchání při teplotě -5 °C až -10 °C přidá roztok 3,8 ml triethylaminu ve 20 ml methylenchloridu. Ke směsi se přikape roztok 6,15 g ftalimidoacetylchloridu ve 25 ml methylenchloridu.

Po 20 minutách se přidá roztok 1,9 ml triethylaminu v 10 ml methylenchloridu a roztok 3,1 g ftalimidoacetylchloridu ve 13 ml methylenchloridu. Výsledná směs se míchá 7 hodin za chlazení ledem a pak se nechá stát přes noc za chlazení. Směs se promyje postupně vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 5% kyselinou chlorovodíkovou, vodou, vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

Odparek se vyčistí chromatografií na silikagelu (60 g, eluce směsí chloroformu s methanolem v poměru 20:1). Vyrobí se 9,4 g (84 %) bezbarvých krystalů cis-4-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-

-dimethoxybenzyl)-3-ftalimido-2-oxoazetidinu. Rekrytalizací ze směsi aceton- hexan se vyrobí bezbarvé hranolky, t.t. 178 až 180 °C. Pro $C_{26}H_{21}ClN_2O_5$ vypočteno 65,46 % C, 4,44 % H, 5,87 % N; nalezeno: 65,42 % C, 4,42 % H, 5,90 % N.

Referenční příklad 65

K roztoku 4 g cis-4-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-ftalimido-2-oxoazetidinu v 50 ml methylenchloridu se přidá 0,89 ml methylhydrazinu. Směs se míchá 17 hodin při 35 až 40 °C, potom se zfiltruje a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. K odparku se přidá ethylacetát. Výsledný nerozpustný materiál se odfiltruje.

Filtrát (asi 100 ml) se extrahuje směsí vody (30 ml) a 10% kyseliny chlorovodíkové (10 ml). Extrakt se zneutralizuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje dvakrát methylenchloridem a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Promytý extrakt se vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek (2,6 g) se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu. K roztoku se přidá 5,5 ml propylenoxidu za míchání a chlazení ledem. Potom se přikape 2,3 g karbobenzoxychloridu. Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. K odparku se přidá hexan. Výsledné krystaly se odfiltrují a promyjí isopropyletherem. Vyrobí se 3,31 g (81 %) cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 325, 1 759 a 1 688. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,59 a 3,77 (2 x 3H, 2 x s, 2 x OCH_3), 4,70 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,82 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, NH).

Referenční příklad 66

K roztoku 2,15 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-2-oxoazetidinu ve 150 ml acetonitrilu se přikape roztok 2,42 g peroxosíranu draselného a 1,46 g hydrogenfosforečnanu draselného v 75 ml vody při teplotě v rozmezí od 90 do 100 °C. Směs se zahřívá při stejné teplotě pod zpětným chladičem 1,5 hodiny.

Acetonitril se za sníženého tlaku odpaří. K odparku se přidá ethylacetát a voda a směs se protřepe. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (200 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:2).

Vyrobí se krystaly cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methyl-2-oxoazetidinu, t.t. 168 až 169 °C. Pro $C_{12}H_{14}N_2O_3$ vypočteno: 61,53 % C, 6,02 % H, 11,96 % N; nalezeno: 61,36 % C, 6,05 % H, 11,65 % N.

Podobným způsobem se vyrobí cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(4-chlorfenyl)-2-oxoazetidin. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 310, 3 225, 1 772, 1 722 a 1 684. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 4,85 (2H, s, CH_2), 7,74 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, OCNH), 8,55 (1H, široký s, $\text{N}_1\text{-H}$), 6,90 až 7,50 (9H, aromatické protony).

Referenční příklad 67

K suspenzi 210 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methyl-2-oxoazetidinu v 10 ml ethanolu se přidá 210 mg 5% paladia na uhlí. Směs se míchá jednu hodinu v proudu vodíku. Směs se zfiltruje a rozpouštědlo se z filtrátu oddestiluje. Odparek vykřystaluje (t.t. 111 až 112 °C). Ke krystalům se přidá 1 ml vody a 1 ml tetrahydrofuranu.

K roztoku se za chlazení ledem přidají 382 mg hydrogenuhličitanu sodného. Ke směsi se za intenzivního míchání přidají 453 mg 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetylchloridu. Výsledná směs se míchá za chlazení ledem 15 minut a jednu hodinu za teploty místnosti.

Potom se rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestiluje. K odparku se přidá voda. Nerozpustný materiál se odfiltruje, promyje vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, etherem a hexanem postupně za sebou.

Vyrobí se 276 mg (84 %) krystalů cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methyl-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 212 až 215 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 260, 1 755 a 1 670. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,16 (3H, d, J = 6 Hz, C_4 -CH₃), 3,90 (3H, s, OCH₃), 4,36 (2H, s, ClCH₂), 5,15 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 7,40 (1H, s, S-H).

Podobným způsobem se vyrobí cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(4-chlorfenyl)-2-oxoazetidin (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 740 a 1 652. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,66 (3H, s, OCH₃), 4,30 (2H, s, ClCH₂), 4,96 (1H, d, J = 5 Hz, C₄-H), 5,39 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz), 5,82 (1H, s, S-H), 9,24 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

Referenční příklad 68

K roztoku 1,4 g methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 14 ml methanolu se za chlazení ledem přikape roztok 0,9 g uhličitanu draselného v 9 ml vody. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Methanol se oddestiluje. Zbylý vodný roztok se promyje ethylacetátem a zneutralizuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Zneutralizovaný roztok se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek vykřystaluje. Ke krystalům se přidá ethylacetát a směs se zfiltruje. Vyrobí se tak 1,1 g (84,6 %) cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny. Rekrytalizací z acetonitrilu se získají krystaly o t.t. 156 až 157 °C. Pro C₁₂H₁₂N₂O₅ vypočteno: 54,54 % C, 4,57 % H, 10,60 % N; nalezeno: 54,55 % C, 4,45 % H, 10,77 % N.

Referenční příklad 69

K roztoku 1,32 g cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny v suchém tetrahydrofuranu se přidají 4 g dicyklohexylkarbodiimidu. Po deseti minutách se ke směsi přidá 0,5 ml 40% vodného roztoku dimethylaminu. Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti.

Nerozpustný materiál se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs se protřepe. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Vyrobí se krystaly cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(N,N-dimethylkarbamoyl)-2-oxoazetidinu.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 280, 1 785, 1 770, 1 730, 1 690 a 1 640. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 2,77 a 2,80 (2 x 3H, 2 x s, 2 x CH₃), 4,53 (1H, d, J = 5 Hz, C₄-H), 5,36 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, C₃-H).

Referenční příklad 70

K roztoku 291 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(N,N-dimethylkarbamoyl)-2-oxoazetidinu v 10 ml methanolu se přidá 291 mg 5% paladia na uhlí. Směs se katalyticky redukuje za teploty místnosti a normálního tlaku. Po dvou hodinách se reakční směs zfiltruje a rozpouštědlo se z filtrátu odpaří.

Vyrobí se 141 mg (90 %) bezbarvých krystalů cis-3-amino-4-(N,N-dimethylkarbamoyl)-2-oxoazetidinu. Tento produkt se stejným způsobem jako v referenčním příkladu 34 zpracuje s 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetylchloridem. Vyrobí se krystaly cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(N,N-dimethylkarbamoyl)-2-oxoazetidin, t.t. 160 až 165 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 200, 1 760 a 1 640.

Referenční příklad 71

Ke směsi 288 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, 10 ml tetrahydrofuranu a 5 ml 1N hydrogenuhličitanu sodného, která se míchá za chlazení ledem, se přikape roztok 0,32 ml 2-thienyl-acetyl-chloridu v 10 ml tetrahydrofuranu. Po 10 minutách míchání se ke směsi přidá 100 ml ethylacetátu a 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného.

Směs se pak míchá dále. Organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 30 ml ethylacetátu. Extrakt se spojí s organickou vrstvou. Spojené organické vrstvy se promyjí 3 x 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. K odparku se přidají 4 ml směsi rozpouštědel (ethylacetát s hexanem v poměru 1:2).

Vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší. Vyrobí se 430 mg (80 %) methylesteru cis-3-(2-thienylacetamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 133 až 136 °C.

Pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ vypočteno: 49,43 % C, 4,15 % H, 10,48 % N; nalezeno: 49,00 % C, 4,37 % H, 10,20 % N.

Referenční příklad 72

Ke směsi 288 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, 4 ml propylenoxidu a 3 ml N,N-dimethylacetamidu, která se míchá za chlazení ledem, se přikape 400 mg 1-H-tetrazol-1-yl-acetyl-chloridu. Reakční směs se míchá třicet minut. Ke směsi se přidá 50 ml ethyletheru. V míchání se pokračuje za chlazení na -30 °C.

Horní vrstva se odstraní dekantací. Dolní vrstva se zpracuje dvakrát shora uvedeným postupem. Ke směsi se přidá 10 ml acetonu. Výsledný roztok se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (40 g, 3 x 10 cm), eluce směsí aceton - methylenchlorid (1:1). Po vysušení se získá 403 mg (84 %) methylesteru cis-3-(1h-tetrazol-1-yl-acetamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny.

Pro $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 2/3\text{CH}_3\text{COCH}_3$ vypočteno: 41,00 % C, 4,82 % H, 28,69 % N; nalezeno: 41,16 % C, 5,08 % H, 28,65 % N.

Referenční příklad 73

Ke směsi 697,6 mg nalidixové kyseliny a 10 ml methylenchloridu, která se míchá za teploty místnosti, se přidají 2 ml thionylchloridu a v míchání se pokračuje dvě hodiny. Reakční směs se za sníženého tlaku odpaří dosucha. Odparek se rozpustí v 5 ml N,N-dimethylacetamidu.

Vedle toho se za chlazení ledem míchá směs 299 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-

-4-karboxylové kyseliny, 6 ml propylenoxidu a 3 ml N,N-dimethylacetamidu. K tomuto roztoku se přidá 5 ml shora vyrobeného N,N-dimethylacetamidového roztoku. Směs se míchá za teploty místnosti dvě hodiny. Nerozpustné materiály se odsají. Filtrát se protřepe se směsí 100 ml ethylacetátu a 200 ml vody. Organická vrstva se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (3 x 50 ml), vysuší a za sníženého tlaku oddestiluje dosucha.

Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Vyrobí se methylester cis-3-(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-nafthyridin-3-yl-karbonylamino)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 223 až 224 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 780, 1 765 a 1 745.

Referenční příklad 74

K roztoku 288 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny ve 2 ml N,N-dimethylacetamidu, který se míchá za chlazení ledem, se přidá 534 mg směsného anhydridu kyseliny mandlové a uhličitě. Směs se míchá 30 minut za teploty místnosti. Pak se směs míchá za chlazení ledem. K takto míchané směsi se přidá po kapkách 1,05 ml chloracetylchloridu a v míchání se pokračuje 3 hodiny za teploty místnosti.

Reakční směs se protřepe se 100 ml ethylacetátu a 20 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Organická vrstva se pak oddělí. Organická vrstva se postupně promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (3 x 30 ml), 20 ml 1N vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (3 x 30 ml), vysuší a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Vyrobí se methylester cis-3-(2-chloracetyloxy-2-fenylacetamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 760, 1 695, 1 530, 1 220, 1 160, 740 a 700.

Referenční příklad 75

Ke směsi 288 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, 1 ml tetrahydrofuranu, 2 ml vody a 15 ml 1N vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, která se míchá za chlazení ledem, se přikape 469 mg D-alfa-sulfofenylacetyl-chloridu. Směs se míchá 10 minut za chlazení ledem a pak jednu hodinu za teploty místnosti.

Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí. Odparek se rozpustí v 5 ml vody. Vodný roztok se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II a pak na koloně Sephadexu LH-20. Eluát se lyofilizuje. Vyrobí se sodná sůl methylesteru cis-3-(D-2-sulfo-2-fenylacetamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny.

Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{S} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 39,90 % C, 4,12 % H, 7,16 % N; nalezeno: 39,78 % C, 4,48 % H, 7,29 % N.

Referenční příklad 76

Směs 2,7 g monobenzylesteru fenylmalonové kyseliny a 5 ml thionylchloridu se míchá 16 hodin za teploty místnosti. Směs se za sníženého tlaku zahustí. Ke zbytku se přidá tolik methylenchloridu, aby celkový objem byl 10 ml.

Vedle toho se připraví směs 288 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, 0,42 ml triethylaminu a 10 ml methylenchloridu, která se míchá za chlazení ledem. K této směsi se přikapou 3 ml shora vyrobené methylenchloridové směsi. Reakční směs se míchá 3 hodiny. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

K odparku se přidá 200 ml ethylacetátu a 30 ml vody a směs se protřepe. Organická vrstva se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (3 x 30 ml), 20 ml 1N kyseliny

chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (2 x 20 ml), vysuší a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu směsí ethylacetátu s methylenchloridem (1:1).

Vyrobí se methylester cis-3-(2-benzyloxykarbonyl-2-fenylacetamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 780, 1 740, 1 690, 1 530, 1 270, 1 210 a 1 160.

Referenční příklad 77

3-Aminosloučenina, která se vyrobí ze 400 mg methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny podobným způsobem jako v referenčním příkladu 3, se rozpustí v 15 ml tetrahydrofuranu. K roztoku se přidá 120 mg kyanoctové kyseliny a směs se míchá za chlazení ledem. Ke směsi se přidá 290 mg dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá dvě hodiny. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí.

Ke zbytku se přidá 30 ml ethylacetátu, roztok se opět zfiltruje a filtrát se zahustí. Koncentrát se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (20 g, eluce ethylacetátem). Vyrobí se methylester cis-3-(2-kyanacetamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 2 250, 1 758 a 1 680. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,60 (2H, s, CH_2), 3,67 (3H, s, CH_3), 4,39 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,28 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$).

Referenční příklad 78

K suspenzi 808 mg methylesteru cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer) ve 40 ml methanolu se přikape za chlazení ledem roztok 552 mg uhličitanu draselného ve 12 ml vody. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá 6 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Methanol se oddestiluje. Zbývající vodný roztok se promyje ethylacetátem. Přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové se pH upraví na 2. Produkt se extrahuje směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:2).

Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se suspenduje ve směsi 40 ml methylenchloridu a 10 ml tetrahydrofuranu. K suspenzi se za míchání při teplotě místnosti přidá 1,0 ml pyridinu.

Pak se během 30 minut přikape roztok 864 mg p-nitrobenzylchlorformiátu ve 4 ml methylenchloridu. Směs se míchá 30 minut za teploty místnosti, promyje se postupně vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou, vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (100 g, eluce ethylacetátem). Vyrobí se krystaly p-nitrobenzylesteru cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer), t.t. 231 až 236 °C (rozkl.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 760, 1 750, 1 670, 1 550 a 1 510. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,83 (3H, s, NOCH_3), 4,33 (2H, s, ClCH_2), 4,58 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,25 (2H, s, OCH_2Ar), 5,48 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,31 (1H, s, S-CH), 7,66 (2H,

d, $J = 9 \text{ Hz}$, ArH), 8,17 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, ArH), 8,77 (1H, br s, $\text{N}_1\text{-H}$), 9,56 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 12,87 (1H, br s, ClCH_2CONH).

Referenční příklad 79

Ve směsi 510 mg dioxanu a 42,6 ml kyseliny octové se rozpustí 53,2 g ethylesteru 2-chloracetamido-4-thiazolyloctové kyseliny. Ke směsi se přidá 28,3 g oxidu seleničitého. Směs se míchá 4 hodiny při 110 až 115 °C. Po ochlazení se výsledná černá sraženina odstraní. Získaný roztok se zahustí za sníženého tlaku.

Zbytek se rozpustí ve 3 litrech ethylacetátu. Roztok se promyje dvakrát vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a pak dvakrát vodou, vysuší nad bezvodým síranem sodným a zahustí na objem 1 litr. Koncentrát se vaří pod zpětným chladičem do rozpuštění sraženiny. Přidá se 800 ml hexanu a roztok se ochladí. Vyrobit se žluté jehličky ethylesteru 2-chloracetamido-4-thiazolyglyoxylové kyseliny, která po rekrystalizaci ze směsi ethylacetátu s hexanem tají při 178 až 180 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 220, 3 000, 1 740, 1 710, 1 680 a 1 550. NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1,31 (3H, t, CH_2CH_3), 4,35 (2H, q, CH_2CH_3), 4,40 (2H, s, ClCH_2), 8,49 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$).

Pro $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ vypočteno: 39,07 % C, 3,28 % H, 10,12 % N; nalezeno: 39,16 % C, 3,21 % H, 10,13 % N.

Referenční příklad 80

Ve 646 ml ethanolu se suspenduje 35 g ethylesteru 2-chloracetamido-4-thiazolyl-glyoxylové kyseliny. K suspenzi se za chlazení ledem a míchání přikape 1N vodný roztok hydroxidu draselného (250 ml). Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Potom se zahustí za sníženého tlaku na objem 200 ml. Přidá se voda (200 ml) a směs se promyje 400 ml ethylacetátu. Po odbarvení aktivním uhlím se pH roztoku přidáním 10% kyseliny chlorovodíkové upraví na hodnotu 1,5, přičemž se vylučují světle žluté krystaly.

Krystaly se odfiltrují, promyjí nejdříve vodou, potom hexanem a vysuší. Vyrobit se 2-chloracetamido-4-thiazolylglyoxylová kyselina. Rekrystalizace ze směsi ethylacetátu s hexanem poskytne světle žluté hranolky, t.t. 205 až 210 °C (rozkl.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 450, 3 200, 1 730 až 1 690, 1 680 a 1 560. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 4,29 (2H, s, ClCH_2), a 8,30 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$).

Pro $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ vypočteno: 33,81 % C, 2,03 % H, 11,27 % N; nalezeno: 33,94 % C, 2,04 % H, 11,23 % N.

Referenční příklad 81

K 50 ml suchého N,N-dimethylformamidu se přidá 10 g N-hydroxyftalimidu a 9,38 g methyl-esteru kyseliny bromoctové. Pak se přidá 8,5 g uhlíčitanu draselného. Směs se míchá 2 dny za teploty místnosti, načež se vlije do 400 ml vody. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje, promyje vodou, pak hexanem a nakonec etherem. Vyrobit se bezbarvé jehličky N-methoxy-karbonyl-methoxyftalimidu, t.t. 137 až 142 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 790, 1 760 a 1 730. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,71 (3H, s, COOCH_3), 4,8 (2H, s, NOCH_2), 7,77 (4H, s, aromatické protony).

Stejným způsobem jako je shora uvedeno se vyrobit následující sloučenina: N-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethoxy)ftalimid, t.t. 158 až 160 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 785, 1 760 a 1 730. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 4,94 (2H, s, NOCH_2), 5,32 (2H, s, COOCH_2).

Pro $C_{17}H_{12}N_2O_7$ vypočteno: 57,31 % C, 3,40 % H, 7,86 % N; nalezeno: 57,22 % C, 3,32 % H, 7,93 % N.

Referenční příklad 82

V 60 ml methylenchloridu se rozpustí 3,5 g N-methoxykarbonylmethyloxyftalimidu a za chlazení ledem a za míchání se přidá 745 g hydrazinhydrátu. Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Pak se přidá dalších 149 mg hydrazinhydrátu. Směs se míchá 2 hodiny. Výsledný krystalický precipitát se odfiltruje. Filtrát se promyje 15 ml zředěného vodného amoniaku a pak 15 ml vody. Roztok se vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje.

K odparku se přidá 10 ml etheru a nerozpustný materiál se odfiltruje. Zahuštěním filtrátu se vyrobí světle žlutý olej O-methoxykarbonylmethylhydroxylaminu.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}, \text{cm}^{-1}$): 3 320, 2 950 a 1 740. NMR spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$, ppm): 3,73 (3H, s, CH_3), 4,2 (2H, s, CH_2) a 6,07 (2H, br s, NH_2).

Stejným způsobem jako shora uvedeno se vyrobí následující sloučenina: O-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyl)hydroxylamin, IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}, \text{cm}^{-1}$): 3 325, 1 760, 1 720 a 1 600. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 4,33 (2H, s, NOCH_2).

Referenční příklad 83

Ve směsi 20 ml vody a 12 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 1,0 g 2-chloracetamido-4-thiazolylglyoxylové kyseliny, která se vyrobí podle příkladu 80. Za chlazení ledem se přidá 465 mg O-methoxykarbonylmethylhydroxylaminu. Přidáním 1N vodného hydroxidu sodného se pH směsi upraví na 5. Směs se míchá 20 hodin za teploty místnosti.

Přidáním vodného hydrogenuhličitanu sodného se pH upraví na 7. Roztok se promyje dvěma 15ml dávkami ethylacetátu. Vodná vrstva se oddělí a pH se upraví 2M kyselinou chlorovodíkovou na 2. Vypadlá krystalická sraženina se odfiltruje a promyje postupně vodou, hexanem a etherem. Vyrobí se tak bezbarvé krystaly 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxykarbonylmethyl-oxyiminoctové kyseliny, t.t. 177 až 179 °C (rozk.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 200, 1 750, 1 725, 1 690. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,69 (3H, s, COOCH_3), 4,39 (2H, s, ClCH_2), 4,71 (2H, s, NOCH_2), 7,41 (1H, s, S-H), 12,7 (1H, br s, NH).

Stejným způsobem jako shora uvedeno se vyrobí následující sloučenina: 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyloxyimino)octová kyselina, t.t. 168 až 170 °C (rozk.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 200, 1 760, 1 710 až 1 680, 1 520. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 4,34 (2H, s, ClCH_2), 4,84 (2H, s, NOCH_2), 5,33 (2H, s, COOCH_2), 7,48 (1H, s, S-H).

Pro $C_{16}H_{13}ClN_4O_8S$ vypočteno: 42,06 % C, 2,87 % H, 12,27 % N; nalezeno: 41,95 % C, 2,86 % H, 12,30 % N.

Referenční příklad 84

Ve 20 ml methylenchloridu se suspenduje 810 mg 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxykarbonylmethyloxyiminoctové kyseliny. Za chlazení ledem a za míchání se přidají 602 mg chloridu fosforečného. Směs se míchá za chlazení ledem jednu hodinu a za teploty místnosti 30 minut. Za chlazení ledem se přidá 30 ml hexanu. Výsledné krystaly se odfiltrují a promyjí hexanem. Vyrobí se 910 mg hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxykarbonylmethyloxyiminoacetyl-chloridu, t.t. 77 až 80 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 000, 1 775, 1 740 a 1 695. Pro $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl}$ vypočteno: 30,74 % C, 2,58 % H, 10,76 % N; nalezeno: 30,69 % C, 3,46 % H, 10,89 % N.

Stejným způsobem jako shora uvedeno se vyrobí následující sloučenina: hydrochlorid 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyloxyimino)acetyl-chloridu, t.t. 158 až 161 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 2 940, 1 780, 1 740 a 1 680. Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot \text{HCl}$ vypočteno: 37,55 % C, 2,56 % H, 10,59 % N; nalezeno: 37,61 % C, 2,65 % H, 10,87 % N.

Referenční příklad 85

Ve směsi 5 ml tetrahydrofuranu a 5 ml vody se rozpustí 280 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny. K roztoku se přidá 773 mg hydrogenuhlčitanu sodného. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 910 mg hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxykarbonylmethyloxyiminoacetyl-chloridu. Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti.

K reakční směsi se přidá voda. Výsledné krystaly se odfiltrují a promyjí postupně vodou, hexanem a etherem. Vyrobí se methylester cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxykarbonylmethyloxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer), t.t. 260 až 265 °C (rozk.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 290, 2 950, 1 780 až 1 730, 1 685 a 1 660. Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_8\text{S}$ vypočteno: 39,01 % C, 3,49 % H, 15,17 % N; nalezeno: 39,00 % C, 3,58 % H, 15,06 % N.

Stejným způsobem jako shora uvedeno se vyrobí následující sloučenina: cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(p-nitrobenzyloxykarbonylmethyloxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 270 až 275 °C (rozk.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 760, 1 700 a 1 675. Pro $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_{10}\text{S}$ nalezeno: 43,27 % C, 3,38 % H, 14,42 % N; nalezeno: 42,85 % C, 3,38 % H, 14,27 % N.

Referenční příklad 86

Ve 250 ml suchého etheru se rozpustí 15,3 g p-nitrobenzylalkoholu. K roztoku se přidá 8,90 ml pyridinu za chlazení ledem a za míchání. Během 50 minut se pak přikape 25,3 g alfa-bromisobutylbromidu. Směs se míchá 5 hodin za teploty místnosti. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje a promyje etherem.

Filtrát s promytými etherovými podíly se spojí a k tomuto roztoku se přidá 150 ml ethylacetátu. Směs se promyje postupně zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou, vodným hydrogenuhlčitanem sodným, vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na silikagelu (600g kolona, eluce směsí chloroform - hexan v poměru 1:1). Vyrobí se 29,6 g žlutého oleje p-nitrobenzylesteru alfa-bromisomáselné kyseliny. Tento produkt stáním za chlazení ztuhne.

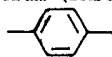
IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{kapalina}}, \text{cm}^{-1}$): 1 735, 1 520, 1 345, 1 150. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,96 (6H, s, 2 x CH_3), 5,27 (2H, s, COOCH_2), 7,49 a 8,13 (2 x 2H, 2 x d, aromatické protony).

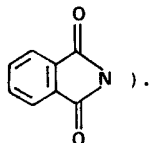
Referenční příklad 87

V 75 ml suchého N,N-dimethylformamidu se rozpustí 14,7 g N-hydroxyftalimidu a 27,2 g p-nitrobenzylesteru alfa-bromisomáselné kyseliny. K roztoku se přidá 12,4 g uhličitane draselného. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti.

Jelikož se míchání stává stále obtížnější, vzhledem k vypadávání oranžově zabarvené pevné látky, přidá se ke směsi 75 ml N,N-dimethylformamidu. Směs se míchá 24 hodiny za teploty místnosti. Objem reakční směsi se oddestilováním rozpouštědla zmenší na asi jednu polovinu původního objemu a koncentrát se vlije do 700 ml vody za chlazení ledem a za míchání. Směs se míchá 30 minut.

Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje a promyje vodou. Krystaly se rozpustí v 500 ml methylenchloridu. Roztok se promyje vodou a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje. Pevný odparek se promyje směsí etheru s petroletherem v poměru 1:1 a malým množstvím etheru.

Vyrobí se bezbarvé krystaly N-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxy]ftalimidu (27,0 g), t.t. 145 až 146 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 790, 1 740, 1 725, 1 520 a 1 345. NMR spektrum (DMSO-d₆, ppm): 1,61 (6H, s, 2 x CH₃), 5,28 (2H, s, NOCH₂), 7,59 a 8,10 (2 x 2H, 2 x d, , NO₂), 7,75 (4H, s,



Pro C₁₉H₁₆N₂O₇ vypočteno: 59,38 % C, 4,20 % H, 7,29 % N; nalezeno: 59,14 % C, 4,27 % H, 7,26 % N.

Referenční příklad 88

V 80 ml methylenchloridu se rozpustí 7,68 g N-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxy]ftalimidu. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 0,97 ml hydrazinhydrátu. Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Pak se přidá dalších 0,97 ml hydrazinhydrátu. Směs se míchá tři hodiny a výsledný krystalický precipitát se odfiltruje a promyje methylenchloridem.

Filtrát se spojí s promytými methylenchloridovými podíly. Spojené roztoky se dále promyjí zředěným vodným amoniakem, vodou a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se zchromatografuje na koloně silikagelu (300 g, eluce směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 1:1).

Vyrobí se 4,58 g žlutého oleje O-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyl]hydroxylaminu. Tento produkt po ochlazení ztuhne. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 310, 3 250, 2 980, 2 930, 1 740, 1 535 a 1 350. NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 1,46 (6H, s, 2 x CH₃), 5,26 (2H, s, COOCH₂), 5,33 (2H, br s, NH₂), 7,48 a 8,17 (2 x 2H, 2 x d, aromatické protony).

Referenční příklad 89

Ve směsi 30 ml vody a 18 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 1,49 g 2-chloracetamido-4-thiazolylglyoxylové kyseliny. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 1,83 g O-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyl]hydroxylaminu. Přidáním vodného 1N hydroxidu sodného se pH směsi upraví na 5,0.

Směs se míchá 12 hodin za teploty místnosti. Vodným hydrogenuhličitanem sodným se pak upraví pH na 7,0. Tetrahydrofuran se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbýlý vodný roztok se promyje etherem, pH se upraví na 2 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a produkt se extrahuje ethylacetátem.

Extrakt se promyje vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se rozpustí v etheru a vlije do dvojnásobného objemu petroletheru. Výsledná práškovitá sraženina se odfiltruje.

Vyrobí se 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-ethyloxyimino]octová kyselina. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 740, 1 695, 1 540, 1 520 a 1 345. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,61 (6H, s, 2 x CH_3), 4,29 (2H, s, ClCH_2), 5,23 (2H, s, NOCH_2), 7,26 (1H, s, S ) H), 7,43 a 8,05 (2 x 2H, 2 x d, aromatické protony).

Referenční příklad 90

V 15 ml methylenchloridu se rozpustí 1,445 g 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-1-methyl-2-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]octové kyseliny. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 686 g chloridu fosforečného. Směs se míchá 30 minut za chlazení ledem. Potom se přidá 4,5 ml hexanu. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje a promyje hexanem.

Vyrobí se hydrochlorid 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyl-oxycarbonyl)ethyloxyimino]acetyl-chloridu, t.t. 79 až 82 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 2 998, 1 775, 1 735, 1 715, 1 565, 1 520, 1 340 a 1 140. Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ vypočteno: 40,05 % C, 3,16 % H, 10,38 % N; nalezeno: 39,80 % C, 3,31 % H, 10,30 % N.

Referenční příklad 91

Ve 20 ml ethanolu se suspenduje 417 mg methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxo-azetidin-4-karboxylové kyseliny, který se vyrobí podle referenčního příkladu 2, a 200 mg 5% paladia na uhlí. Směs se míchá v atmosféře vodíku 30 minut. Potom se katalyzátor odfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 15 ml vody a 15 ml tetrahydrofuranu.

Za chlazení ledem a míchání se pak přidá 336 mg hydrogenuhlíčitanu sodného a 972 mg hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)-ethyloxyimino]acetyl-chloridu.

Po 30 minutách míchání se reakční směs extrahuje směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem. Extrakt se postupně promyje vodným hydrogenuhlíčitanem sodným, vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Za sníženého tlaku se oddestiluje rozpouštědlo. Pevný odparek se promyje nejdříve směsí etheru s ethylacetátem (5:1), pak etherem. Vyrobí se bezbarvé krystalky cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidinu (syn isomer), t.t. 198 až 202 °C (rozkl.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 360, 1 770, 1 745, 1 690, 1 525 a 1 350. NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 1,52 (6H, s, 2 x CH_3), 3,63 (3H, s, COOCH_3), 4,34 (2H, s, ClCH_2), 4,47 (1H, d, J = 6 Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,29 (2H, s, COOCH_2), 5,48 (1H, dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,23 (1H, s, S ) H).

Referenční příklad 92

V 50 ml methylenchloridu se rozpustí 19 g methylesteru 2-hydroxyiminoacetocetové kyseliny. Za chlazení ledem a za míchání se přikape 19,6 g sulfurylchloridu. Směs se míchá 3 dny za teploty místnosti. Potom se methylenchlorid za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se rozpustí ve 200 ml etheru a promyje sedmkrát 100ml dávkami vody. Etherová vrstva se vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Za sníženého tlaku se rozpouštědlo oddestiluje. Vyrobí se 20,2 g světle žlutého oleje methylesteru 4-chlor-2-hydroxyiminoacetocetové kyseliny. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 2,65 (1H, br s, N-OH), 3,90 (3H, s, COOCH_3), 4,57 (2H, s, ClCH_2).

Tento produkt se rozpustí ve 200 ml směsi vody a tetrahydrofuranu (1:1). Za chlazení ledem se k tomuto roztoku přidá 16,96 g thiomocoviny a 49,27 g trihydrátu octanu sodného. Směs se míchá přes noc za teploty místnosti. Přidáním hydrogenuhličitanu sodného se pH reakční směsi upraví na hodnotu 7,0. Roztok se nasatí chloridem sodným, přičemž se odděluje organická vrstva.

Vodná vrstva se extrahuje tetrahydrofuranem. Tetrahydrofuranový extrakt a shora uvedená organická vrstva se spojí, spojený roztok se promyje dvakrát nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se pak oddestiluje. Olejovitý odparek se krystaluje ze 100 ml etheru. Roztok s krystaly se nechá stát přes noc, krystaly se pak odfiltrují a dobře promyjí vodou. Výsledné krystaly se rozpustí ve směsi ethylacetátu s methanolem (5:1).

Produkt se zahušťuje tak dlouho, dokud z roztoku nezačnou vypadávat krystaly. Koncentrát se pak nechá stát přes noc. Výsledná krystalická srasženina se odfiltruje a vysuší. Vyrobí se světle žluté granule methylesteru 2-(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-hydroxyiminooctové kyseliny, t.t. 191 až 192 °C (rozk.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 430, 3 300, 3 220, 3 130, 1 730 a 1 620. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,80 (3H, s, COOCH₃), 6,87 (1H, s, S  H), 7,17 (2H, br s, NH₂), 11,67 (1H, s, N-OH).

Pro C₆H₇N₃O₃S vypočteno: 35,81 % C, 3,51 % H, 20,89 % N; nalezeno: 36,05 % C, 3,52 % H, 20,96 % N.

Referenční příklad 93

V 10 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 4,62 g methylesteru 2-(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-hydroxyiminooctové kyseliny. K roztoku se přidají 3 ml triethylaminu. Potom se během jedné hodiny za míchání při teplotě -30 °C přidá 6,42 g tritylchloridu.

Směs se dále míchá při této teplotě jednu hodinu a potom další dvě hodiny při teplotě 15 °C. K reakční směsi se přidá 200 ml vody a směs se extrahuje 200 ml ethylacetátu. Ethylacetátový extrakt se promyje dvěma 200ml dávkami vody a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se pak oddestiluje.

Odparek se vyčistí chromatografií na silikagelu (100 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1). Výsledné krystaly se rekrystalují z ethylacetátu. Vyrobí se bezbarvé granule methylesteru 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-(Z)-2-hydroxyiminooctové kyseliny, t.t. 204 až 205 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 375 a 1 740. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,45 (3H, s, COOCH₃), 6,70 (1H, s, S  H), 7,18 (15H, s, 3 fenylové skupiny), 8,47 (1H, br s, NH), 11,27 (1H, s, N-OH).

Pro C₂₅H₂₁N₃O₃S vypočteno: 67,70 % C, 4,77 % H, 9,48 % N; nalezeno: 67,55 % C, 4,67 % H, 9,14 % N.

Referenční příklad 94

K 70,5 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 7,05 g methylesteru 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-(Z)-2-hydroxyiminooctové kyseliny a 3,3 g uhlíčitanu draselného. Pak se během 5 minut za chlazení ledem a za míchání přikape 2,12 g allylbromidu. Směs se míchá dále za chlazení ledem po dobu čtyř hodin.

K této reakční směsi se přidá 1,65 g uhlíčitanu draselného a 1,06 g allylbromidu. Směs se míchá další čtyři hodiny. Reakční směs se zředí 150 ml vody a extrahuje se třemi (100 ml) dávkami etheru. Etherický extrakt se promyje dvěma (100 ml) dávkami vodného chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se pak oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (300 g), eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1). Produkt se krystaluje ze směsi etheru s hexanem. Vyrobit se 7,0 g methylesteru 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-(Z)-2-allyloxyiminoctové kyseliny, t.t. 115 až 116 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 360 a 1 740. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,88 (3H, s, COOCH_3), 6,52 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$), 6,93 (1H, br s, NH), 7,30 (15H, s, tři fenylové skupiny).

Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ vypočteno: 69,54 % C, 5,21 % H, 8,69 % N; nalezeno: 69,57 % C, 5,18 % H, 8,51 % N.

Referenční příklad 95

Ve 32 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 6,45 g methylesteru 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-(Z)-2-allyloxyiminoctové kyseliny. K roztoku se přidá 32 ml 50% kyseliny mravenčí. Směs se míchá 40 minut při teplotě 60 °C. Reakční směs se za sníženého tlaku oddestiluje. Pevný odparek se rozpustí v ethylacetátu, promyje vodným hydrogenuhličitanem sodným, vodným chlo-
ridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (150 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1). Rozpouštědlo se oddestiluje. Pevný odparek se promyje nejdříve hexanem, potom malým množstvím etheru a vysuší. Vyrobit se tak methylester 2-(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-allyloxyiminoctové kyseliny, t.t. 133 až 134 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 430, 3 230, 1 720, 1 610 a 1 540. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,90 (3H, s, COOCH_3), 5,98 (2H, br s, NH_2), 6,67 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$).

Referenční příklad 96

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 32 se vyrobí methylester 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-allyloxyiminoctové kyseliny, t.t. 114 až 115 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 150, 3 060, 2 950, 1 740, 1 710, 1 680 a 1 565. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,93 (3H, s, COOCH_3), 4,28 (2H, s, ClCH_2), 7,25 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$), 10,12 (1H, br s, CONH).

Referenční příklad 97

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 33 se vyrobí 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-allyloxyiminoctová kyselina, t.t. 162 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 180, 2 950, 1 715 až 1 680. NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 4,33 (2H, s, ClCH_2), 7,42 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$).

Pro $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ vypočteno: 39,54 % C, 3,32 % H, 13,84 % N; nalezeno: 39,41 % C, 3,55 % H, 13,71 % N.

Referenční příklad 98

Ve 13 ml methylenchloridu se suspenduje 610 mg 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-allyloxyiminoctové kyseliny. K tomuto roztoku se za chlazení ledem a za míchání přidá 502,4 mg chloridu fosforečného.

Směs se míchá 30 minut za teploty místnosti, načež se k reakční směsi přidá 100 ml hexanu. Výsledné krystaly se odfiltrují a promyjí hexanem. Vyrobit se hydrochlorid 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-allyloxyiminoacetylchloridu, t.t. 67 až 70 °C.

Pro $C_{10}H_9Cl_2N_3O_3S \cdot HCl$ vypočteno: 33,49 % C, 2,81 % H, 11,72 % N; nalezeno: 33,87 % C, 2,76 % H, 11,79 % N.

Referenční příklad 99

Ve směsi 2 ml tetrahydrofuranu a 2 ml vody se rozpustí 185,5 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny. K roztoku se za chlazení ledem a za míchání přidá nejdříve 469,6 mg hydrogenuhličitanu sodného a pak 600 mg hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-allyloxyiminoacetylchloridu. Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti.

Za sníženého tlaku se oddestiluje rozpouštědlo. K odparku se přidá 20 ml vody. Nerozpustný materiál se odfiltruje, promyje postupně vodným hydrogenuhličitanem sodným, vodou, hexanem a etherem a vysuší. Vyrobit se světle žluté granule methylesteru cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-allyloxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (syn isomer), t.t. 270 až 280 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 260, 1 770, 1 745, 1 720 a 1 680. NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 3,60 (3H, s, COOCH_3), 4,33 (2H, s, ClCH_2), 4,45 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,29 (1H, s, $\text{S}-\text{CH}$), 9,49 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $C_{15}H_{16}ClN_5O_6S$ vypočteno: 41,91 % C, 3,75 % H, 16,29 % N; nalezeno: 41,83 % C, 3,85 % H, 16,37 % N.

Referenční příklad 100

V 7,8 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 657 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methylsulfonyloxymethyl-2-oxoazetidinu, který se vyrobit podle referenčního příkladu 11. Tento roztok se vlije do roztoku 861 mg lithiuchloridu v 7,8 ml N,N-dimethylformamidu. Směs se míchá tři hodiny v atmosféře argonu při teplotě 73 °C.

Reakční směs se ochladí, vlije do 60 ml vodného roztoku chloridu sodného a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí heaxnu s ethylacetátem v poměru 1:2 (kolona obsahuje 50 g silikagelu).

Získané krystaly se promyjí etherem. Vyrobit se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-chlormethyl-2-oxoazetidin, t.t. 147 až 149 °C. Pro $C_{12}H_{13}ClN_2O_3$ vypočteno: 53,64 % C, 4,88 % H, 10,43 % N; nalezeno: 53,49 % C, 4,81 % H, 10,35 % N.

Referenční příklad 101

Ve 20 ml methanolu se suspenduje (376 mg) cis-3-benzyloxykarboxamido-4-chlormethyl-2-oxoazetidin. K suspenzi se přidá 376 mg 5% paladia na uhlí. Směs se míchá 20 minut za teploty místnosti v atmosféře vodíku. Katalyzátor se pak odfiltruje a filtrát se odpaří.

Pevný odparek se rozpustí ve 28 ml směsi tetrahydrofuranu s vodou (1:1). Za chlazení ledem a za míchání se přidá 470 mg hydrogenuhličitanu sodného. Potom se přidá 698 mg hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetylchloridu (syn isomer).

Směs se míchá 30 minut za chlazení ledem. Potom se reakční směs extrahuje ethylacetátem. Vodná vrstva se opět extrahuje a to směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu. Extrakty se spojí,

výsledný roztok se promyje postupně vodným hydrogenuhlíčitánem sodným a vodným chloridem sodným, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se za sníženého tlaku oddestilují. Pevný odparek se promyje směsí ethylacetátu s etherem (1:3). Vyrobit se bezbarvé krystaly cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-chlormethyl-2-oxoazetidinu (syn isomer), t.t. 212 až 217 °C (rozkl.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 420, 3 260, 1 755, 1 660 a 1 560. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,90 (3H, s, NOCH_3), 4,34 (2H, s, ClCH_2), 5,28 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,46 (1H, s, S-CH), 8,72 (1H, br s, $\text{N}_1\text{-H}$), 9,33 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 12,57 (1H, br s, ClCH_2CONH). 

Referenční příklad 102

Podle referenčního příkladu 11 se vyrobí cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methylsulfonyloxymethyl-2-oxoazetidin, který se dále zpracovává stejným způsobem, jako je shora uvedeno v referenčním příkladu 88. Vyrobit se tak cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methylsulfonyloxymethyl-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 186 až 189 °C (rozkl.).

Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}_2$ vypočteno: 34,40 % C, 3,55 % H, 15,43 % N; nalezeno: 34,27 % C, 3,63 % H, 15,28 % N.

Referenční příklad 103

Ve 100 ml ethanolu se suspenduje 3,28 g cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methylsulfonyloxymethyl-2-oxoazetidinu, který se vyrobí podle referenčního příkladu 11. K suspenzi se přidá 3,28 g 5% paladia na uhlí. Směs se míchá v atmosféře vodíku 50 minut za teploty místnosti.

Katalyzátor se pak odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se rozpustí ve směsi 100 ml methylenchloridu a 15 ml N,N-dimethylacetamidu. Za chlazení ledem a za míchání se přidá nejdříve 6,99 ml propylenoxidu a pak roztok 2,79 g 2-methylsulfonyl-ethylsteru kyseliny chlormravenčí ve 25 ml methylenchloridu. Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti.

Methylenchlorid se oddestiluje. K odparku se přidá voda a směs ethylacetátu s tetrahydrofuranem (1:1). Směs se řádně protřepe. Organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se za sníženého tlaku odpaří dosucha. Odparek se rozpustí v tetrahydrofuranu, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a spojí se shora uvedenou organickou vrstvou.

Spojená směs se vysuší opět nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (150 g, eluce ethylacetátem, později směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru 9:1). Výsledné krystaly se promyjí směsí ethylacetátu s etherem (1:1).

Vyrobit se bezbarvé krystalky cis-3-(2-methylsulfonylethoxykarboxamido)-4-methylsulfonyloxymethyl-2-oxoazetidinu, t.t. 141 až 142 °C.

Pro $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ vypočteno: 31,39 % C, 4,68 % H, 8,14 % N; nalezeno: 31,34 % C, 4,76 % H, 8,34 % N.

Referenční příklad 104

V 75 ml methylethylketonu se suspenduje 1,894 g cis-3-(2-methylsulfonylethoxykarboxamido)-4-methylsulfonyloxymethyl-2-oxoazetidinu a 4,864 g jodidu sodného. Suspenze se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku. Reakční směs se za sníženého tlaku zahustí. Ke koncentrátu se přidá voda, ethylacetát a vodný thiosíran sodný. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje a promyje postupně vodou, ethylacetátem a etherem.

Vyrobí se 382 mg bezbarvých krystalů cis-3-(2-methylsulfonylethoxykarboxamido)-4-jodmethyl-2-oxoazetidinu. Filtrát se spojí s promývacími roztoky. Organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se nasatí chloridem sodným a extrahuje se směsí tetrahydrofuranu s ethylacetátem (4:1). Tento extrakt se spojí s organickou vrstvou a spojená fáze se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Krystalický odparek se promyje ethylacetátem. Vyrobí se 1,367 g shora uvedené 4-jodmethyl-sloučeniny, t.t. 186 až 190 °C (rozk.). Pro $C_8H_{13}IN_2O_5S$ vypočteno: 25,54 % C, 3,48 % H, 7,45 % N; nalezeno: 25,64 % C, 3,53 % H, 7,34 % N.

Referenční příklad 105

Ke 20 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 1,504 g cis-3-(2-methylsulfonylethoxykarboxamido)-4-jodmethyl-2-oxoazetidinu a 390 mg azidu sodného. Směs se míchá 66 hodin za teploty místnosti a pak 24 hodiny při 40 °C. Rozpouštědlo se z reakční směsi oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (100 g, eluce ethylacetátem, později směsí ethylacetátu s ethanolem v poměru 9:1).

Rozpouštědlo se pak oddestiluje. Odparek se překrystaluje z ethylacetátu. Krystaly se odfiltrují. Vyrobí se bezbarvé krystaly cis-3-(2-methylsulfonylethoxykarboxamido)-4-azidomethyl-2-oxoazetidinu, t.t. 158 až 160 °C. IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}, cm^{-1}$): 3 200, 2 110, 1 780, 1 700 a 1 550.

Referenční příklad 106

Ke směsi 60 ml ethanolu a 6 ml N,N dimethylformamidu se přidá 757 mg cis-3-(2-methylsulfonylethoxykarboxamido)-4-azidomethyl-2-oxoazetidinu. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 5,7 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a směs se za sníženého tlaku zahustí. Ke koncentrátu se přidá 15 ml vody a 15 ml tetrahydrofuranu.

Za chlazení ledem a za míchání se přidá 874 mg hydrogenuhličitanu sodného. Pak se přidá 1,297 g hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl-chloridu (syn isomer) a směs se míchá 40 minut. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Krystalický produkt se promyje nejprve ethylacetátem, potom etherem a vysuší. Vyrobí se bezbarvé krystaly cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-azidomethyl-2-oxoazetidinu (syn isomer), t.t. 223 až 230 °C (rozk.).

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}, cm^{-1}$): 3 420, 3 250, 2 110, 1 760, 1 660 a 1 550. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,4 až 3,6 (2H, m, CH_2N_3), 3,90 (3H, s, $NOCH_3$), 4,34 (2H, s, $ClCH_2$), 5,22 (1H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz, C_3-H), 7,37 (1H, s, S H), 8,49 (1H, br s, N_1-H), 9,20 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3-NH).

Referenční příklad 107

V 50 ml methylenchloridu se rozpustí 5,0 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu, který se vyrobí podle referenčního příkladu 5. K roztoku se přidá 3,75 ml pyridinu při teplotě 0 °C a za míchání. Ke směsi se přikape 3,94 g benzoylchloridu a směs se míchá 1,5 hodiny za teploty místnosti.

K reakční směsi se přidá 100 ml ledové vody. Oddělí se organická vrstva, která se promyje vodným hydrogenuhličitanem sodným a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se pak oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (325 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:2).

Rozpouštědlo se oddestiluje, přidá se hexan a krystalický zbytek se odfiltruje. Vyrobit se bezbarvé krystaly cis-3-benzyloxykarboxamido-4-benzoyloxymethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu, t.t. 133 až 134 °C.

Pro $C_{28}H_{28}N_2O_7$ vypočteno: 66,65 % C, 5,59 % H, 5,55 % N; nalezeno: 66,48 % C, 5,49 % H, 5,36 % N.

Referenční příklad 108

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 7 se vyrobí cis-3-benzyloxykarboxamido-4-benzoyloxymethyl-2-oxoazetidin, t.t. 188 až 189 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 770, 1 725 a 1 690. Pro $C_{19}H_{18}N_2O_5$ vypočteno: 64,40 % C, 5,12 % H, 7,91 % N; nalezeno: 64,42 % C, 4,96 % H, 7,86 % N.

Referenční příklad 109

Ve 20 ml ethanolu se suspenduje 550 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-4-benzoyloxymethyl-2-oxoazetidinu. K suspenzi se pak přidá 550 mg 5% paladia na uhlí. Suspenze se míchá 2,5 hodiny v atmosféře vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se za sníženého tlaku zahustí.

Vyrobit se bezbarvé krystaly cis-3-amino-4-benzoyloxymethyl-2-oxoazetidinu, t.t. 150 až 151 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 200, 1 735 a 1 710. Pro $C_{11}H_{12}N_2O_3$ vypočteno: 59,99 % C, 5,49 % H, 12,72 % N; nalezeno: 60,06 % C, 5,66 % H, 12,84 % N.

Referenční příklad 110

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 9 se vyrobí cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-benzoyloxymethyl-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 210 až 220 °C (rozkl.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 760, 1 715 a 1 660. Pro $C_{19}H_{18}ClN_5O_6S$ vypočteno: 47,55 % C, 3,78 % H, 14,59 % N; nalezeno: 47,06 % C, 3,63 % H, 14,53 % N.

Referenční příklad 111

Ke 250 ml benzenu se přidá 35 g alfa-methylcinnamylaldehydu a 29,5 g p-anisidinu. Směs se vaří jednu hodinu pod zpětným chladičem, přičemž se azeotropicky oddestilovává voda. Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se rozpustí v 1 litru methylenchloridu. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 29 g triethylaminu. Potom se během 45 minut přikape roztok 53,5 g ftalimidoacetylchloridu ve 250 ml methylenchloridu.

Směs se míchá 24 hodiny za teploty místnosti, promyje se vodou, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Pevný odparek se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu s hexanem. Vyrobit se cis-3-ftalimido-4-(alfa-methylstyryl)-1-(4-methoxyfenyl)-2-oxoazetidin, t.t. 105 až 107 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 760, 1 725, 1 515, 1 385 a 1 250. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,70 (3H, br s, =C-CH₃), 3,74 (3H, s, NOCH₃), 4,77 (1H, d, J = 6 Hz, C₄-H), 5,52 (1H, d, J = 6 Hz, C₃-H), 6,50 (1H, br s, =CH-fenyl).

Referenční příklad 112

Ve 200 ml dimethoxyethanu se rozpustí 28 g cis-3-ftalimido-4-(alfa-methylstyryl)-1-(4-methoxyfenyl)-2-oxoazetidinu. K roztoku se přidá 10,2 g methylhydrazinu. Směs se míchá 12 hodin za teploty místnosti. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje. Filtrát se zahustí. Koncentrát se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu.

Postupně se přidává 14,8 g propylenoxidu a 10,62 g karbobenzoxychloridu. Směs se míchá jednu hodinu, pak se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (300 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru zpočátku 1:1, později 1:2).

Vyrobí se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(alfa-methylstyryl)-1-(4-methoxyfenyl)-2-oxoazetidinu, IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 1 750, 1 720 a 1 680. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,85 (3H, br s, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 3,75 (3H, s, OCH_3), 5,08 (2H, s, $\text{fenyl}-\text{CH}_2$), 5,50 (1H, dd, $J = 9$ Hz, C_3-H), 6,43 (1H, br s, $=\text{CH}-\text{fenyl}$), 7,84 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3-NH).

Referenční příklad 113

V 750 ml methylenchloridu se rozpustí 75 g cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(alfa-methylstyryl)-1-(4-methoxyfenyl)-2-oxoazetidinu. Roztokem se při teplotě -78°C nechá procházet nadbytek ozonu. Potom se nadbytek ozonu vypláchne dusíkem a k roztoku se přidá 11,6 g dimethylsulfidu. Směs se míchá 30 minut za teploty místnosti. Za sníženého tlaku se odpaří rozpouštědlo. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (400 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:2, později 1:4).

Vyrobí se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-acetyl-1-(4-methoxyfenyl)-2-oxoazetidinu, t.t. 188 až 191°C . IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 1 760, 1 720, 1 700 a 1 655. NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 2,20 (3H, s, COCH_3), 3,74 (3H, s, OCH_3), 5,15 (2H, s, $\text{fenyl}-\text{CH}_2$), 5,20 (1H, d, $J = 6$ Hz, C_4-H), 5,64 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 9$ Hz, C_3-H), 9,48 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3-NH).

Referenční příklad 114

Ve směsi 50 ml acetonitrilu a 25 ml vody se rozpustí 1 g cis-3-benzyloxykarboxamido-4-acetyl-1-(4-methoxyfenyl)-2-oxoazetidinu. Roztok se ochladí na -15°C . Při této teplotě se přidá dusičnan aminoceričitý (3 g) a směs se míchá deset minut. Přidáním nasyceného vodného roztoku siřičitanu sodného se reakce ukončí. Hodnota pH roztoku se upraví na 5 až 6 hydrogenuhličitanem sodným.

Za sníženého tlaku se oddestiluje acetonitril. Odparek se okyselí 3N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se chloroformem. Vodná vrstva se extrahuje směsí chloroformu s ethanolem (4:1) (dvakrát). Extrakty se spojí, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se rozpouštědlo oddestiluje. Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu (80 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem (1:2), ethylacetátem a nakonec směsí ethylacetátu s methanolem (9:1).

Vyrobí se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-acetyl-2-oxoazetidinu. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 240, 1 770, 1 705, 1 635, 1 540, 1 450, 1 380, 1 305 a 1 180. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 2,20 (3H, s, COCH_3), 4,58 (1H, d, $J = 6$ Hz, C_4-H), 5,20 (2H, s, $\text{fenyl}-\text{CH}_2$), 8,18 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3-NH).

Referenční příklad 115

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 67 se vyrobí cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-acetyl-2-oxoazetidinu (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 350, 1 760, 1 650 a 1 545. NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 2,12 (3H, s, COCH_3), 3,73 (3H, br s, NOCH_3), 4,35 (2H, s, ClCH_2), 7,90 (1H, s, S-H).

Referenční příklad 116

Ve směsi 2 ml tetrahydrofuranu a 2 ml vody se rozpustí 75 mg cis-3-amino-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu, který se vyrobí podle referenčního příkladu 53. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 168 mg hydrogenuhličitanu sodného a pak 332 mg hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetyl-chloridu. Směs se míchá za chlazení ledem jednu hodinu.

Reakční směs se zneutralizuje vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a extrahuje se směsí ethylacetátu s tetrahydrofuranem (2:1). Extrakt se promyje nasyceným vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje.

Přidá se směs ethylacetátu s etherem (1:2). Krystalický produkt se odfiltruje. Vyrobí se bezbarvé krystaly cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu (syn isomer), t.t. 238 až 241 °C (rozkl.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400 (široký pás), 1 750, 1 660 a 1 045. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 2,07 (1H, s, OH), 3,89 (3H, s, NOCH₃), 4,34 (2H, s, ClCH₂), 5,20 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, C₃-H), 7,50 (1H, s, S-H), 9,15 (1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

Referenční příklad 117

Ve směsi 17 ml methylenchloridu a 6 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 172 mg cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidin (syn isomer). K roztoku se přidá 0,2 ml pyridinu. Za chlazení ledem s chloridem sodným a za míchání se ke směsi přikape 0,12 ml chloracetyl-chloridu. Směs se míchá 30 minut za chlazení. Rozpouštědlo se oddestiluje.

K odparku se přidá vodný chlorid sodný a ethylacetát a směs se dobře protřepe. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se pak oddestiluje. Odparek se překrystaluje z etheru. Rekrystalizací ze směsi chloroformu a methanolu se vyrobí bezbarvé krystalky cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-chloracetoxymethyl-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 225 až 227 °C (rozkl.).

Pro C₁₄H₁₅Cl₂N₅O₆S vypočteno: 37,17 % C, 3,34 % H, 15,48 % N; nalezeno: 36,79 % C, 3,37 % H, 15,44 % N.

Referenční příklad 118

Ve 320 ml ethanolu se suspenduje 4,45 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-ftalimidomethyl-2-oxoazetidin, který se vyrobí podle referenčního příkladu 48. Ke směsi se přidá 2,03 ml hydrazinhydrátu. Směs se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zfiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku zahustí.

Ke koncentrátu se přidá 200 ml methylenchloridu. Materiál, který zůstane nerozpouštěn, se odfiltruje. Filtrát se promyje vodou, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve směsi 84 ml methylenchloridu a 11 ml N,N-dimethylacetamidu.

Za chlazení ledem a za míchání se přidá nejdříve 5,88 ml propylenoxidu a pak po kapkách roztok 2,35 g beta-methylsulfonylethylesteru kyseliny chlormravenčí ve 20 ml methylenchloridu. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti, promyje se postupně vodou, vodným hydrogenuhlíčitanem sodným, vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

Krystalický odparek se promyje ethylacetátem. Vyrobí se 2,94 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(2-methylsulfonylethoxykarbonylaminomethyl)-2-oxoazetidin, t.t. 172 až 174 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 1 755, 1 690, 1 610, 1 535 a 1 125. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 2,97 (3H, s, SO₂CH₃), 3,38 (2H, t, J = 6 Hz, CH₂SO₂), 3,75 a 3,77 (2 x CH₃, 2 x s, 2 x OCH₃), 4,24 (2H, kvartet, J = 15 Hz, N₁-CH₂), 4,28 (2H, t, J = 6 Hz, COOCH₂),

4,82 (1H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz, C_3 -H), 5,05 (2H, s, fenyl- CH_2), 7,37 (5H, s, fenylová skupina), 8,05 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3 -NH).

Referenční příklad 119

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 50 se vyrobí cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(2-methylsulfonylethoxykarbonylaminomethyl)-2-oxoazetidin, t.t. 149 až 150 °C. Pro $C_{16}H_{21}N_3O_7S$ vypočteno: 48,11 % C, 5,30 % H, 10,52 % N; nalezeno: 47,99 % C, 5,22 % H, 10,37 % N.

Referenční příklad 120

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 51 se vyrobí cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(2-methylsulfonylethoxykarbonylaminomethyl)-2-oxoazetidin (syn isomer). Tento produkt se postupně při 150 až 170 °C odbarvuje a při 195 až 199 °C rozkládá.

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}, cm^{-1}$): 3 250, 1 760, 1 690, 1 650 a 1 550. Analýza - pro $C_{16}H_{21}ClN_6O_8S_2$ vypočteno: 36,61 % C, 4,03 % H, 16,01 % N; nalezeno: 36,48 % C, 4,08 % H, 15,92 % N.

Referenční příklad 121

Ve 3 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 1,197 g cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(2-methylsulfonylethoxykarbonylaminomethyl)-2-oxoazetidinu, který se vyrobí podle referenčního příkladu 119. K roztoku se přidá 475 mg dimethyl-terc.butylsilyl-chloridu a za chlazení na 0 °C se přikape 0,46 ml triethylaminu. Směs se míchá 30 minut za chlazení ledem.

Přidá se ethylacetát a voda. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu (100 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:2 a pak 1:3).

Vyrobí se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(2-methylsulfonylethoxykarbonylaminomethyl)-1-dimethyl-terc.butylsilyl-2-oxoazetidin jako pěnovitý produkt. IČ spektrum ($\nu_{\max}^{KBr}, cm^{-1}$): 3 330, 1 750, 1 720 a 1 695. NMR spektrum ($CDCl_3$, ppm): 0,26 (3H, s, $SiCH_3$), 0,28 (3H, s, $SiCH_3$), 0,96 (9H, s, terc.butyllová skupina), 2,93 (3H, s, SO_2CH_3), 3,28 (2H, t, $J = 6$ Hz, CH_2SO_2), 4,50 (2H, t, $J = 6$ Hz, $COOCH_2$), 5,03 (1H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz, C_3 -H), 5,15 (2H, s, fenyl- CH_2), 6,18 (1H, d, $J = 9$ Hz, C_3 -NH), 7,38 (5H, s, fenylové protony).

Referenční příklad 122

Ve 20 ml ethanolu se rozpustí 514 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(2-methylsulfonylethoxykarbonylaminomethyl)-1-dimethyl-terc.butylsilyl-2-oxoazetidinu. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 4,4 ml ethanolického hydroxidu sodného (0,5N). Směs se míchá 15 minut za chlazení ledem.

K reakční směsi se přidají 2,2 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se extrahuje směsí methylenchloridu s tetrahydrofuranem. Extrakt se promyje vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

Za chlazení ledem se přidají 4 ml suché trifluoroctové kyseliny a 2 ml trifluoroctové kyseliny. Směs se míchá 30 minut, za sníženého tlaku se oddestiluje rozpouštědlo a odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (40 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1, později 1:2).

Vyrobí se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-trifluoracetylaminomethyl-2-oxoazetidin, t.t. 197 až 201 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 280, 1 760, 1 705 a 1 690. Analýza - pro $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ vy-počteno: 48,70 % C, 4,09 % H, 12,17 % N; nalezeno: 48,31 % C, 4,00 % H, 12,01 % N.

Shora uvedenou reakcí se vyrobí také žluté krystalky vedlejšího produktu cis-3-benzyloxy-karboxamido-4-trifluoracetylaminomethyl-1-dimethyl-terc.butylsilyl-2-oxoazetidin; t.t. 130 až 135 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 765, 1 700 a 1 685.

Referenční příklad 123

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 67 se vyrobí cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-trifluoracetylaminomethyl-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 220 až 225 °C (rozkl.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 270, 1 760, 1 705 a 1 660. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,89 (3H, s, NOCH_3), 4,31 (2H, s, ClCH_2), 5,22 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,43 (1H, s, S-CH).

Referenční příklad 124

Ve směsi 25 ml ethanolu a 5 ml N,N-dimethylformamidu se suspenduje 525 mg cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(2-methylsulfonylethoxykarbonylamino-methyl)-2-oxoazetidin (syn isomer), který se vyrobí podle referenčního příkladu 119.

K suspenzi se přidá 5 ml ethanolického hydroxidu sodného (0,5N). Směs se míchá 20 minut za teploty místnosti. Potom se přidá 2,5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Ethanol se za sníže-ného tlaku oddestiluje. Odparek se rozpustí ve směsi 8 ml vody a 10 ml tetrahydrofuranu. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 185 mg hydrogenuhličitanu sodného, pak se přikape roztok 432 mg p-nitrobenzylesteru kyseliny chlormravenčí v 10 ml tetrahydrofuranu během 50 minut.

Směs se míchá 20 minut za chlazení ledem. K reakční směsi se přidá 10 ml vody a 20 ml ethylacetátu. Směs se dobře protřepe. Organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Tento ethylacetátový extrakt a shora uvedená organická vrstva se spojí. Spo-jené díly se promyjí vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se překrystaluje z ethylacetátu. Krystaly se odfiltrují. Vyrobí se cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-4-(p-nitrobenzyloxykarbonylamino-methyl)-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 235 až 245 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 380, 3 230, 1 760, 1 690, 1 660, 1 550 a 1 520.

Referenční příklad 125

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 39 se vyrobí následující sloučeniny:

methylester cis-3-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-fenylacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny:

beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 740, 1 710 a 1 675. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,11 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$), 3,08 (3H, s, COOCH_3), 4,30 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,38 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,52 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl-CH-), 8,68 (1H, s, $\text{N}_1\text{-H}$), 9,26 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 9,86 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl-CH-NH).

alfa-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 740, 1 710 a 1 670. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,10 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$), 3,55 (3H, s, COOCH_3), 4,40 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,20 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 9,25 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 9,80 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$, fenyl-CH-NH).

cis-3-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-fenylacetamido]-4-methyl-2-oxoazetidin:

beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 750, 1 710 a 1 670. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 1,15 (3H, d, $J = 4 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-CH}_3$).

alfa-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 760, 1 715 a 1 690. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,39 (3H, d, $J = 4 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-CH}_3$).

cis-3-[D-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamido)-2-fenylacetamido]-4-acetoxymethyl-2-oxoazetidin:

beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 710 a 1 670. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,85 (3H, s, OCOCH_3).

alfa-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 720 a 1 670. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,90 (3H, s, OCOCH_3).

Referenční příklad 126

Způsobem podle referenčního příkladu 39 se zpracuje 300 mg D-2-[3-(furan-2-aldimino)-2-oxo-1-imidazolidinkarboxamido]-2-fenylacetamido kyseliny se 110 mg methylesteru cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny. Vyrobit se methylester cis-3-{D-2-[3-(furan-2-aldimino)-2-oxo-1-imidazolidinkarboxamido]-2-fenylacetamido}-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny.

Beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 760, 1 720 a 1 660.

Alfa-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 720 a 1 660.

Stejným způsobem jako je shora popsáno se vyrobí následující sloučenina: methylester cis-3-{D-2-[3-(thiofen-2-aldimino)-2-oxo-1-imidazolidinkarboxamido]-2-fenylacetamido}-2-oxoazetidin-4-karboxylová kyselina.

Beta-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 765, 1 725 a 1 660.

Alfa-isomer: IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 720 a 1 660.

Referenční příklad 127

3-Amino-sloučenina (která se vyrobí z 0,8 g methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny stejným způsobem jako v referenčním příkladu 3) se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 1,2 ml triethylaminu. K roztoku se přikape roztok 1,2 g 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-diethylfosfonoacetylchloridu v 10 ml tetrahydrofuranu.

Směs se míchá 2,5 hodiny za teploty místnosti. Tetrahydrofuran se oddestiluje. K odparku se přidá ethylacetát a voda a směs se dobře protřepe. Organická vrstva se oddělí, promyje nasyceným vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se pak oddestiluje.

Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze směsí chloroformu s methanolem v poměru 95:5). Vyrobit se methylester cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-diethylfosfonoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 770, 1 750, 1 685, 1 540, 1 230, 1 050 a 1 025.

Referenční příklad 128

3-Amino-sloučenina (která se vyrobí z 0,8 g methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny stejným způsobem jako v referenčním příkladu 3) se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu. Postupně se přidá 0,42 ml triethylaminu a 0,56 g 3-triethylsilylpropionylchloridu za chlazení ledem a za míchání.

Směs se míchá 3 hodiny za teploty místnosti. Tetrahydrofuran se oddestiluje. K odparku se přidá voda a ethylacetát. Fáze se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou, nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

Odparek se překrystaluje ze směsi chloroformu s etherem. Krystaly se odfiltrují. Vyrobí se methylester cis-3-(2-triethylsilylethylkarboxamido)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 143 až 145 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 260, 1 790, 1 750, 1 640 a 1 540. Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ vypočteno: 53,47 % C, 8,33 % H, 8,91 % N; nalezeno: 53,54 % C, 8,40 % H, 8,73 % N.

Referenční příklad 129

Ve 100 ml methylenchloridu se rozpustí 5,01 g 2,4-dimethoxybenzylaminu. K roztoku se přidá 4,2 g trans-cinnamylaldehydu a 30 g bezvodého síranu hořečnatého. Směs se míchá 3,5 hodiny za teploty místnosti. Potom se reakční směs zfiltruje. K filtrátu se za chlazení ledem a za míchání přidá 8,4 ml triethylaminu.

Během 30 minut se přikape roztok 7,0 g ftalimidoacetylchloridu v 50 ml methylenchloridu. Směs se míchá 2,5 hodiny za teploty místnosti, promyje vodou, vysuší nad bezvodým síranem sodným a směs se za sníženého tlaku zahustí. Ke koncentrátu se přidá 50 ml chloroformu. Sraženina se odfiltruje.

Filtrát se odpaří a odparek se nechá projít kolonou silikagelu (30 g). Eluát se odpaří a pevný odparek se rekrystaluje z ethylacetátu. Vyrobí se cis-3-ftalimido-4-(E)-styryl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin, t.t. 173 až 177 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 750, 1 720 a 1 390. Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ vypočteno: 71,78 % C, 5,16 % H, 5,98 % N; nalezeno: 72,14 % C, 5,01 % H, 5,85 % N.

Referenční příklad 130

Ve 150 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 5 g cis-3-ftalimido-4-(E)-styryl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu. K roztoku se přidá 2,5 g 10% paladia na uhlí. Směs se míchá 30 minut v atmosféře vodíku. Katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se krystaluje z etheru.

Krystaly se odfiltrují. Vyrobí se 4,8 g cis-3-ftalimido-3-(2-fenylethyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu, t.t. 148 až 150 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 750, 1 720 a 1 390. Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ vypočteno: 71,47 % C, 5,57 % H, 5,96 % N; nalezeno: 71,55 % C, 5,45 % H, 5,75 % N.

Referenční příklad 131

Ve 35 ml dimethoxyethanu se suspenduje 4,1 g cis-3-ftalimido-4-(2-fenylethyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu. K suspenzi se přidá 1,4 ml methylhydrazinu. Směs se nechá stát 3 dny za teploty místnosti. Výsledná sraženina se odfiltruje. Filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se třikrát extrahuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou.

pH roztoku se upraví na 7 až 8 přidáním hydrogenuhlíčitanu sodného. Roztok se třikrát extrahuje chloroformem. Tento extrakt se promyje nasyceným vodným chloridem sodným, vysuší nad bezvodým síranem sodným a za sníženého tlaku se odpaří. Odparek se rozpustí v 50 ml methylenchloridu. K roztoku se přidá 20 ml propylenoxidu a pak se přikapou 3 ml karbobenzoxychloridu.

Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se za sníženého tlaku odpaří. Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu, eluce směsí chloroformu s ethylacetátem (1:1). Rozpouštědlo se pak oddestiluje a odparek se krystaluje z etheru. Krystaly se odfiltrují. Vyrobí se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(2-fenylethyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin, t.t. 150 až 152 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 760, 1 680, 1 535 a 1 265. Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ vypočteno: 70,86 % C, 6,37 % H, 5,90 % N; nalezeno: 70,68 % C, 6,44 % H, 6,09 % N.

Referenční příklad 132

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 2 se vyrobí cis-3-benzyloxykarboxamido-4-(2-fenylethyl)-2-oxoazetidin, t.t. 173 až 175 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 770, 1 685, 1 540 a 1 260. Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno: 70,35 % C, 6,22 % H, 8,64 % N; nalezeno: 70,13 % C, 6,05 % H, 8,48 % N.

Referenční příklad 133

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 67 se vyrobí cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(2-fenylethyl)-2-oxoazetidin (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 260, 1 740, 1 700, 1 650 a 1 540.

Referenční příklad 134

Ve 40 ml chloroformu se rozpustí 9,6 g methylesteru 2-methoxyiminoacetocové kyseliny. Za míchání při teplotě 40 °C se přikape roztok 9,1 g bromu v 10 ml chloroformu. Směs se míchá 20 minut. Potom se vlije do směsi ledu s vodou. Organická vrstva se oddělí, promyje postupně nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným, vodou a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Vyrobí se 13,12 g oleje methylesteru 4-brom-2-methoxyiminoacetocové kyseliny.

Ke 40 ml ethanolu se přidá 10,74 g tohoto oleje a 4,4 g methylesteru kyseliny thiokarbamové. Směs se vaří 1,5 hodiny pod zpětným chladičem. Ethanol se oddestiluje. Odparek se rozpustí v chloroformu, promyje vodou a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Vyrobí se krystaly methylesteru 2-(2-hydroxy-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetocové kyseliny, t.t. 97 až 98 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 720, 1 670, 1 440, 1 260, 1 150 a 1 040. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,93 a 4,03 (2 x 3H, 2 x s, COOCH_3 a NOCH_3), 6,35 (1H, s, S  H).

Referenční příklad 135

Ve 3 ml ethanolu se rozpustí 1,0 g methylesteru 2-(2-hydroxy-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetocové kyseliny. Za chlazení ledem se přikape 5 ml vodného roztoku hydroxidu draselného (1,3 g). Směs se nechá stát 4 hodiny, pH se upraví 1N kyselinou chlorovodíkovou na 2 až 3 a roztok se třikrát extrahuje butanolem. Extrakty se spojí, vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

Tímto postupem se vyrobí světle hnědý prášek 2-(2-hydroxy-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoctové kyseliny, t.t. 143 až 145 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 740, 1 690, 1 620, 1 450, 1 170 a 1 040. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 4,02 (3H, s, NOCH₃), 6,79 (1H, s, S-H), 11,76 (1H, s, COOH).

Referenční příklad 136

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 34 se vyrobí cis-3-[2-(2-hydroxy-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 202 až 204 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 260, 1 775, 1 735, 1 685, 1 660, 1 520, 1 440, 1 220 a 1 040. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,50 (3H, s, COOCH₃), 3,86 (3H, s, NOCH₃), 4,33 (1H, d, J = 5 Hz, C₄-H), 5,25 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 8 Hz), 6,23 (1H, s, S-H), 8,53 (1H, br s, N₁-H), 9,33 (1H, d, J = 8 Hz, C₃-NH).

Referenční příklad 137

Ve 150 ml methanolu se rozpustí 2,14 g methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, který se vyrobí podle referenčního příkladu 1. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 25 ml vodného roztoku uhličitanu draselného (0,83 g). Směs se míchá 6,5 hodiny za teploty místnosti.

Methanol se za sníženého tlaku oddestiluje. K odparku se přidá voda a směs se promyje směsí ethylacetátu s etherem. Roztok se okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou. Výsledná sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Vyrobí se 1,95 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 189 až 191 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 760, 1 705 a 1 690.

Referenční příklad 138

V 80 ml suchého tetrahydrofuranu se rozpustí 4,1 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny. K roztoku se přidají 4 ml chloridu kyseliny šťavelové. Směs se vaří 30 minut pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se promyje hexanem a rozpustí v 80 ml methylenchloridu.

Za chlazení vodou s ledem se přidají 4 ml ethanolu a směs se míchá 20 minut. Rozpouštědlo se pak oddestiluje. Odparek se překrystaluje z etheru. Krystaly se odfiltrují. Vyrobí se bezbarvé krystaly ethylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, které po rekrystalizaci z ethanolu tají při 117 až 118 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 770, 1 735 a 1 680. Pro C₂₃H₂₆N₂O₇ vypočteno: 62,43 % C, 5,92 % H, 6,33 % N; nalezeno: 62,43 % C, 5,91 % H, 6,05 % N.

Referenční příklad 139

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 2 se vyrobí ethylester cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 134 až 135 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 800, 1 740 a 1 720. Pro C₁₄H₁₆N₂O₅ vypočteno: 57,52 % C, 5,51 % H, 9,58 % N; nalezeno: 57,58 % C, 5,44 % H, 9,60 % N.

Referenční příklad 140

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 3 se vyrobí ethylester cis-3-amino-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, t.t. 105 až 106 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 3 200, 1 745, 1 720, 1 700. Pro C₆H₁₀N₂O₃ vypočteno: 45,56 % C, 6,37 % H, 17,71 % N; nalezeno: 45,66 % C, 6,20 % H, 17,70 % N.

Referenční příklad 141

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 4 se vyrobí následující sloučeniny:

Ethylester cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny:

syn-isomer: t.t. 280 až 283 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 230, 1 750, 1 730 a 1 670. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,20 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_2CH_3), 5,73 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,42 (1H, s, S  H).

anti-isomer: t.t. 108 až 110 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 760, 1 720 a 1 650. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,20 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_2CH_3), 5,50 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 8,00 (1H, s, S  H).

Referenční příklad 142

V 60 ml suchého tetrahydrofuranu se rozpustí 2 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, která se vyrobí podle referenčního příkladu 137. K roztoku se přidají 2 ml chloridu kyseliny šťavelové. Směs se vaří pod zpětným chladičem 30 minut.

Rozpouštědlo se pak oddestiluje. Odparek se promyje hexanem a rozpustí ve 40 ml suchého tetrahydrofuranu. Ke směsi se přidá za chlazení ledem s vodou anilin (1 ml) a směs se míchá 30 minut. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje a promyje nejdříve etherem a pak methanolem. Vyrobí se cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-fenylkarbamoyl-2-oxoazetidin, který po rekrystalizaci ze směsi chloroform - methanol taje při 255 až 257 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 760, 1 690 a 1 670. Pro $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ vypočteno: 66,24 % C, 5,55 % H, 8,58 % N; nalezeno: 65,80 % C, 5,34 % H, 8,43 % N.

Referenční příklad 143

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 2 se vyrobí cis-3-benzyloxykarboxamido-4-fenylkarbamoyl-2-oxoazetidin, t.t. 235 až 238 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 270, 1 760, 1 690 a 1 670. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 4,4 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,0 (2H, s, fenyl-CH_2), 5,15 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$).

Referenční příklad 144

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 3 se vyrobí cis-3-amino-4-fenylkarbamoyl-2-oxoazetidin, t.t. 152 až 154 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 740 a 1 690.

Referenční příklad 145

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 4 se vyrobí cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-fenylkarbamoyl-2-oxoazetidin (syn isomer). NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,53 (3H, s, NOCH_3), 4,3 (2H, s, ClCH_2), 4,48 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,57 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$).

Referenční příklad 146

Ve 160 ml methanolu se rozpustí 2,502 g methylesteru cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, který se vyrobí podle referenčního příkladu 2. Za chlazení

ledem a za míchání se přidá 50 ml vodného roztoku uhličitanu draselného (1,242 g). Směs se míchá 70 minut za teploty místnosti.

Za chlazení ledem a za míchání se přidá 9 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Methanol se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbylý vodný roztok se promyje ethylacetátem a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na koloně Amberlitu XAD-II. Eluát se lyofilizuje.

Vyrobí se bezbarvý prášek cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylátu draselného. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 770, 1 755, 1 705, 1 675, 1 590 a 1 410, 1 320. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 3,82 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,78 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5,01 (2H, s, CH_2), 7,29 (5H, s, fenylové protony), 7,31 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 8,26 (1H, široký singlet, $\text{N}_1\text{-H}$).

Referenční příklad 147

V 5 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 717 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny (jako draselná sůl). Za chlazení ledem a za míchání se k ní přidá 0,25 ml ethylesteru kyseliny bromoctové. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti.

Přidá se 50 ml vody a roztok se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. K pevnému odparku se přidá ether. Odfiltrováním se získají bezbarvé krystalky cis-3-benzyloxykarboxamido-4-ethoxykarbonylmethoxykarbonyl-2-oxoazetidinu, t.t.: 109 až 111 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 350, 3 260, 1 775, 1 765, 1 750, 1 710 a 1 675. Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$ vypočteno: 54,86 % C, 5,18 % H, 8,00 % N; nalezeno: 54,90 % C, 5,24 % H, 7,79 % N.

Referenční příklad 148

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 67 se vyrobí cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-ethoxykarbonylmethoxykarbonyl-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 226 až 231 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 270, 1 765, 1 750, 1 690 a 1 670. Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_8\text{S}$ vypočteno: 40,38 % C, 3,81 % H, 14,72 % N; nalezeno: 40,08 % C, 3,97 % H, 14,51 % N.

Referenční příklad 149

K methylesteru trans-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, který se vyrobí podle referenčního příkladu 26, se přidá ether. Směs se nechá ochladit. Stáním se vyloučí krystaly, které se odsají a promyjí vodou. Vyrobí se bezbarvé krystaly, t.t. 65 až 68 °C.

Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$ vypočteno: 61,67 % C, 5,65 % H, 6,54 % N; nalezeno: 61,84 % C, 5,48 % H, 6,36 % N.

Shora uvedený produkt se redukuje působením hydridoboritanu sodného stejným způsobem jako v referenčním příkladu 5. Získá se produkt, který se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:4). Vyrobí se bezbarvý olej trans-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 3 325, 1 740 (široký pás) a 1 030.

Referenční příklad 150

V 50 ml methylenchloridu se rozpustí 5,8 g trans-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu. K tomuto roztoku se za chlazení ledem a za míchání přidá nejdříve 2,29 g pyridinu a pak 1,54 ml acetylchloridu. Směs se míchá za teploty místnosti jednu hodinu.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se rozpustí v ethylacetátu, promyje postupně 3N kyselinou chlorovodíkovou, vodným hydrogenuhlíčanem sodným a vodným chloridem sodným, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje.

Odparek se rozpustí ve 300 ml acetonitrilu. Směs se vaří pod zpětným chladičem. Přitom se přikape vodný roztok, který obsahuje 5,87 g peroxosíranu draselného a 3,78 g hydrogenfosforečnanu draselného. Po přikapání se směs vaří jednu hodinu pdo zpětným chladičem. Acetonitril se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbylý vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným a pak vodným chloridem sodným, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se rozpouštědlo oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (140 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:2).

Vyrobí se trans-3-benzyloxykarboxamido-4-acetoxymethyl-2-oxoazetidin, t.t. 119 až 121 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 245, 1 750, 1 725, 1 705, 1 550, 1 270, 1 250 a 1 035.

Referenční příklad 151

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 67 se vyrobí trans-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-acetoxymethyl-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 177 až 190 °C (rozk.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 180, 1 760, 1 735, 1 710, 1 640, 1 565 a 1 040.

Referenční příklad 152

V 50 ml pyridinu se rozpustí 18,3 g trans-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu. Za chlazení ledem se přidá 5,76 g methansulfonylchloridu. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se přidá k ethylacetátu a směs se promyje 6N kyselinou chlorovodíkovou, pak vodným hydrogenuhlíčanem sodným a vodným chloridem sodným, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se rozpouštědlo oddestiluje.

Tento odparek se rozpustí ve 400 ml methyl-ethyl-ketonu. K roztoku se přidá 34,25 g jodidu sodného. Směs se zahřívá 2,5 hodiny k teplotě varu pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se rozpustí v ethylacetátu. Roztok se promyje nasyceným vodným siřičitanem sodným, vodným chloridem sodným, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Tímto postupem se vyrobí olej trans-3-benzyloxykarboxamido-4-jodmethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu, IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}$, cm^{-1}): 3 300, 1 760, 1 710, 1 605, 1 510, 1 285, 1 260 a 1 210. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,78 (6H, s, 2 x OCH_3), 5,00 (2H, s, fenyl- CH_2), 7,28 (5H, s, fenylové protony).

Referenční příklad 153

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 63 se vyrobí trans-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-2-oxoazetidin. Tato sloučenina nekrystaluje. Byla proto vyčištěna chromatografií na sloupci silikagelu (350 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 2:1, později 1:2).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}, \text{cm}^{-1}$): 3 280, 2 950, 1 750, 1 710, 1 605, 1 505, 1 260, 1 210.
 NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,20 (3H, d, $J = 6$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$), 3,75 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 5,02 (2H, s, fenylo- CH_2), 5,55 (1H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,21 (5H, s, fenylové protony).

Referenční příklad 154

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 66 se vyrobí trans-3-benzyloxykarboxamido-4-methyl-2-oxoazetidin, t.t. 109 až 111 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 320, 3 220, 1 780, 1 690, 1 535, 1 450, 1 265, 1 045 a 730.

Referenční příklad 155

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 67 se vyrobí trans-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methyl-2-oxoazetidin (syn isomer), t.t. 240 až 248 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 330, 1 740, 1 680, 1 665, 1 575, 1 540, 1 355 a 1 045.

Referenční příklad 156

V 1,4 ml suchého tetrahydrofuranu se rozpustí 140 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidinu. K roztoku se přidá 0,1 ml 40% roztoku methylaminu a jedna kapka kyseliny octové. Směs se nechá stát v chladnu (5 °C) čtyři hodiny. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje a promyje etherem.

Vyrobí se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methylkarbamoyl-2-oxoazetidin, který po rekrystalizaci ze směsi ethylacetátu s methanolem taje při 207 až 208 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 270, 1 770, 1 700 a 1 660. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 2,56 (3H, s, $J = 5$ Hz, NHCH_3), 4,13 (1H, d, $J = 5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7,33 (5H, s, fenylové protony), 8,33 (1H, d, $J = 5$ Hz, s, fenylové protony), 8,33 (1H, d, $J = 5$ Hz, NHCH_3).

Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ vypočteno: 56,30 % C, 5,45 % H, 15,15 % N; nalezeno: 56,17 % C, 5,31 % H, 15,23 % N.

Referenční příklad 157

Ve směsi 50 ml tetrahydrofuranu a 50 ml methanolu se rozpustí 831 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methylkarbamoyl-2-oxoazetidinu. K roztoku se přidá 830 mg 5% paladia na uhlí. Směs se míchá jednu hodinu v atmosféře vodíku. Katalyzátor se odfiltruje.

Filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Vyrobí se 410 mg bezbarvého prášku cis-3-amino-4-methylkarbamoyl-2-oxoazetidinu. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 750 a 1 650. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 2,70 (3H, d, $J = 5$ Hz, NHCH_3), 3,96 a 4,23 ($2 \times 1\text{H}$, $2 \times \text{d}$, $J = 5$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$ a $\text{C}_4\text{-H}$).

Tento produkt (320 mg) se rozpustí ve směsi 6 ml vody a 6 ml tetrahydrofuranu. K tomuto roztoku se přidá 500 mg hydrogenuhličitanu sodného. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 960 mg hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyiminoacetyl-chloridu.

Směs se míchá jednu hodinu. Tetrahydrofuran se oddestiluje. Zbylá směs se zfiltruje. Výsledný prášek se promyje postupně vodným hydrogenuhličitanem sodným, vodou, ethanolem a etherem. Vyrobí se cis-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methylkarbamoyl-2-oxoazetidin (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 220, 1 750, 1 700 a 1 660. NMR spektrum (DMSO-d_6 , ppm): 2,50 (3H, d, $J = 5$ Hz, NHCH_3), 3,76 (3H, s, NOCH_3), 5,3 (1H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,28 (1H, s, S-X-H), 7,8 (1H, d, $J = 5$ Hz, NHCH_3), 8,3 (1H, br s, $\text{N}_1\text{-H}$).

Referenční příklad 158

Zopakuje se postup podle referenčního příkladu 91 s tím, že se používá methylester trans-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylátu místo odpovídající cis-sloučeniny. Vyrobit se tak krystaly trans-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitro-benzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidinu (syn isomer), t.t. 110 až 120 °C (rozkl.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 280, 2 980, 1 790 až 1 740, 1 680 a 1 525.
Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_{10}\text{S}$ vypočteno: 45,21 % C, 3,79 % H, 13,76 % N; nalezeno: 45,60 % C, 4,14 % H, 13,14 % N.

Referenční příklad 159

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 81 se vyrobí následující sloučeniny:

N-(1-methoxykarbonyl-1-methylethoxy)ftalimid, t.t. 106 až 107 °C, IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 2 990, 2 960, 1 790 a 1 740. Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ vypočteno: 59,31 % C, 4,98 % H, 5,32 % N; nalezeno: 59,60 % C, 4,98 % H, 5,22 % N.

N-[1-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxykarbonyl)ethoxy]ftalimid. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}$, cm^{-1}): 2 940, 1 790 a 1 735. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 0,10 (9H, s, SiMe_3), 0,92 (2H, t, $J = 9 \text{ Hz}$, CH_2Si), 1,62 (6H, s, NOCMe_2), 4,31 (2H, t, $J = 9 \text{ Hz}$, COOCH_2), 7,73 (4H, s, aromatické protony).

Referenční příklad 160

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 82 se vyrobí následující sloučeniny:

O-(1-methoxykarbonyl-1-methylethyl)hydroxylamin. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}$, cm^{-1}): 3 325, 2 980, 2 950, 1 735. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,43 (6H, s, CMe_2), 3,75 (3H, s, COOCH_3), 5,33 (2H, br s, NH_2).

O-[1-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxykarbonyl)ethyl]hydroxylamin. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{čistý}}$, cm^{-1}): 3 320, 2 950 a 1 730. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 0,10 (9H, s, SiMe_3), 1,12 (2H, t, CH_2Si), 1,45 (6H, s, NOCMe_2), 4,25 (2H, t, $J = 9 \text{ Hz}$, COOCH_2), 5,12 až 5,43 (2H, široký pás, NH_2).

Referenční příklad 161

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 83 se vyrobí následující sloučeniny:

2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(1-methoxykarbonyl-1-methylethoxyimino)octová kyselina. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 200, 2 980, 1 750 až 1 680. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 1,58 (6H, s, CMe_2), 3,72 (3H, s, COOCH_3), 4,3 (2H, s, ClCH_2), 7,33 (1H, s, thiazolový-5-H).

2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(2-trimethylsilylthioxykarbonyl)ethoxyimino]octová kyselina. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 3 420, 2 960, 1 740 a 1 730.

Referenční příklad 162

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 84 se vyrobí hydrochlorid 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(1-methoxykarbonyl-1-methylethoxyimino)acetyl-chloridu, t.t. 105 až 115 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 2 980, 1 790, 1 745 a 1 700. Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$ vypočteno: 34,42 % C, 3,37 % H, 10,03 % N; nalezeno: 34,94 % C, 3,46 % H, 10,21 % N.

Referenční příklad 163

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 85 se vyrobí *cis*-3-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(1-methoxykarbonyl-methylethoxyimino)acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidín (syn isomer), t.t. 212 až 214 °C (rozkl.).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 3 080, 2 975, 1 780 až 1 750, 1 720 a 1 660. Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_8\text{S}$ vypočteno: 41,68 % C, 4,12 % H, 14,30 % N; nalezeno: 41,47 % C, 4,14 % H, 14,06 % N.

Referenční příklad 164

Ve 25 ml methylenchloridu se rozpustí 820 mg 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxykarbonyl)ethoxyimino]octové kyseliny. K tomuto roztoku se za chlazení ledem 221 mg triethylaminu a 380 mg chloridu fosforečného.

Směs se míchá 15 minut za chlazení ledem a 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 5 ml tetrahydrofuranu. Získá se tak roztok, který obsahuje chlorid kyseliny.

Vedle toho se ve směsi 5 ml tetrahydrofuranu a 10 ml vody rozpustí 219 mg *cis*-3-amino-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidinu. K tomuto roztoku se přidá 638 mg hydrogenuhličitanu sodného za chlazení ledem. K získanému roztoku se přikape za míchání shora uvedený roztok chloridu kyseliny. Směs se míchá 15 minut za chlazení ledem a pak jednu hodinu za teploty místnosti. Roztok se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje.

Vyrobí se *cis*-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxykarbonyl)ethoxyimino]acetamido}-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidín (syn isomer). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 280, 2 950, 1 760, 1 730 a 1 685. NMR spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$, ppm): 1,18 (2H, CH_2Si), 1,81 (6H, NOCMe_2), 4,40 (2H, COOCH_2), 4,44 (2H, s, ClCH_2), 4,67 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,88 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,57 (1H, s, S-CH_3), 8,03 (1H, br s, $\text{N}_1\text{-H}$), 8,29 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Referenční příklad 165

Ve 20 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 1,5 g methylesteru *cis*-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidín-4-karboxylové kyseliny, který se vyrobí podle referenčního příkladu 2.

K roztoku se přidá 10 ml 1M vodného chloridu amonného. Za míchání při teplotě místnosti se přidá 0,5 ml vodného amoniaku (25 až 28%) a směs se míchá 3 hodiny. Potom se přidají další 2 ml vodného amoniaku. Směs se míchá 16 hodin. Tetrahydrofuran se za sníženého tlaku oddestiluje. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje, promyje nejdříve vodou, pak etherem a vysuší.

Vyrobí se *cis*-3-benzyloxykarboxamido-4-karbamoyl-2-oxoazetidín, t.t. 236 až 237 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 3 300, 3 200, 1 760 a 1 670. NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 4,14 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,05 (2H, s, fenyl-CH_2), 5,08 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 10 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,36 (5H, s, aromatické protony).

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ vypočteno: 54,57 % C, 4,98 % H, 15,96 % N; nalezeno: 54,93 % C, 4,90 % H, 15,65 % N.

Stejným způsobem jako szora uvedeno se vyrobí odpovídající *trans*-sloučenina.

Referenční příklad 166

V 15 ml ethanolu se suspenduje 304 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-4-karbamoyl-2-oxoazetidinu. K suspenzi se přidá 304 mg 5% paladia na uhlí. Směs se míchá 1,5 hodiny za teploty místnosti v atmosféře vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se za sníženéhot laku zahustí.

Zbytek se rozpustí ve směsi 6 ml tetrahydrofuranu a 6 ml vody. Za chlazení ledem se přidá 534 mg hydrogenuhlíčitanu sodného. K tomuto roztoku se přidá 686 mg hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]-acetyl-chloridu, který se připraví podle referenčního příkladu 90.

Směs se míchá 15 minut za chlazení ledem a jednu hodinu za teploty místnosti. Potom se přidá 200 ml ethylacetátu, kterým se roztok extrahuje. Organická vrstva se promyje dvakrát 0,1N vodným hydroxidem sodným, jednou vodným chloridem sodným, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Vyrobit se tak cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethyloxyimino]acetamido}-4-karbamoyl-2-oxoazetidin (syn isomer) jako pěnovitý produkt, t.t. 144 až 147 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 380, 1 760, 1 750 a 1 680. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 1,52 (6H, s, 2 x CH_3), 4,27 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,34 (2H, s, ClCH_2), 5,32 (2H, s, COOCH_2), 5,46 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,41 (1H, s, S^{H}).

Stejným způsobem jako shora uvedeno se vyrobí odpovídající trans-sloučenina.

Referenční příklad 167

V 80 ml methylenchloridu se rozpustí 4 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidinu, který se vyrobí podle referenčního příkladu 5. Za chlazení směsí ledu s vodou se k roztoku přidá 0,9 ml chlorsulfonylisokyanatanu. Směs se pak míchá 30 minut.

Opět se přidá stejné množství chlorsulfonylisokyanatanu a směs se míchá dalších 10 minut. Reakční směs se přikape k 60 ml vodného roztoku siřičitanu sodného (2,8 g) za chlazení směsí ledu s vodou a za míchání. Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti, přičemž se vylučují krystaly. Krystaly se rozpustí přidáním methylenchloridu. Methylenchloridová vrstva se oddělí, promyje vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se oddestiluje. K odparku se přidá ether. Výsledné krystaly se odfiltrují. Vyrobit se 3,3 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-karbamoyloxymethyl-2-oxoazetidinu. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 400, 3 300, 3 200, 1 760 a 1 690.

Shora uvedený produkt se přidá ke směsi 75 ml acetonitrilu a 37,5 ml vody. Ke směsi se přidá 6,5 g peroxosíranu draselného a 3,9 g hydrogenfosforečnanu draselného. Směs se míchá v proudu argonu jednu hodinu za zahřívání na 95 °C. Po ochlazení se přidá ethylacetát. Organická vrstva se oddělí, promyje vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se oddestiluje. K odparku se přidá ether. Nerozpustné materiály se odfiltrují a vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (90 g, eluce směsí chloroform - methanol - ethylacetát v poměru 85:10:5). Vyrobit se bezbarvé krystaly cis-3-benzyloxykarboxamido-4-karbamoyloxymethyl-2-oxoazetidinu, které tají při 205 až 207 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 430, 3 300, 1 760 a 1 700. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 6,33 (2H, br s, NH_2), 7,30 (5H, s, C_6H_5), 7m8 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$), 8,16 (1H, br s, $\text{N}_1\text{-H}$).

Pro $C_{13}H_{15}N_3O_5$ vypočteno: 53,23 % C, 5,15 % H, 14,32 % N; nalezeno: 53,33 % C, 4,90 % H, 14,09 % N.

Referenční příklad 168

Ve směsi 30 ml tetrahydrofuranu a 30 ml vody se rozpustí 3 g methylesteru trans-3-benzyl-oxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, který se vyrobí podle referenčního příkladu 27. K tomuto roztoku se za chlazení ledem přidá nejdříve 6 ml (1M) vodného roztoku chloridu amonného a pak 4 ml 25 až 28% vodného amoniaku. Směs se míchá 3 hodiny za teploty místnosti.

Tetrahydrofuran se za sníženého tlaku oddestiluje. Ke zbylému vodnému roztoku se přidá chlorid sodný a roztok se dvakrát extrahuje směsí chloroformu s ethanolom (v poměru 3:1). Extrakty se spojí, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na silikagelu (180 g, eluce ethylacetátem, pak směsí ethylacetátem, pak směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 8:1).

Vyrobí se trans-3-benzyl-oxykarboxamido-4-karbamoyl-2-oxoazetidin, t.t. 179 až 184 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 280, 1 760, 1 695 a 1 660. NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 3,90 (1H, d, J = 3 Hz, C_4 -H), 4,42 (1H, dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, C_3 -H), 8,04 (1H, d, J = 9 Hz, C_3 -NH).

Referenční příklad 169

Ve 300 ml methylenchloridu se rozpustí 31,0 čerstvě předestilovaného metakroleinu. K roztoku se přidá 36,9 g 2,4-dimethoxybenzylaminu. K tomuto roztoku se přidá 100 g bezvodého síranu sodného a 440 mg monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny. Směs se míchá tři hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se zfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 300 ml methylenchloridu. Za chlazení ledem a za míchání se přikape roztok 24,5 g triethylaminu ve 100 ml methylenchloridu.

Pak se během asi jedné hodiny přikape roztok 49,4 g ftalimidoacetyl-chloridu ve 300 ml methylenchloridu. Směs se míchá přes noc za teploty místnosti. Tato reakční směs se zfiltruje. Nerozpustné materiály se promyjí methylenchloridem. Filtrát se spojí s promytým dichlormethanovým roztokem a spojené podíly se zahustí za sníženého tlaku na objem 0,5 l.

Koncentrát se promyje postupně 200 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, 200 ml vody, 300 ml 2% vodného hydrogenuhličitanu sodného (dvakrát) a 200 ml vody a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu (400 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1).

Vyrobí se tak 55,8 g surového produktu cis-3-ftalimido-4-isopropenyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu. Tento produkt se rozpustí v 500 ml methanolu a roztok se smíchá s 25 g 5% paladia na uhlí. Roztok se míchá 7 hodin v atmosféře vodíku, přičemž se absorbuje 870 ml vodíku.

Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se rozpustí v ethylacetátu, promyje se nejdříve třikrát 100ml dávkami 1N kyseliny chlorovodíkové a pak jednou vodným chloridem sodným. Po vysušení nad bezvodým síranem sodným se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku.

Získá se 47 g odparku. Tento odparek se rozpustí v 700 ml ethanolu a k roztoku se přidá 47 g paladia na uhlí. Směs se míchá 24 hodiny v atmosféře vodíku, přičemž se absorbuje 1 900 ml vodíku. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (400 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem na koloně silikagelu (400 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1). Rozpouštědlo se oddestiluje a k odparku se přidá ethanol.

Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje. Získá se 8,6 g cis-3-ftalimido-4-isopropyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu. Matečný louh se zahustí a zbytek se rozpustí ve 450 ml ethanolu. Produkt se katalyticky redukuje opět za použití 5% paladia na uhlí (15 g). Absorbuje se 700 ml vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí.

Získá se krystalická sraženina. Tato krystalická sraženina se odfiltruje, promyje ethanolem a vysuší. Vyrobit se tak další podíl (5,3 g) shora uvedeného 4-isopropyl-derivátu. Rekrytalizací z ethanolu se získají bezbarvé krystaly, které tají při 151 až 152 °C. Hmotové spektrum: m/z 408 (M^+).

IČ spektrum ($\nu_{\max}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 1 760 a 1 715. Pro $C_{23}H_{24}N_2O_5$ vypočteno: 67,63 % C, 5,92 % H, 6,86 % N; nalezeno: 67,53 % C, 5,89 % H, 6,79 % N.

Referenční příklad 170

Ve 170 ml dimethoxyethanu se rozpustí 8,5 g cis-3-ftalimido-4-isopropyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu. Za chlazení ledem a za míchání se přikape 2,1 ml methylhydrazinu. Směs se míchá 4 hodiny za teploty místnosti a pak 2 hodiny při teplotě 35 až 40 °C. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Ke zbytku se přidají předem odfiltrované krystaly, přidá se 120 ml dichlorethanu a směs se míchá 3 hodiny při 60 až 70 °C.

Po ochlazení se reakční směs zfiltruje a filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Odparek se rozpustí v ethylacetátu. Roztok se extrahuje nejdříve 50ml pak 20ml dávkou 1N kyseliny chlorovodíkové a extrakt se promyje etherem. Po přidání 8,4 g hydrogenuhličitanu sodného se oddělí olej. Tento olej se extrahuje chloroformem, promyje vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se rozpustí v 10 ml methylenchloridu. K roztoku se přidá 30 ml propylenoxidu. Za chlazení ledem a za míchání se pak přikape roztok 3,55 g karbobenzoxychloridu v 10 ml methylenchloridu, přičemž vypadávají krystaly. Přidá se 70 ml propylenoxidu a 30 ml methylenchloridu a směs se míchá za teploty místnosti.

Přitom se shora uvedené krystaly postupně rozpouštějí na jasný roztok (během 4 hodin). Rozpouštědlo se pak oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (250 g, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1). Krystalizací z etheru se získá 4,7 g cis-3-benzyloxykarboxamido-4-isopropyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu, který taje při 123 až 125 °C. IČ spektrum ($\nu_{\max}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 1 760 a 1 690. Pro $C_{23}H_{28}N_2O_5$ vypočteno: 66,97 % C, 6,84 % H, 6,79 % N; nalezeno: 66,96 % C, 6,83 % H, 6,81 % N.

Referenční příklad 171

Ke směsi 50 ml acetonitrilu a 25 ml vody se přidá 2,06 g cis-3-benzyloxykarboxamido-4-isopropyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu, 1,89 g peroxosíranu draselného a 1,13 g fosforečnanu draselného. Směs se zahřívá na 95 °C za míchání 2 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se acetonitril za sníženého tlaku oddestiluje. Přidá se 50 ml vody. Výsledný vodný roztok se extrahuje 200 ml ethylacetátu.

Extrakt se promyje dvěma 100ml dávkami 2% vodného hydrogenuhličitanu sodného a jednou vodným chloridem sodným. Po vysušení nad bezvodým síranem sodným se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se trochu zahřeje s 50 ml benzenem a nechá se ochladit. Nerozpustné materiály se odfiltrují a promyjí nejdříve benzenem a pak malým množstvím etheru.

Vyrobit se 1,1 g cis-3-benzyloxykarboxamido-4-isopropyl-2-oxoazetidin, který taje při 184 až 185 °C. IČ spektrum ($\nu_{\max}^{\text{nujol}}, \text{cm}^{-1}$): 3 340, 1 760 a 1 690. Pro $C_{14}H_{18}N_2O_3$ vypočteno: 64,10 % C, 6,92 % H, 10,68 % N; nalezeno: 63,85 % C, 6,75 % H, 10,47 % N.

Referenční příklad 172

Ve 30 ml ethanolu se suspenduje 1,0 g cis-3-benzyloxykarboxamido-4-isopropyl-2-oxoazetidinu. K suspenzi se přidá 1,0 g 5% paladia na uhlí. Suspenze se míchá 30 minut v atmosféře vodíku. Katalyzátor se pak odfiltruje a filtrát se za sníženého tlaku odpaří dosucha. Vyrobit se tak 430 mg krystalů cis-3-amino-4-isopropyl-2-oxoazetidinu, které tají při 91 až 93 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 350 až 3 150, 1 735. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 0,95 (6H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}_3$), 1,59 (2H, br s, NH_2), 3,2 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,17 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$).

Pro $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ vypočteno: 56,22 % C, 9,44 % H, 21,86 % N; nalezeno: 56,35 % C, 9,45 % H, 21,38 % N.

Referenční příklad 173

Ve 100 ml methylenchloridu se rozpustí 3,7 g p-anisidinu. K roztoku se přidá 4,2 g trans-cinnamylaldehydu a 30 mg bezvodého síranu hořečnatého. Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se zfiltruje a odfiltrovaný materiál se promyje 60 ml dichlormethanu. Filtrát a promytý dichlormethanový podíl se spojí.

Za chlazení ledem a za míchání se přidá nejdříve 8,4 ml triethylaminu a pak se přikape roztok 7 g ftalimidoacetylchloridu v 50 ml methylenchloridu. Směs se míchá 1,5 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se promyje vodou a vodným chloridem sodným.

Methylenchlorid se oddestiluje za sníženého tlaku. K odparku se přidá 50 ml chloroformu. Nerozpustné materiály se odfiltrují. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se krystaluje z 25 ml ethylacetátu. Krystaly se odfiltrují. Vyrobit se tak cis-3-ftalimido-4-(E)-styryl-1-(p-methoxyfenyl)-2-oxoazetidín, který taje při 202 až 203 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 1 740 a 1 720. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,74 (3H, s, OCH_3), 5,00 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,65 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,24 (1H, dd, $J = 7 \text{ Hz}$, $J = 16 \text{ Hz}$, H_{ar}), 6,78 (1H, d, $J = 16 \text{ Hz}$, $\text{H}_{\text{ar}}^{\text{fenyl}}$).

Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ vypočteno: 73,57 % C, 4,75 % H, 6,60 % N; nalezeno: 73,56 % C, 4,58 % H, 6,87 % N.

Referenční příklad 174

Ve 25 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 1 g cis-3-ftalimido-4-(E)-styryl-1-(p-methoxyfenyl)-2-oxoazetidinu. K tomuto roztoku se za míchání při teplotě -5 °C až -10 °C přikape roztok dusičnanu ceričitoamonného (3 g) v 10 ml vody během pěti minut. Směs se míchá dvacet minut při -5 °C až 0 °C. Tetrahydrofuran se za sníženého tlaku oddestiluje a odparek se protřepe s ethylacetátem a vodou. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje vodným siřičitanem sodným, potom vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze směsí chloroformu s ethylacetátem v poměru 7:3). Produkt se krystaluje ze směsi ethylacetátu s etherem. Vyrobit se cis-3-ftalimido-4-(E)-styryl-2-oxoazetidín, který taje při 168 až 170 °C.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 250, 1 750 a 1 720. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 4,68 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,57 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,66 (1H, s, $\text{N}_1\text{-H}$).

Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočteno: 71,69 % C, 4,43 % H, 8,80 % N; nalezeno: 71,61 % C, 4,37 % H, 8,55 % N.

Referenční příklad 175

V 6 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 546 mg cis-3-ftalimido-4-(E)-styryl-2-oxoazetidinu. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 0,36 ml triethylaminu a 323 mg terc.butyldimethylsilylchloridu. Směs se míchá 30 minut a pak 4 hodiny za teploty místnosti.

Potom se reakční směs protřepe s ethylacetátem a vodou. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se dvakrát vodou, jednou nasyceným vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Za sníženého tlaku se zahustí a zbytek se chromatografuje na koloně silikagelu (eluze chloroformem).

Produkt se překrystaluje z etheru. Vyrobit se cis-3-ftalimido-4-(E)-styryl-1-(terc.butyl-dimethylsilyl)-2-oxoazetidin, který taje při 167 až 168 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 1 750 a 1 715. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 4,58 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,62 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$). Pro $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ vypočteno: 69,41 % C, 6,52 % H, 6,48 % N; nalezeno: 69,22 % C, 6,46 % H, 6,48 % N.

Referenční příklad 176

V 5 ml dimethoxyethanu se suspenduje 440 mg cis-3-ftalimido-4-(E)-styryl-1-(terc.butyl-dimethylsilyl)-2-oxoazetidinu. K suspenzi se přidá 0,26 ml methylhydrazinu a směs se míchá 30 minut za teploty místnosti. Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje.

Odparek se rozpustí v 5 ml methylenchloridu a roztok se nechá stát přes noc. Sraženina se odfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluze směsí chloroformu s ethylacetátem v poměru 6:4). Vyrobit se olej cis-3-amino-4-(E)-styryl-1-(terc.butyldimethylsilyl)-2-oxoazetidinu.

Tento olej se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu. Za chlazení ledem a za míchání se přidají 0,2 ml triethylaminu a dále 0,212 g hydrochloridu 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl-chloridu. Směs se míchá za chlazení ledem 10 minut, potom 30 minut za teploty místnosti, načež se směs protřepe s ethylacetátem a vodou. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje nasyceným vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem sodným.

Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze směsí chloroformu s ethylacetátem v poměru 7:3). Produkt se překrystaluje z etheru. Vyrobit se cis-[2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-(E)-styryl-1-(terc.butyldimethylsilyl)-2-oxoazetidin (syn isomer), který taje při 228 až 231 °C (rozk.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, cm^{-1}): 1 725 a 1 670. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 3,15 (3H, s, OCH_3), 4,20 (2H, s, ClCH_2), 4,63 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 5,50 (1H, dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7,20 (1H, s, S-H), 8,50 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Pro $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{SSi}$ vypočteno: 53,41 % C, 5,74 % H, 12,46 % N; nalezeno: 53,09 % C, 5,71 % H, 12,47 % N.

Referenční příklad 177

Za míchání a v proudu dusíku se ochladí 50 ml suchého tetrahydrofuranu na -78 °C. Potom se k němu přidá 20 ml roztoku 15% butyllithia v hexanu. Přikape se 3,66 ml diisopropylaminu a směs se míchá 15 minut při teplotě -78 °C. Přikape se roztok 3,1 g 2,2-dimethyl-1-aza-3-oxabicyklo[4.2.0]oktan-8-onu v 15 ml suchého tetrahydrofuranu a směs se míchá jednu hodinu při teplotě -78 °C.

Potom se přikape roztok 4,34 g p-toluensulfonyl-azidu v 15 ml suchého tetrahydrofuranu a směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě mezi -50 a -60 °C. K této směsi se přikape 5,1 ml

trimethylsilyl-chloridu a reakční směs se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se nerozpustné materiály odfiltrují. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku.

Zbytek se protřepe s vodou a ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší nad bezvodým síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Vyrobit se 2,2-dimethyl-7-azido-1-aza-3-oxabicyklo[4.2.0]-oktan-8-on jako směs cis- a trans-isomerů (v poměru 1:4).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 2 100 a 1 750. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 4,20 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, trans- $\text{C}_3\text{-H}$), 4,68 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, cis- $\text{C}_3\text{-H}$).

Krystalizací shora uvedené směsi z diisopropyletheru selektivně vykrysluje trans-sloučenina, která taje při 78 až 80 °C.

Referenční příklad 178

Ve 30 ml acetonu se rozpustí 330 mg trans-2,2-dimethyl-7-azido-1-aza-3-oxabicyklo[4.2.0]-oktan-8-onu. Za chlazení ledem a za míchání se přidá 3,3 ml (8N roztoku) Jonesova činidla. Směs se míchá 2,5 hodiny. Potom se přidá 5 ml isopropylalkoholu a směs se míchá dalších 10 minut. Nerozpustné materiály se odfiltrují celitem. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku.

Zbytek se protřepe s tetrahydrofuranem a malým množstvím nasyceného vodného chloridu sodného. Tetrahydrofuranová vrstva se oddělí a extrahuje se třikrát tetrahydrofuranem. Tetrahydrofuranové vrstvy se spojí a vysuší nad bezvodým síranem sodným. K roztoku se přidá roztok diazomethanu v etheru. Směs se nechá stát. Rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se protřepe s vodou a ethylacetátem.

Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje postupně vodným hydrogenuhličitanem sodným, vodou a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Ethylacetátový roztok se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na koloně silikagelu. Vyrobit se trans-3-azido-4-methoxy-karbonylmethyl-2-oxoazetidin.

NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 2,76 (2H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-CH}_2$), 3,70 (3H, s, COOCH_3), 3,82 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 4,36 (1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 6,75 (1H, s, $\text{N}_1\text{-H}$).

Jestliže se postupuje stejným způsobem, ale vychází-li se ze směsi cis- a trans-isomerů (v poměru 1:4), pak se vyrobí 2-oxoazetidinová sloučenina ve formě směsi cis- a trans-isomerů (v poměru 1:4). NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 4,83 (cis- $\text{C}_3\text{-H}$).

Referenční příklad 179

Ve směsi 20 ml tetrahydrofuranu a 10 ml vody se rozpustí 800 mg cis-3-benzyloxykarboxamido-2-oxoazetidin-4-karboxylové kyseliny, která se vyrobí podle referenčního příkladu 68. Za chlazení ledem se přidá 280 mg hydrogenuhličitanu sodného. Ke směsi se přidá 303 mg hydrochloridu o-methylhydroxylaminu a 638 mg hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimidu. Směs se míchá za teploty místnosti.

Po třech hodinách se přidá chlorid sodný a reakční směs se extrahuje směsí ethylacetátu s ethanolem (10:1). Extrakt se promyje 3N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným, vodným chloridem sodným a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Vyrobit se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-methoxyaminokarbonyl-2-oxoazetidin, který taje při 212 až 216 °C (rozkl.). IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 290, 1 760 a 1 680.

Referenční příklad 180

K 8 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidá 5,1 g cis-3-benzyloxykarboxamido-1-(2,4-di-

methoxybenzyl)-4-jodmethyl-2-oxoazetidinu, který se vyrobí podle referenčního příkladu 62. K tomuto roztoku se přidá 2,6 g kyanidu draselného a 50 mg sloučeniny 18-crown-6. Směs se míchá dva dny při teplotě místnosti, 3 hodiny při teplotě 50 °C, načež se vlije do 250 ml ethylacetátu.

Reakční směs se promyje nejdříve třikrát vodou, jednou vodným chloridem sodným, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (400 g, eluce směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 1:2, později 2:1).

Vyrobí se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-kyanmethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 290, 2 920, 1 770, 2 240 a 1 690. NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 2,48 (2H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, CH_2CN), 3,78 (3H, s, OCH_3), 3,80 (3H, s, OCH_3), 4,82 (1H, dd, $J = 5 \text{ Hz}$, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$).

Referenční příklad 181

Ve směsi 210 ml acetonitrilu a 70 ml vody se rozpustí 1,7 g cis-3-benzyloxykarboxamido-4-kyanmethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidinu. K roztoku se přidá 1,68 g peroxosíranu draselného a 1,085 g hydrogenfosforečnanu draselného. Směs se zahřívá 2,5 hodiny na teplotu 85 až 90 °C pod zpětným chladičem. Acetonitril se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se postupně promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným, vodným chloridem sodným, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se zahustí.

Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (140 g, eluce směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 1:2; pak 3:1). Vyrobí se cis-3-benzyloxykarboxamido-4-kyanmethyl-2-oxoazetidin, který taje při 113 až 115 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 300, 2 250, 1 760 a 1 685.

Referenční příklad 182

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 166 se vyrobí cis-3-{2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxykarbonyl)ethoxyimino]-acetamido}-4-kyanmethyl-2-oxoazetidin (syn isomer).

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 360, 2 980, 2 250, 1 740, 1 680, 1 600, 1 520, 1 345 a 1 140.

Referenční příklad 183

Ve směsi 100 ml tetrahydrofuranu a 100 ml vody se rozpustí 4 g methylesteru cis-3-benzyl-oxykarboxamido-2-oxoazetidinu-4-karboxylové kyseliny, který se vyrobí podle referenčního příkladu 2. Za chlazení ledem se přidá 1,359 g hydridoboritanu sodného. Směs se míchá jednu hodinu za chlazení ledem a pak 2 hodiny za teploty místnosti.

Tetrahydrofuran se za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se třikrát extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 30 ml ethanolu. Přidá se 1 g 5% paladia na uhlí a směs se míchá 4 hodiny v atmosféře vodíku. Katalyzátor se pak odfiltruje a filtrát se zahustí. Zbytek se rozpustí ve směsi 20 ml vody a 20 ml tetrahydrofuranu.

Za chlazení ledem se přidá 3,62 g hydrogenuhličitanu sodného. Pak se přidá 3,41 g p-nitrobenzyloxykarbonyl-chloridu a směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Tato reakční směs se extrahuje třikrát chloroformem. Extrakt se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje. Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu (160 g, eluce směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 4:1), když na počátku se jako eluční činidlo používá čistý ethylacetát).

Vyrobí se cis-3-(p-nitrobenzyloxykarboxamido-4-hydroxymethyl-2-oxoazetidin, který taje při 166 až 167 °C. IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 3 280, 1 770 a 1 700. Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ vypočteno: 48,82 % C, 4,44 % H, 14,23 % N; nalezeno: 48,58 % C, 4,53 % H, 13,87 % N.

Referenční příklad 184

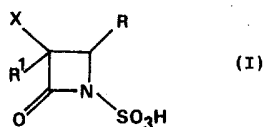
Ve 40 ml suchého tetrahydrofuranu se suspenduje 2,28 g hydridu sodného. Za chlazení ledem se přidá roztok 3 g 1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiolu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Potom se přidá roztok 3,59 g kyseliny bromoctové v 80 ml suchého ethanolu. Směs se míchá 30 minut za chlazení ledem a pak jednu hodinu za teploty místnosti.

Za sníženého tlaku se zahustí a zbytek se protřepe se 100 ml vody a 100 ml etheru. Vodná vrstva se oddělí, okyselí 3N kyselinou chlorovodíkovou a dvakrát extrahuje směsí chloroformu s ethanolom (3:1). Extrakt se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje. Vyrobí se 1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiooctová kyselina.

IČ spektrum ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}, \text{cm}^{-1}$): 2 990 a 1 700. NMR spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$, ppm): 3,82 (3H, s, CH_3), 3,98 (2H, s, CH_2), 4,10 (1H, s, CO_2H).

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

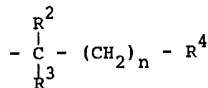
1. Způsob přípravy 1-sulfo-2-oxoazetidinu obecného vzorce I



kde znamená

R

R skupinu obecného vzorce



kde znamená

n celé číslo 0 až 3

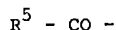
R^2 a R^3 které jsou stejné nebo různé, atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu popřípadě substituovanou, popřípadě substituovanou arylovou nebo aralkylovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu nebo acylovou skupinu, nebo spolu dohromady znamenají oxoskupinu,

R^4 atom vodíku, alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu, popřípadě substituovanou aryloxykupinu, aralkyloxykupinu s popřípadě substituovaným alkylovým podílem, acyloxykupinu, karbamoyloxykupinu, hydroxysulfonyloxykupinu, alkylsulfonyloxykupinu, arylsulfonyloxykupinu s popřípadě substituovaným arylovým podílem, sulfooxykupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, azidoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylalkyloxykupinu,

aminokarbonylovou skupinu, alkylthiokarbonylovou skupinu, acylovou skupinu, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu, aminoalkylthioskupinu, acylaminoalkylthioskupinu, aralkylthioskupinu s popřípadě substituovaným alkylovým podílem, arylthioskupinu s popřípadě substituovaným arylovým podílem, popřípadě substituovanou heterocyklickou thioskupinu nebo popřípadě substituovanou kvarterní amoniovou skupinu, nebo znamená cykloalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu, arylovou nebo heterocyklickou skupinu, které jsou popřípadě substituovány jedním nebo několika substituenty, přičemž substituenty popřípadě substituovaných alkenylových a alkinylových skupin jsou vždy voleny ze souboru zahrnujícího popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu, popřípadě substituovanou cykloalkenylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, acylovou skupinu, oxoskupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu, aryloxyskupinu s popřípadě substituovaným arylovým podílem, acyloxyskupinu, karbamoyloxyskupinu, hydroxysulfonyloxyskupinu, alkylsulfonyloxyskupinu, arylsulfonyloxyskupinu s popřípadě substituovaným arylovým podílem, nitroskupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, alkylthiokarbonylovou skupinu, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu, aminoalkylthioskupinu, acylaminoalkylthioskupinu, aralkylthioskupinu s popřípadě substituovaným alkylovým podílem, arylthioskupinu s popřípadě substituovaným arylovým podílem, heterocyklickou thioskupinu s popřípadě substituovaným heterocyklickým podílem a popřípadě substituovanou kvarterní amoniovou skupinu, přičemž shora uvedené popřípadě substituované skupiny obsahují alespoň jeden substituent stejný nebo různý a případné substituenty substituované cykloalkylové skupiny, cykloalkenylové skupiny, arylové skupiny, aralkylové skupiny, heterocyklické skupiny a kvarterní amoniové skupiny jsou voleny ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu, alkoxykupinu, alkenylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, aralkylthioskupinu, alkylsulfonylovou skupinu, arylsulfonylovou skupinu, aralkylsulfonylovou skupinu, trihalogenalkylovou skupinu, hydroxyskupinu, oxoskupinu, thioskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, karboxylovou skupinu, acylovou skupinu, acyloxyskupinu, acylaminoskupinu, hydroxyalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu a monoalkylaminoalkylovou skupinu a dialkylaminoalkylovou skupinu, přičemž shora uvedené aminoskupina, karboxylová skupina a hydroxylová skupina mohou být chráněny, přičemž vždy shora uvedená alkylová skupina a alkoxykupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová a alkinylová skupina obsahuje 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová a cykloalkenylová skupina 3 až 8 atomů uhlíku, aminoskupina může být substituována acylovou skupinou, alkylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou, aralkylovou skupinou s popřípadě substituovaným alkylovým podílem, popřípadě substituovanou arylovou skupinou, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinou, sulfoskupinou, alkylsulfonylovou skupinou, aralkylsulfonylovou skupinou s popřípadě substituovaným alkylovým podílem, arylsulfonylovou skupinou s popřípadě substituovaným arylovým podílem, alkoxykarbonylovou skupinou, aralkyloxykarbonylovou skupinou s popřípadě substituovaným alkylovým podílem, aryloxykarbonylovou skupinou s popřípadě substituovaným arylovým podílem a aminokarbonylovou skupinou, přičemž případné substituenty jsou shora vymezeny, aralkylovou skupinou se vždy rozumí skupina benzylová, fenethyllová, fenylpropylová nebo naftylmethyllová, arylovou skupinou se rozumí skupina fenylová, alfa-naftyllová, beta-naftyllová, bifenylová nebo antrylová skupina, heterocyklickou skupinou se rozumí pětičlenný až osmičlenný heterocyklický zbytek s jedním až čtyřmi heteroatomy

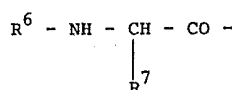
ze souboru zahrnujícího atom dusíku včetně N-oxidu, kyslíku a síry, acylovou skupinou se rozumí vždy formylová skupina, alkyلكarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, benzoylová skupina substituovaná popřípadě hydroxylovou skupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkylkarbonylová skupina se 7 až 9 atomy uhlíku substituovaná popřípadě hydroxylovou skupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo pětičlenná heterocyklická karbonylová nebo acetylová skupina obsahující alespoň jeden atom kyslíku, dusíku a síry, substituovaná popřípadě aminoskupinou,

R^1 aminoskupinu nebo acylovanou aminoskupinu, přičemž acylový podíl má obecný vzorec

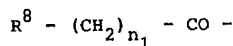


kde znamená R^5 alkylovou nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu, nebo

acylový podíl má obecný vzorec



kde znamená R^6 atom vodíku, skupinu glycylovou, alanylovou, valylovou, leucylovou, isoleucylovou, serylovou, threonylovou, cysteinylovou, cystylovou, methionylovou, alfa-aspartylovou nebo beta-aspartylovou, alfa-glutamylovou nebo gamaglutamylovou, lysylovou, arginylovou, fenylalanylovou, fenylglycylovou, tyrosylovou, histidylovou, tryptofenylovou nebo pyrolylovou skupinu, nebo chránicí skupinu aminoskupiny nebo skupinu obecného vzorce

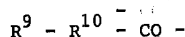


kde znamená R^8 popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a

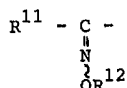
n_1 celé číslo 0 až 2,

R^7 alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou fenyllovou skupinu, heterocyklickou karbonylaminoskupinu s popřípadě substituovaným heterocyklickým podílem nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

nebo má acylový podíl obecný vzorec

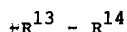


kde znamená R^9 skupinu obecného vzorce



kde znamená R^{11} popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu nebo fenyllovou skupinu a

R^{12} atom vodíku, alkylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce

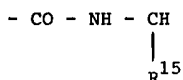


kde znamená

R^{13} alkylenovou skupinu nebo alkenylenovou skupinu a

R^{14} popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo její alkylester nebo monoalkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu,

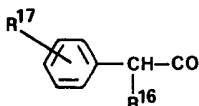
R^{10} přímou vazbu nebo skupinu obecného vzorce



kde znamená

R^{15} alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou thiazolylovou skupinu

nebo má acylový podíl obecný vzorec

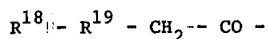


kde znamená

R^{16} hydroxyskupinu, hydroxysulfonyloxyskupinu, karboxyskupinu, popřípadě substituovanou ureidoskupinu, popřípadě substituovanou sulfamoylovou skupinu, sulfoskupinu, popřípadě substituovanou fenoxycarbonylovou skupinu nebo formyloxyskupinu a

R^{17} atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxyskupinu, atom halogenu, nitroskupinu nebo hydroxyskupinu

nebo má acylový podíl obecný vzorec



kde znamená

R^{18} kyanoskupinu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkenylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a

R^{19} přímou vazbu nebo atom síry, přičemž

v případě významů symbolů R^5 až R^{19} se heterocyklickou skupinou vždy míní pětičlenný až osmičlenný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy volenými ze souboru zahrnujícího atom dusíku (včetně N-oxidu), kyslíku a síry, pyrido[2,3-d]pyrimidylová skupina, benzopyranylová skupina, 1,8-naftyridylová skupina, 1,5-naftyridylová skupina, 1,6-naftyridylová skupina,

1,7-naftyridylová skupina, 2,7-naftyridylová skupina, 2,6-naftyridylová skupina, chinolylová skupina nebo thieno [2,3-6]pyridylová skupina, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinou, fenylovou skupinou, thiazolylovou, fenoxycarbonylovou a fenoxyskupinou se vždy míní skupiny substituované jednou až dvěma skupinami volenými ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu, alkoxykupinu alkenylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, aralkylthioskupinu, alkylsulfonylovou skupinu, arylsulfonylovou skupinu, aralkylsulfonylovou skupinu, trihalogenalkylovou skupinu, hydroxyskupinu, oxoskupinu, thioxoskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, karboxyskupinu, acylovou skupinu, acyloxyskupinu, acylaminoskupinu, hydroxyalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu a monoalkylaminoalkylovou nebo dialkylaminoalkylovou skupinu, přičemž acylová skupina má shora uvedený význam, alkylový podíl a alkoxy podíl mají vždy 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina má vždy 2 až 6 atomů uhlíku a aralkylový podíl a arylový podíl mají shora uvedený význam,

v případě substituované alkylové skupiny jsou substituenty voleny ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu a trifluormethylovou skupinu,

v případě substituované ureidoskupiny jsou substituenty voleny ze souboru zahrnujícího sulfo skupinu ve formě kationtu, karbamoylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, amidinoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

popřípadě substituovaná sulfamoylová skupina má jako substituenty alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aminoskupinu,

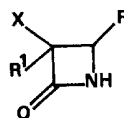
aminoskupina, karboxylová skupina a/nebo hydroxylová skupina mohou být chráněny,

aminoskupina může být substituována stejně, jako je shora uvedeno v případě symbolu R, nebo

R^1 znamená aminoskupinu chráněnou ftaloylovou skupinou, p-nitrobenzoylovou skupinou, p-terc.-butylbenzoylovou skupinou, p-terc.-butylbenzensulfonylovou skupinou, dále skupinou benzensulfonylovou, toluensulfonylovou, formylovou, monochloracetylovou, dichloracetylovou, trichloracetylovou, methansulfonylovou, ethansulfonylovou, trifluoracetylovou, maleylovou, sukcinyllovou, methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou, terc.-butoxykarbonylovou, isopropoxykarbonylovou, 2-kyanethoxykarbonylovou, beta,beta,beta-trichlorethoxykarbonylovou, beta-trimethylsilylethoxykarbonylovou, beta-methylsulfonylethoxykarbonylovou, benzyloxykarbonylovou, p-nitrobenzyloxykarbonylovou, p-methoxybenzyloxykarbonylovou, di-fenylmethyloxykarbonylovou, methoxymethyloxykarbonylovou, acetylmethyloxykarbonylovou, isobornyloxykarbonylovou, fenylloxykarbonylovou, tritylovou, 2-nitrofenylthioskupinou, skupinou benzylidenovou, 4-nitrobenzylidenovou, trialkylsilylovou, benzylovou, p-nitrobenzylovou nebo protonem, přičemž alkylový podíl, alkoxy podíl, alkenylový podíl, alkinyllový podíl, cykloalkylový podíl, cykloalkenylový podíl, aralkylový podíl a arylový podíl mají vždy význam, jak je uvedeno v případě symbolu R,

X atom vodíku nebo methoxyskupinu,

nebo jeho soli nebo jeho esteru, vyznačený tím, že se sulfonuje sloučenina obecného vzorce IIII



(III)

kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, nebo její sůl nebo její ester a popřípadě se chránicí skupina odštěpí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 a R^3 znamenají vždy atom vodíku a R^4 neznámá atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým řetězcem, přičemž ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam.

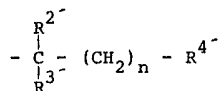
3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden ze symbolů R^2 a R^3 znamená atom vodíku a druhý alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým řetězcem a n nulu a R^4 neznámá atom vodíku, přičemž ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R neznámá alkylovou skupinu s přímým řetězcem a ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1.

5. Způsob podle bodu 1 až 4, vyznačený tím, že se jako výchozí látky použije odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde chránicí skupinou chráněné karboxylové skupiny je esterový zbytek nebo trialkylsilylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu a ostatní symboly mají v bodu 1 až 4 uvedený význam.

6. Způsob podle bodu 1 až 4 vyznačený tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde chránicí skupinou chráněné hydroxylové skupiny je etherová skupina, silyletherová skupina, acetalová skupina, esterová skupina nebo esterifikovaná karboxylová skupina a jednotlivé symboly mají v bodu 1 až 4 uvedený význam.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R znamená popřípadě substituovanou alkenylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde znamená n celé číslo 0 až 3, R^2 a R^3 , které jsou stejné nebo různé, vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo R^2 a R^3 znamenají spolu dechromady oxoskupinu a R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu, popřípadě substituovanou aralkyloxyskupinu, acyloxyskupinu, karbamoyloxyskupinu, alkylsulfonyloxyskupinu, sulfooxyskupinu, aminoskupinu, azidoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylalkyloxyskupinu, alkylthioskupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou thioskupinu nebo popřípadě substituovanou kvarterní amoniou skupinu, přičemž aminoskupina, karboxylová skupina, popřípadě substituovaná alkenylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, acylová skupina, popřípadě substituovaná aralkylová skupina, acylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklická skupina, alkylová skupina a alkoxykupina jsou blíže vymezeny v bodu 1.

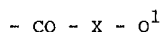
8. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že pro R^2 , R^3 , a R^4 platí podmínka, že v případě, kdy R^2 a R^3 znamenají vždy atom vodíku, neznámá R^4 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s přímým řetězcem a v případě, kdy jeden ze symbolů R^2 a R^3 znamená atom vodíku, druhý znamená alkylovou skupinu s přímým řetězcem a n nulu, neznámá R^4 atom vodíku.

9. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že popřípadě substituovanou alkenylovou skupinou je alkenylová skupina s 2 až 6 atomy uhlíku substituovaná popřípadě fenylovou skupinou.

10. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že popřípadě substituovanou arylovou skupinou je fenylová skupina substituovaná popřípadě atomem halogenu.

11. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že popřípadě substituovanou aralkyloxyskupinou je benzyloxyskupina substituovaná popřípadě nitroskupinou.

12. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že acylovým podílem acyloxyskupiny je alkylkarbonylová skupina, halogenalkylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina nebo skupina obecného vzorce



kde znamená X skupinu $-CH_2-$, $-CH_2S-$ nebo



kde znamená Q^2 pětičlenný heterocyklický kruh s 1 až 4 heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku nebo atom síry, přičemž heterocyklický kruh je popřípadě substituován aminoskupinou nebo alkylovou skupinou a Q^2 znamená alkoxykupinu, přičemž alkylová skupina a alkoxykupina mají 1 až 6 atomů uhlíku a arylová skupina je blíže specifikována v bodu 1.

13. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že popřípadě substituovanou heterocyklickou thioskupinou je tetrazolylová skupina, která může být substituována alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku.

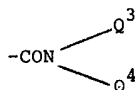
14. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že kvarterní amoniovou skupinou je pyridiniová skupina.

15. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že substituentem nebo chránicí skupinou substituované nebo chráněné aminoskupiny jsou jedna nebo dvě skupiny ze souboru zahrnujícího alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, arylkarbonylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylalkyloxykarbonylovou skupinu vždy s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu, halogenalkylkarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, esterifikovanou karboxylovou skupinu, sulfoskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž arylová skupina nebo arylový podíl mají význam specifikovaný v bodu 1.

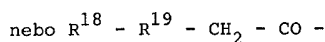
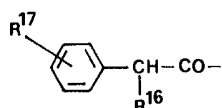
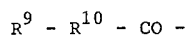
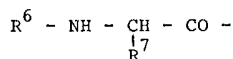
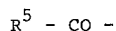
16. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že chránicí skupinou chráněné karboxylové skupiny je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku.

17. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že R^{2-} a R^{3-} znamenají vždy atom vodíku nebo R^{2-} a R^{3-} znamenají dohromady oxoskupinu, n znamená nulu a R^{4-} znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, pětičlenný nebo šestičlenný dusík obsahující heterocyklickou skupinu s jedním až čtyřmi heteroatomy ze souboru zahrnujícího kyslík a/nebo síru vedle atom dusíku a která je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoskupinou popřípadě chráněnou alifatickou acylovou skupinou.

18. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R znamená skupinu obecného vzorce



kde Q^3 a Q^4 mají stejný nebo různý význam a znamenají atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, alkoxy skupinu, aminoskupinu, popřípadě substituovanou aralkylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu, sufloskupinu, alkylsulfonylovou skupinu, popřípadě substituovanou aralkylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylsulfonylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, aralkyloxakarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou, popřípadě substituovanou aryloxykarbonylovou skupinu, skupinu obecného vzorce



kde R^5 až R^{19} mají význam uvedený v bodu 1 a případnými substituenty jsou skupina alkylová a alkoxy skupina, jak jsou blíže definovány v bodu 1, a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam.

19. Způsob podle bodu 18, vyznačený tím, že Q^3 a Q^4 , které jsou stejné nebo různé, znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, karboxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylovém podílu, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, která je popřípadě substituována atomem halogenu, sulfoskupinou, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou, p-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinou nebo beta-alkylsulfonylalkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy podílu.

20. Způsob podle bodu 18, vyznačený tím, že Q^3 a Q^4 , které jsou stejné nebo různé, znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, sulfoskupinu nebo karboxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu.

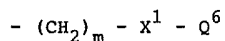
21. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R znamená skupinu obecného vzorce



kde Q^5 znamená hydroxylovou skupinu, která je popřípadě chráněna, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxy skupinu popřípadě substituovanou, aralkyloxy skupinu popřípadě substituovanou nebo alkoxykarbonylalkyloxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, arylová a aralkylová skupina a ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1.

22. Způsob podle bodu 21, vyznačený tím, že Q^5 znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, p-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu nebo alkoxykarbonylalkyloxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu.

23. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R znamená skupinu obecného vzorce

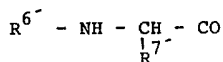


kde znamená m celé číslo 1 až 4, X^1 skupinu $-NH-$, atom síry, atom kyslíku nebo přímou vazbu a Q^6 atom vodíku, karbamoylovou skupinu, popřípadě substituovanou acylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu nebo popřípadě chráněnou karboxylovou skupinu, přičemž acylová skupina a heterocyklická skupina a jejich substituenty jsou blíže definovány v bodu 1 v souvislosti s definováním symbolu R a ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1.

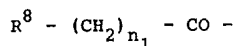
24. Způsob podle bodu 23, vyznačený tím, že m znamená číslo 2 až 4.

25. Způsob podle bodu 23, vyznačený tím, že Q^6 znamená alkykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu popřípadě substituovanou atomem halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, pětičlennou nebo šestičlennou dusík obsahující heterocyklickou skupinu, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo pětičlennou nebo šestičlennou dusík obsahující heterocyklothioacetylovou skupinu, jejíž heterocyklický kruh je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž dusík obsahující heterocyklická skupina je blíže vymezena v bodu 17.

26. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, přičemž acylový podíl acylované aminoskupiny odpovídá obecnému vzorci

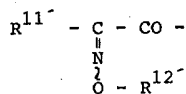


kde znamená R^{6-} chránicí skupinu nebo skupinu obecného vzorce

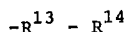


kde znamená R^8 popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a n_1 celé číslo 0 až 2 a R^{7-} popřípadě substituovanou fenylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu, přičemž popřípadě substituované skupiny a ostatní symboly jsou blíže vymezeny v bodu 1.

27. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, přičemž acylovaným podílem acylované aminoskupiny je skupina obecného vzorce

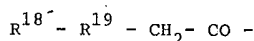


kde znamená R^{11-} popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu nebo popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, R^{12-} atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



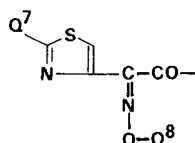
kde znamená R^{13} alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a R^{14} karboxylovou nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu, přičemž vlnovka ve vzorci znamená, že skupina má syn nebo anti konfiguraci a popřípadě substituované skupiny a ostatní symboly mají v bodu 1 blíže charakterizovaný význam.

28. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látky používají sloučeniny obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, přičemž acylovým podílem acylované aminoskupiny je skupina obecného vzorce

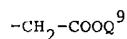


kde znamená R^{18} popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a R^{19} přímou vazbu nebo atom síry, přičemž popřípadě substituované skupiny jsou blíže vymezeny v bodu 1.

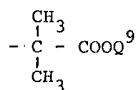
29. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látky použije odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, přičemž acylovým podílem acylované aminoskupiny je skupina obecného vzorce



kde Q^7 znamená aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu a Q^8 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce



skupinu obecného vzorce



a $COOQ^9$ karboxylovou nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu.

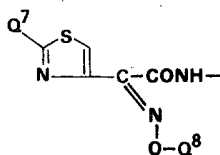
30. Způsob podle bodu 1 až 29, vyznačený tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, přičemž skupina R^1 má beta-konfiguraci a skupina symbolu X má alfa-konfiguraci se zřetelem na azetidinový kruh.

31. Způsob podle bodu 30, vyznačený tím, že se jako výchozí látka používá odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, přičemž skupina symbolu R má trans konfiguraci se zřetelem na skupinu symbolu R^1 .

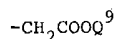
32. Způsob podle bodu 30, vyznačený tím, že se jako výchozí látka používá odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde skupina symbolu R má cis konfiguraci se zřetelem na skupinu symbolu R^1 .

33. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látka použije odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde X znamená atom vodíku a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam.

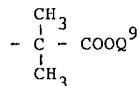
34. Způsob podle bodu 30, vyznačený tím, že se jako výchozí látka používá odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^1 skupinu obecného vzorce



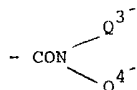
kde znamená Q^7 aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu a Q^8 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce



nebo skupinu obecného vzorce



a $COOQ^9$ znamená karboxylovou skupinu nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu a R znamená skupinu obecného vzorce



kde Q^{3-} a Q^{4-} , které mají stejný nebo různý význam, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

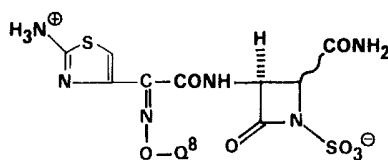
35. Způsob podle bodu 34, vyznačený tím, že Q^{3-} a Q^{4-} znamenají vždy atom vodíku a Q^7 znamená aminoskupinu.

36. Způsob podle bodu 34, vyznačený tím, že skupina symbolu R má trans konfiguraci se zřetelem na skupinu symbolu R^1 .

37. Způsob podle bodu 34, vyznačený tím, že skupina symbolu R má cis konfiguraci se zřetelem na skupinu symbolu R^1 .

38. Způsob podle bodu 34 až 37, vyznačený tím, že se připravuje sloučenina obecného vzorce I v racemické formě.

39. Způsob podle bodu 35, vyznačený tím, že se jako výchozí látka používá odpovídající sloučenina obecného vzorce II za vzniku sloučeniny obecného vzorce I ve formě inertní soli



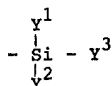
kde Q^8 má význam uvedený v bodu 34.

40. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látka používá odpovídající sloučenina obecného vzorce III za vzniku trans-3-[2-/2-amino-4-thiazolyl/-2-/1-methyl-1-karboxyethoxyimino/acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn-isomeru), cis-3-[2-/2-amino-4-thiazolyl/-2-allyloxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn-isomeru), cis-3-[2-/2-amino-4-thiazolyl/-2-methoxyiminoacetamido]-4-ethoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn-isomeru), cis-3-[2-/2-amino-4-thiazolyl/-2-karboxymethoxyiminoacetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn-isomeru), cis-3-[2-/2-amino-4-thiazolyl/-2-/1-methyl-1-karboxyethylimino/acetamido]-4-methoxykarbonyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn-isomeru), cis-3-[2-/2-amino-4-thiazolyl/-2-/1-methyl-1-karboxyethoxyimino/acetamido]-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-

-1-sulfonové kyseliny (syn-isomeru), trans-3-[2-/2-amino-4-thiazolyl/-2-/1-methyl-karboxy-ethyloxyimino/acetamido]-4-karbamoyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn-isomeru), cis-3-[2-/2-amino-4-thiazolyl/-2-methoxyiminoacetamido]-4-karbamoyloxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn-isomeru), cis-3-[2-/2-amino-4-thiazolyl/-2-/1-methyl-1-karboxyethyl-oxymino/acetamido]-4-acetamidomethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn-isomeru) nebo cis-3-[2-/2-amino-4-thiazolyl/-2-/1-methyl-1-karboxyethyloxyimino/acetamido]-4-karbamoyloxymethyl-2-oxoazetidin-1-sulfonové kyseliny (syn-isomeru).

41. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se výchozí sloučenina obecného vzorce III silyluje silylačním činidlem.

42. Způsob podle bodu 41, vyznačený tím, že silylační činidlo má skupinu obecného vzorce

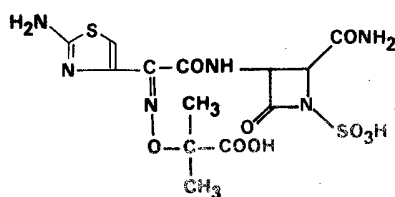


kde Y^1 a Y^2 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a Y^3 znamená terc.-butylovou nebo isopropylovou skupinu.

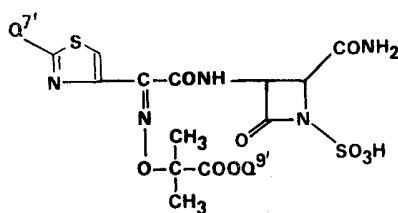
43. Způsob podle bodu 42, vyznačený tím, že jak Y^1 tak Y^2 znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

44. Způsob podle bodu 43, vyznačený tím, že alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je methylová skupina.

45. Způsob přípravy sloučeniny vzorce



nebo její soli nebo jejího esteru, podle bodu 1, vyznačený tím, že se odstraňuje chránicí skupina ze sloučeniny obecného vzorce



kde znamená Q^{7-} chráněnou aminoskupinu a $COOQ^{9-}$ chráněnou karboxylovou skupinu nebo z její soli nebo z jejího esteru.

46. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že R^{4-} znamená karbamoyloxyskupinu.

47. Způsob podle bodu 7 nebo 46, vyznačený tím, že R^{2-} a R^{3-} , které jsou stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

48. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že R^{2-} a R^{3-} znamenají vždy atom vodíku a R^{4-} znamená karbamoyloxyskupinu.

49. Způsob podle bodu 7 nebo 48, vyznačený tím, že n znamená nulu.