

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

217959 ✓  
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 14 03 78

(21) (PV 6536-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 03 77  
(10699/77), od 12 07 77 (29245/77),  
od 11 10 77 (42315/77) a od 03 01 77  
(75/78) Velká Británie

(40) Zveřejněno 26 03 82

(45) Vydáno 15 01 85

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 501/06  
//A 61 K 31/545

(72)

Autor vynálezu

TAKAYA TAKAO, KAWANISHI, TAKASUGI HISASHI, TSUJI KIYOSHI,  
OSAKA, CHIBA TOSHIYUKU, NARA (Japonsko)

(73)

Majitel patentu

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., OSAKA (Japonsko)

(54) Způsob přípravy syn isomeru 7-substituovaných-3-cefem nebo  
cefam-4-karboxylových kyselin

1

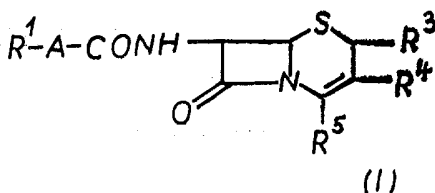
2

Vynález se týká způsobu přípravy syn isomeru 7-substituovaných-3-cefem nebo cefam-4-karboxylových kyselin reakcí 7-amino-3-cefem nebo cefamové sloučeniny s karboxylovou kyselinou. Výsledné produkty podle vynálezu projevují vynikající antimikrobiální účinky vůči různým druhům patogeních mikroorganismů, včetně grampozitivních a gramnegativních bakterií.

Vynález se týká způsobu přípravy syn isomeru 7-substituovaných-3-cefem nebo cefam-4-karboxylových kyselin, které projevují antimikrobiální účinek.

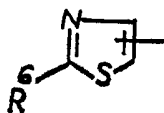
Cílem vynálezu je navrhnout nový způsob přípravy nových 7-substituovaných-3-cefem nebo cefam-4-karboxylových kyselin, farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin a farmaceuticky přijatelných bioprekurzorů těchto sloučenin, přičemž podle vynálezu bylo zjištěno, že tyto sloučeniny projevují vynikající antimikrobiální účinek vůči různým druhům patogenních mikroorganismů, včetně grampozitivních a gramnegativních bakterií.

Připravované syn isomery 7-substituovaných-3-cefem nebo cefam-4-karboxylových kyselin postupem podle vynálezu mohou být znázorněny následujícím obecným vzorcem I,



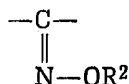
ve kterém

R<sup>1</sup> znamená thiadiazolovou skupinu, thiazolylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém R<sup>6</sup> je aminoskupina, trihalogen(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)alkanamidová skupina, alkanamidová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo halogenacetylovou skupinu,

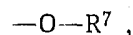
A je methylenová skupina nebo skupina obecného vzorce



ve kterém substituent R<sup>2</sup> znamená atom vodíku; alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, která může být substituována halogenem, karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nebo alkinyllovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku,

R<sup>3</sup> je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R<sup>4</sup> je atom vodíku, halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupina obecného vzorce

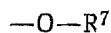


ve které R<sup>7</sup> je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkan-sulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arensulfonylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku nebo alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R<sup>5</sup> je karboxyskupina nebo farmaceuticky přijatelný ester, výhodně (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)-alkanoyloxy(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)alkoxykarbonylová skupina nebo nitrofenyl(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)alkoxykarbonylová skupina, a

přerušovaná čára znamená případnou dvojnou vazbu mezi 3. a 4. pozicí, s touto podmínkou, že:

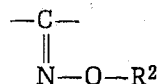
— R<sup>4</sup> je atom vodíku nebo skupina obecného vzorce



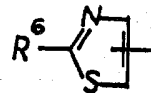
ve kterém R<sup>7</sup> má stejný význam, jako je uvedeno shora, v případě, že R<sup>5</sup> je vodík;

— R<sup>4</sup> je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, že R<sup>5</sup> je alkylová skupina, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

— A je skupina obecného vzorce

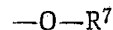


ve kterém R<sup>2</sup> má již shora uvedený význam, v případě, že R<sup>1</sup> je thiadiazolylová skupina nebo thiazolylová skupina obecného vzorce



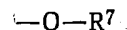
ve kterém R<sup>6</sup> má již shora uvedený význam; a

— přerušovaná čára znamená dvojnou vazbu mezi 3. a 4. pozicí a R<sup>4</sup> je atom vodíku, halogenu, nižší alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupina



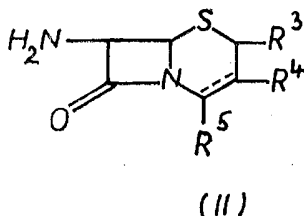
ve které R<sup>7</sup> je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, v případě, že R<sup>1</sup> je halogenacetylová skupina, a

— R<sup>2</sup> není vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, v případě, kdy R<sup>4</sup> je halogen nebo skupina obecného vzorce

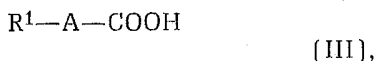


ve kterém R<sup>7</sup> je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž se postupem podle vynálezu rovněž připravují farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny.

Podstata způsobu přípravy syn isomerů 7-substituovaných-3-cefem nebo cefam-4-karboxylových kyselin obecného vzorce I, který byl uveden výše, spočívá podle vynálezu v tom, že se do reakce uvádí 7-amino-3-cefem nebo cefamová sloučenina obecného vzorce II,



ve kterém mají substituenty  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  již shora uvedený význam, reaktivní derivát na aminoskupině této sloučeniny nebo sůl této sloučeniny s karboxylovou kyselinou obecného vzorce III,



ve kterém mají substituenty  $R^1$  a  $A$  již shora uvedený význam, s reaktivním derivátem na karboxyskupině této sloučeniny nebo se solí této sloučeniny, přičemž potom popřípadě následuje:

— reakce takto vzniklé sloučeniny, ve které substituent  $R^2$  znamená atom vodíku, s éterifikačním činidlem, za vzniku výsledné sloučeniny, ve které substituent  $R^2$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, která může být substituována halogenem, karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dále cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkinyllovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nebo

— se výsledná sloučenina, ve které substituent  $R^6$  znamená trihalogenalkanamidovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkanamidovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, podrobí eliminační reakci trihalogenalkanoylové skupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkanoylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, za vzniku výsledné sloučeniny, ve které substituent  $R^6$  znamená aminoskupinu, nebo

— se do reakce uvádí výsledná sloučenina, ve které substituent  $R^5$  znamená karboxyskupinu, nebo farmaceuticky přijatelný ester, s esterifikačním činidlem, za vzniku výsledné sloučeniny, ve které substituent  $R^5$  znamená  $(C_1-C_6)$ alkanoyloxy $(C_1-C_6)$ alkoxykarbonylovou skupinu nebo nitrofenyl $(C_1-C_6)$ alkoxykarbonylovou skupinu, nebo

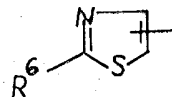
— se převede ester výsledné sloučeniny, ve které je substituentem  $R^5$  farmaceuticky přijatelný ester, s výhodou  $(C_1-C_6)$ alkanoxyloxy $(C_1-C_6)$ alkoxykarbonylová skupina nebo nitrofenyl $(C_1-C_6)$ alkoxykarbonylová skupina, na karboxyskupinu za vzniku výsledné sloučeniny, ve které substituent  $R^5$  je karboxyskupina.

Ve výhodném provedení postupu podle vynálezu se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II, ve které

$R^4$  znamená atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

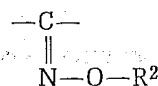
$R^3$  a  $R^5$  mají stejný význam, jako je uvedeno v bodě 1, a přerušovaná čára znamená dvojnou vazbu mezi 3. a 4. pozicí, nebo reaktivní derivát této sloučeniny na aminoskupině nebo sůl této sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém

$R^1$  znamená thiadiazolylovou skupinu nebo thiazolylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém  $R^6$  je aminoskupina, trihalogenalkanamidová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkanamidová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

$A$  je skupina obecného vzorce



ve kterém  $R^2$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, karboxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $(C_1-C_6)$ alkoxykarbonyl $(C_1-C_6)$ alkylovou skupinu, nebo s reaktivním derivátem této sloučeniny na karboxyskupině nebo se solí této sloučeniny, s tou podmínkou, že

— substituent  $R^4$  je vodík, halogen nebo alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy  $R^3$  je vodík,

— substituent  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy je  $R^3$  alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

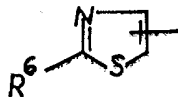
— substituent  $R^2$  není alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy  $R^4$  je halogen nebo alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Podle dalšího výhodného provedení postupu podle vynálezu se do reakce uvádí

sloučenina obecného vzorce II, ve kterém znamenají

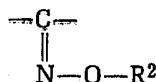
$R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  stejné substituenty, jako bylo uvedeno shora, a přerušovaná čára má rovněž stejný význam, jako je uvedeno shora, nebo reaktivní derivát na aminoskupině této sloučeniny nebo sůl této sloučeniny, se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém

$R^1$  znamená thiazolylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém substituent  $R^6$  byl již definován ve výše uvedeném výhodném provedení,

A je skupina obecného vzorce



ve kterém je substituent  $R^2$  alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo s reaktivním derivátem této sloučeniny na karboxyskupině nebo se solí této sloučeniny, s tou podmínkou, že

— substituent  $R^4$  je vodík, halogen nebo alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy substituent  $R^3$  je vodík,

— substituent  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy  $R^3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

— substituent  $R^2$  není alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy  $R^4$  je halogen nebo alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

Podle dalšího výhodného provedení postupu podle vynálezu se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II, ve kterém

$R^4$  znamená atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$R^3$  a  $R^5$  mají stejný význam, jako je uvedeno v podstatě vynálezu, a

přerušovaná čára znamená dvojnou vazbu mezi 3. a 4. pozicí, nebo reaktivní derivát na aminoskupině této sloučeniny nebo sůl této sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém

$R^1$  znamená halogenacetylovou skupinu a

A je methylenová skupina, nebo s reaktivním derivátem této sloučeniny na karboxyskupině nebo se solí této sloučeniny, s tou podmínkou, že

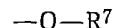
— substituent  $R^4$  je atom vodíku, halogenu nebo alkoxykupina obsahující 1 až 6

atomů uhlíku v případě, kdy substituent  $R^3$  je atom vodíku, a

— substituent  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy je substituent  $R^3$  alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Podle dalšího výhodného provedení postupu podle vynálezu se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II, ve kterém

$R^4$  znamená atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

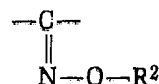


ve kterém  $R^7$  je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$R^3$  a  $R^5$  mají stejný význam, jako je uvedeno v podstatě vynálezu, a

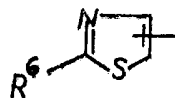
přerušovaná čára znamená dvojnou vazbu mezi 3. a 4. pozicí, nebo reaktivní derivát této sloučeniny na aminoskupině nebo sůl této sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém

A znamená skupinu obecného vzorce



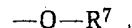
ve kterém  $R^2$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxy( $C_1-C_6$ )alkylová skupina nebo ( $C_1-C_6$ )alkoxykarbonyl( $C_1-C_6$ )alkylová skupina, a

$R^1$  je thiadiazolylová skupina nebo skupina obecného vzorce



ve kterém  $R^6$  má stejný význam jako v bodě 1, nebo s reaktivním derivátem této sloučeniny na karboxyskupině nebo se solí této sloučeniny, s tou podmínkou, že

— substituent  $R^4$  je vodík, halogen nebo skupina obecného vzorce

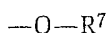


ve kterém  $R^7$  je vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

v případě, že substituent  $R^3$  je vodík,

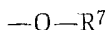
— substituent  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy  $R^3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

— substituent  $R^4$  je skupina obecného vzorce



ve kterém znamená  $R^7$  atom vodíku, v případě, kdy substituent  $R^2$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxy( $C_1-C_6$ )alkylová skupina nebo ( $C_1-C_6$ )alkoxykarbonyl( $C_1-C_6$ )alkylová skupina, a

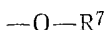
— substituent  $R^2$  není vodík v případě, kdy substituent  $R^4$  je halogen nebo skupina obecného vzorce:



ve kterém substituent  $R^7$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Podle dalšího výhodného provedení postupu podle vynálezu se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II, ve kterém

$R^4$  znamená atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

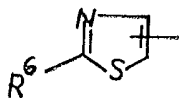


ve kterém je  $R^7$  atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$R^3$  a  $R^5$  mají stejný význam, jako je uvedeno v podstatě uvedeného vynálezu, a

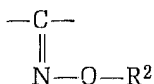
přerušovaná čára znamená dvojnou vazbu mezi 3. a 4. pozicí, nebo reaktivní derivát této sloučeniny na aminoskupině nebo sůl této sloučeniny, se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém

$R^1$  znamená thiadiazolylovou nebo thiazolylovou skupinu obecného vzorce:



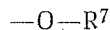
ve kterém má  $R^6$  stejný význam, jako je uvedeno v podstatě postupu podle vynálezu, a

A je skupina obecného vzorce



ve kterém je  $R^2$  cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku nebo alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nebo s reaktivním derivátem této sloučeniny na karboxyskupině nebo se sůl této sloučeniny, s tou podmínkou, že

— substituent  $R^4$  je vodík, halogen nebo skupina obecného vzorce



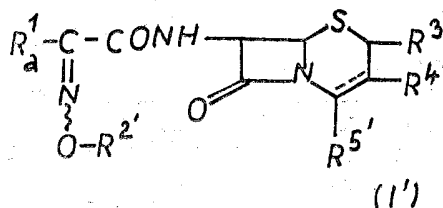
ve kterém znamená  $R^7$  atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, v případě, že substituent  $R^3$  je atom vodíku;

— substituent  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, že substituent  $R^3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Podle dalšího výhodného provedení postupu podle vynálezu se do reakce uvádí 7-amino-3-cefem-4-karboxylová kyselina, reaktivní derivát na aminoskupině této sloučeniny nebo sůl této sloučeniny, s kyselinou 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoctovou ve formě syn isomeru, s reaktivním derivátem této sloučeniny nebo se sůl této sloučeniny, za vzniku 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve formě syn isomeru nebo farmaceutický přijatelné soli této sloučeniny.

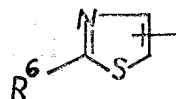
Nové cefemové a cefamové sloučeniny obecného vzorce I, připravené shora uvedeným postupem podle vynálezu, stejně jako podle výhodných provedení podle tohoto postupu, je možno použít jako antimikrobiální prostředky a rovněž jako sloučeniny, které jsou přechodnými produkty v procesu přípravy dalších antimikrobiálních prostředků, zvláště, jak bude ukázáno dále.

Sloučeniny připravené alternativním postupem podle vynálezu, kterých je možno použít jako antimikrobiálních prostředků, je možno znázornit následujícím obecným vzorcem I',



ve kterém

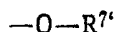
$R_{a1}$  znamená thiadiazolylovou nebo thiazolylovou strukturu obecného vzorce



ve kterém znamená  $R^6$  aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu nebo halogenacetylovou skupinu,

$R^{2'}$  představuje atom vodíku nebo alifatický uhlovodíkový zbytek, který může být substituován halogenem, karboxyskupinou nebo esterifikovanou karboxyskupinou,

$R^3$  je vodík nebo nižší alkylová skupina,  
 $R^4$  je vodík, halogen, nižší alkylová skupina nebo skupina obecného vzorce:



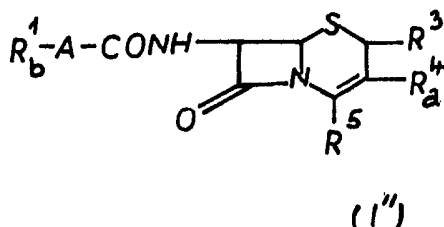
ve kterém

$R^7$  představuje vodík, nebo nižší alkylovou skupinu nebo acylovou skupinu,

$R^5$  je karboxyskupina nebo funkčně modifikovaná karboxyskupina, a

přerušovaná čára představuje 3-cefamové nebo cefamové jádro.

Sloučeniny, které je možno použít jako meziprodukty za účelem přípravy výše uvedených sloučenin obecného vzorce I', mohou být znázorněny následujícím obecným vzorcem I'',



ve kterém

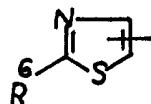
$R_b^1$  znamená halogenacetylovou skupinu,  
 $R_a^4$  je atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylová skupina nebo skupina obecného vzorce



ve kterém představuje  $R^{7''}$  nižší alkylovou skupinu, a

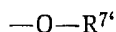
$R^3$ ,  $R^5$  a A jsou substituenty, které byly definovány již výše.

Dále je třeba poznamenat, že sloučeniny obecného vzorce I', ve kterém představuje substituent  $R_a^1$  thiazolylovou strukturu obecného vzorce



ve kterém

$R^6$  představuje chráněnou aminoskupinu,  
 $R^4$  je skupina obecného vzorce

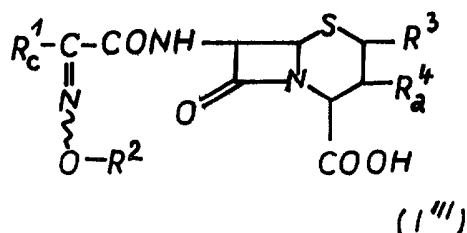


ve kterém znamená  $R^7$  atom vodíku nebo acylovou skupinu, a/nebo

$R^5$  je funkčně upravená karboxyskupina, je rovněž použitelným produktem pro přípravu aktivnější sloučeniny podle vynálezu, jak bude ještě uvedeno níže.

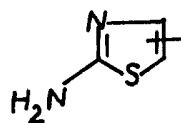
Nejvýhodnějším produktem přípravy po-

dle vynálezu je aktivní sloučenina obecného vzorce I''',



ve kterém

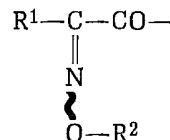
$R_c^1$  znamená thiadiazolylovou nebo thiazolylovou skupinu obecného vzorce



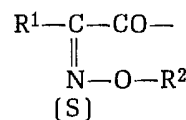
$R^2$ ,  $R^3$  a  $R_a^4$  jsou substituenty, které byly již definovány výše.

Jednotlivé termíny a definice substituentů, které byly použity pro charakterizaci sloučenin podle alternativních provedení postupu podle vynálezu, budou blíže specifikovány v následujícím textu:

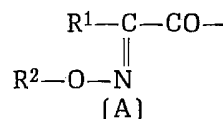
a) Částečná struktura obecného vzorce



zde znamená obě geometrické formy, to jest:



a



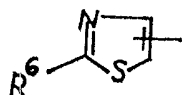
Struktura obecného vzorce (S) znamená „syn“ uspořádání a struktura obecného vzorce (A) znamená „anti“ uspořádání.

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

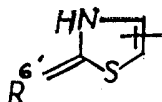
Z hlediska vztahu struktury k aktivitě je třeba poznamenat, že syn isomer sloučení-

ny obecného vzorce (I') má mnohem vyšší antimikrobiální aktivitu než odpovídající antiisomer, a z tohoto výše uvedeného důvodu je syn isomer sloučeniny obecného vzorce (I') mnohem výhodnějším antimikrobiálním činidlem než odpovídající anti isomer, pokud se týče profylaktické a terapeutické hodnoty.

b) Co se týče thiazolylové skupiny obecného vzorce

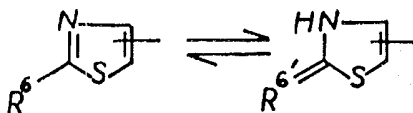


ve kterém má  $R^6$  již shora uvedený význam, je velmi dobře známo, že přechází do tautomerní formy s thiazolinylovou skupinou obecného vzorce



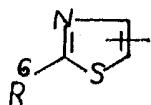
ve kterém znamená  $R^6$  iminoskupinu nebo chráněnou iminoskupinu.

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



přičemž v uvedených vzorcích mají  $R^6$  a  $R^6$  již shora uvedený význam.

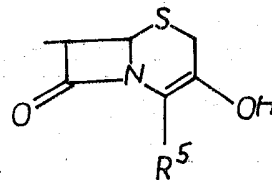
Podle výše uvedeného je zřejmé, že obě uvedené skupiny jsou v podstatě stejné, přičemž obě tautomerní formy tvořené těmito skupinami jsou považovány za stejné sloučeniny, zvláště co se týče průmyslové chemické výroby. Z tohoto výše uvedeného důvodu jsou obě tautomerní formy sloučenin, které obsahují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



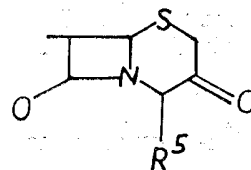
ve kterém substituent  $R^6$  byl definován výše. Toto opatření bylo provedeno pouze z

hlediska zjednodušení popisné části a definice předmětu vynálezu.

c) Je rovněž známo, že 3-hydroxy-3-cefem sloučenina, která má částečnou strukturu vyjádřenou obecným vzorcem



přechází v tautomerní formu, to znamená na 3-oxocefam sloučeninu obecného vzorce:



přičemž každý z nich je označován jako enol- nebo keto- tautomer, a enol- tautomer je obvykle stabilnější formou.

Vzhledem k výše uvedenému je třeba poznamenat, že obě uvedené sloučeniny, které obsahují výše uvedené tautomerní struktury, náleží do rozsahu uvedeného vynálezu, přičemž jsou zahrnuty v jediné struktuře, z čehož je patrné, že z hlediska zjednodušení je struktura a nomenklatura těchto uvedených tautomerů vyjádřena pouze jedním termínem, to znamená stabilním enolovým tautomerem, to jest 3-hydroxy-3-cefem sloučeninou, přičemž toto vyjádření je používáno v celém popisu a v definici předmětu vynálezu.

Ve výše uvedeném textu a následujícím popisu je uvedena celá řada termínů a definic, přičemž pro názornou ilustraci budou uvedeny praktické příklady termínů pro jednotlivá alternativní provedení postupu přípravy podle vynálezu a jednotlivé termíny budou podrobně rozebrány v následujícím textu.

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

Termínem „thiadiazolyl“ v případě substituentu  $R^1$  může být 1,2,3-thiadiazolyl (to znamená 1,2,3-thiadiazol-4-yl nebo 1,2,3-thiadiazol-5-yl), dále 1,3,4-thiadiazolyl nebo 1,2,4-thiadiazolyl, ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je to 1,2,3-thiadiazolyl, a nejvýhodnější je provedení, ve kterém se použije 1,2,3-thiadiazol-4-yl.

„Alifatickým uhlovodíkovým zbytkem“, který byl uveden v případě alternativního

provedení u substituentu  $R^2$ , může být jed-  
nomocný substituent nasyceného nebo ne-  
nasyceného a přímého, rozvětveného nebo  
cyklického alifatického uhlovodíku, a kon-  
krétně je možno uvést, že touto skupinou  
může být skupina alkylová, alkenylová, al-  
kinylová, cykloalkylová a podobně, přičemž  
detailně jsou tyto termíny rozebrány v ná-  
sledujícím textu.

„Alkylem“ se míní v alternativních pro-  
vedeních podle vynálezu zbytek přímého  
nebo rozvětveného alkanu, který obsahuje  
1 až 12 atomů uhlíku, jako je například  
skupina methylová, ethylová, propylová, iso-  
propylová, butylová, isobutylová, terc.buty-  
lová, pentylová, neopentylová, hexylová,  
heptylová, oktylová, nonylová, decylová, un-  
decylová, dodecylová a podobné další sku-  
piny, přičemž ve výhodném provedení po-  
stupu podle vynálezu je touto skupinou niž-  
ší alkylová skupina a ještě výhodněji alky-  
lová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlí-  
ku.

Termínem „alkenyl“ se v alternativním  
provedení postupu podle vynálezu míní zby-  
tek přímého nebo rozvětveného alkenu, kte-  
rý obsahuje až 12 atomů uhlíku, ve výhod-  
ném provedení postupu podle vynálezu se  
používá nižší alkenyl, jako je například  
skupina vinylová, allylová, 1-propenylová,  
isopropenylová, butenylová, isobutenylová,  
pentyenylová, hexenylová a podobné jiné  
skupiny, a ještě výhodněji se používá alke-  
nylová skupina obsahující až 4 atomy uhlí-  
ku.

Termínem „alkinyl“ se míní zbytek pří-  
mého nebo rozvětveného alkinu, který ob-  
sahuje maximálně 12 atomů uhlíku, a ve  
výhodném provedení postupu podle vyná-  
lezu je to nižší alkinyl, jako například ethi-  
nyl, propargyl, 1-propinyl, 3-butinyl, 2-buti-  
nyl, 4-pentinyl, 3-pentinyl, 2-pentinyl, 1-pen-  
tinyl, 5-hexinyl a podobné jiné skupiny, přičemž  
ještě výhodněji se podle vynálezu po-  
užívá alkinylová skupina obsahující maxi-  
málně 4 atomy uhlíku.

Termínem „cykloalkyl“ se míní zbytek cy-  
kloalkanu, který obsahuje maximálně 8 ato-  
mů uhlíku, a ve výhodném provedení po-  
stupu podle vynálezu je touto skupinou niž-  
ší cykloalkylová skupina, jako například  
skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cy-  
klopentylová a cyklohexylová a ještě výhod-  
něji je to cyklohexylová skupina.

Výše uvedené alifatické uhlovodíkové  
zbytky mohou být substituovány halogeno-  
vým atomem nebo atomy, karboxyskupinou  
nebo esterifikovanou karboxyskupinou nebo  
skupinami. Vzhledem k výše uvedenému  
může být „alifatický uhlovodíkový zbytek  
substituovaný atomem halogenu nebo ato-  
my halogenu, karboxyskupinou nebo este-  
rifikovanou karboxyskupinou nebo skupi-  
nami“ rovněž v alternativním vyjádření uvá-  
děn jako „halogenem substituovaný alifa-  
tický uhlovodíkový zbytek“, „karboxyskupi-  
nou substituovaný alifatický uhlovodíkový

zbytek“ a „esterifikovanou karboxyskupinou  
substituovaný alifatický uhlovodíkový zby-  
tek“, přičemž těmito uvedenými skupinami  
mohou být konkrétně například skupina ha-  
logenalkylová, alkenylová, alkinylová a cy-  
kloalkylová, karboxyalkylová skupina, alke-  
nylová skupina, alkinylová skupina a cyklo-  
alkylová skupina, a dále esterifikovaná sku-  
pina karboxyalkylová, alkenylová, alkinylo-  
vá a cykloalkylová.

Jako vhodný příklad „halogenu“ je mož-  
no uvést chlor, brom, jod a fluor, jako vhod-  
ný příklad „esterifikované karboxyskupiny“  
je možno uvést alkoxykarbonylovou skupi-  
nu nebo podobně, a výhodným příkladem  
alkylové, alkenylové, alkinylové, cykloalky-  
lové a alkylové části výše uvedené alkoxy-  
karbonylové skupiny jsou odpovídající „niž-  
ší“ skupiny, jak již bylo uvedeno výše.

Jako výhodný příklad „halogenalkylové  
skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové sku-  
piny a cykloalkylové skupiny“ je možno u-  
vést skupinu chlormethylovou, brommethy-  
lovou, jodmethylovou, fluormethylovou, tri-  
chlormethylovou, trifluormethylovou, 2-  
-chllorethylovou, 1,2-dichlorethylovou, 2,2-  
2-trifluorethylovou, 3-chlorpropylovou, 4-  
-jodbutylovou, 5-fluorpentylovou, 6-bromhe-  
xylovou, 3-fluorallylovou, 3-chlorpropargylo-  
vou, 4-fluorcyklohexylovou nebo podobné  
další skupiny.

Jako výhodný příklad „karboxyalkylové  
skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové sku-  
piny a cykloalkylové skupiny“ je možno u-  
vést skupinu karboxymethylovou, 1-karbo-  
xyethylovou, 2-karboxyethylovou, 1-karboxy-  
propylovou, 3-karboxypropylovou, 4-karbo-  
xybutylovou, 5-karboxypentylovou, 6-karbo-  
xyhexylovou, 1-karboxyisopropylovou, 1-e-  
thyl-1-karboxyethylovou, 2-methyl-2-karbo-  
xypropylovou, 3-karboxyallylovou, 3-karbo-  
xypropargylovou, 4-karboxycyklohexylovou  
nebo podobné další skupiny.

Jako výhodný příklad „esterifikované kar-  
boxyalkylové skupiny, alkenylové skupiny,  
alkinylové skupiny a cykloalkylové skupi-  
ny“ je možno uvést nižší alkoxykarbonyl-  
(nižší)alkylovou skupinu (jako například  
skupinu methoxykarbonylmethylovou, etho-  
xykarbonylmethylovou, propoxykarbonylme-  
thylovou, terc.butoxykarbonylmethylovou, 2-  
-ethoxykarbonylethylovou, 2-ethoxykarbo-  
nylpropylovou, 4-ethoxykarbonylbutylovou,  
1-terc.butoxykarbonylisopropylovou, 1-terc.-  
butoxykarbonyl-1-methylpropylovou, 4-t-  
-butoxykarbonylbutylovou, 5-terc.butoxykar-  
bonylpentylovou, 6-butoxykarbonylhexylo-  
vou atd.), dále nižší alkoxykarbonyl(nižší)-  
alkenylovou skupinu (jako například 3-me-  
thoxykarbonylallylovou skupinu atd.), dále  
nižší alkoxykarbonyl(nižší)alkinylovou sku-  
pinu (jako je například 3-methoxykarbonyl-  
propargylová skupina atd.), nižší alkoxy-  
karbonyl(nižší)cykloalkylová skupina (jako  
je například 4-methoxykarbonylcyklohexy-  
lová skupina atd.) nebo podobné jiné další



skupiny, přičemž v nejvýhodnějším provedení postupu podle vynálezu je to nižší alkoxykarbonylmethylová skupina, která byla již jako příklad uvedena výše.

Termínem „nižší alkylová skupina“ v případě substituentů  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^7$  pro alternativní provedení postupu přípravy podle vynálezu, se míní taková skupina, která byla již jako příklad uvedena v souvislosti s termínem alifatický uhlovodíkový zbytek v případě substituentu  $R^2$  pro alternativní provedení, a ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je touto skupinou alkylová skupina obsahující maximálně 4 atomy uhlíku v molekule a nejvýhodněji je to methylová skupina.

Termínem „halogen“ v případě substituentu  $R^4$  se míní chlor, brom, jod nebo fluor, přičemž ve výhodném provedení podle vynálezu je tímto halogenem chlor nebo brom.

Termínem „acylová skupina“ v případě substituentu  $R^7$  pro alternativní provedení postupu podle vynálezu se míní nižší alkanoylová skupina (jako je například skupina formylová, acetylová, propionylová, butyrylová, isobutyrylová, isovalerylová, pivaloylová atd.), dále aroylová skupina (jako například benzoylová skupina atd.), nižší alkanosulfonylová skupina (jako je například skupina mesylová, ethansulfonylová, 1-methylethansulfonylová, propansulfonylová, butansulfonylová atd.), arensulfonylová skupina (jako je například skupina benzensulfonylová, tosylová atd.), nebo podobné další skupiny.

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

Výše uvedenou vhodnou acylovou skupinou v případě chránič skupiny v alternativním provedení postupu podle vynálezu může být substituovaná nebo nesubstituovaná nižší alkanoylová skupina, jako je například skupina formylová, acetylová, chloracetylová, trifluoracetylová atd., dále substituovaná nebo nesubstituovaná nižší alkoxykarbonylová skupina (jako je například skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, 1-cyklopropylethoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová, butoxykarbonylová, terc.butoxykarbonylová, pen-

tyloxykarbonylová, terc.pentyloxykarbonylová, hexyloxykarbonylová, trichlorethoxykarbonylová, 2-pyridylmethoxykarbonylová atd.), dále substituovaná nebo nesubstituovaná ar(nižší)alkoxykarbonylová skupina (jako je například skupina benzyloxykarbonylová, benzhydryloxykarbonylová, 4-nitrobenzyloxykarbonylová atd.), dále nižší cykloalkoxykarbonylová skupina (jako je například skupina cyklopentyloxykarbonylová, cyklohexyloxykarbonylová, sukcinyllová, ftaloylová nebo podobné další skupiny).

Dále je nutno uvést, že do chránicích skupin je možno zahrnout reakční produkt silanu, bóru, hliníku nebo sloučeniny fosforu. Jako vhodný příklad těchto uvedených sloučenin je možno uvést trimethylsilylchlorid, trimethoxysilylchlorid, chlorid boritý, butoxybordichlorid, chlorid hlinitý, diethoxyaluminiumchlorid, bromid fosforatý, fenylfosfordibromid nebo podobné jiné další sloučeniny.

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

Jako vhodné příklady esterových skupin je možno uvést:

- alkylesterovou skupinu, jako je například skupina methylesterová, ethylesterová, propylesterová, isopropylesterová, butylesterová, isobutylesterová, terc.butylesterová, pentylerová, terc.pentylerová, hexylesterová, heptylerová, oktylerová, 1-cyklopropylethylová atd.;

- alkenylesterovou skupinu, jako je například skupina vinylesterová, allylerová atd.;

- alkinylesterovou skupinu, jako je například skupina ethinylesterová, propinylesterová atd.;

- alkoxyalkylesterovou skupinu, jako je například skupina methoxymethylesterová, ethoxymethylesterová, isopropoxymethylesterová, 1-methoxyethylesterová, 1-ethoxyethylesterová atd.;

- alkylthioalkylesterovou skupinu, jako je například skupina methylthiomethylesterová, ethylthiomethylesterová, ethylthioethylesterová, isopropylthiomethylesterová atd.;

- halogenalkylesterovou skupinu, jako je například skupina 2-jodethylová, 2,2,2-trichlorethylesterová atd.;

- alkanoyloxyalkylesterovou skupinu, jako je například skupina acetoxymethylesterová, propionyloxymethylesterová, butyryloxymethylesterová, valeryloxymethylesterová,

vá, pivaloyloxymethylesterová, hexanoyloxy-methylesterová, 2-acetoxyethylesterová, 2-propionyloxyethylesterová, palmitoyloxy-methylesterová atd.;

— alkansulfonalkylesterovou skupinu, jako je například skupina mesylmethylesterová, 2-mexylethylesterová skupina atd.;

— substituovanou nebo nesubstituovanou aralkylesterovou skupinu, jako je například skupina benzylesterová, 4-methoxybenzylesterová, 4-nitrobenzylesterová, fenethyl-esterová, tritylesterová, benzhydrylesterová, bis(methoxyfenyl)methylesterová, 3,4-dimethoxybenzylesterová, 4-hydroxy-3,5-di-terc.-butylbenzylesterová atd.;

— substituovanou nebo nesubstituovanou arylesterovou skupinu, jako je například skupina fenylesterová, tolylesterová, terc.-butylfenylesterová, xylylesterová, mesitylesterová, kumenylesterová, salicylesterová, atd.;

— ester silylové sloučeniny, jako je například sloučenina trialkylsilylová, dialkylalkoxysilylová nebo trialkoxysilylová, například trialkylsilylesterová skupina (jako například skupina trimethylsilylesterová, triethylsilylesterová atd.), dále dialkylalkoxysilylesterová skupina, dimethylethoxysilylesterová skupina, diethylmethoxysilylesterová skupina atd., nebo trialkoxysilylesterová sloučenina (jako je například skupina trimethoxysilylesterová, triethoxysilylesterová atd.) nebo podobné jiné další skupiny.

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

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

Na druhé straně, co se týče fyziologic-

kých a farmakologických vlastností sloučenin podle vynálezu, je třeba poznamenat, že sloučeniny, které obsahují „chráněnou aminoskupinu“, je možno použít ke zlepšení takových vlastností, jako je rozpustnost, stabilita, absorpční schopnost, toxicita, částečně aktivních sloučenin podle vynálezu, které obsahují volnou aminoskupinu a/nebo karboxyskupinu.

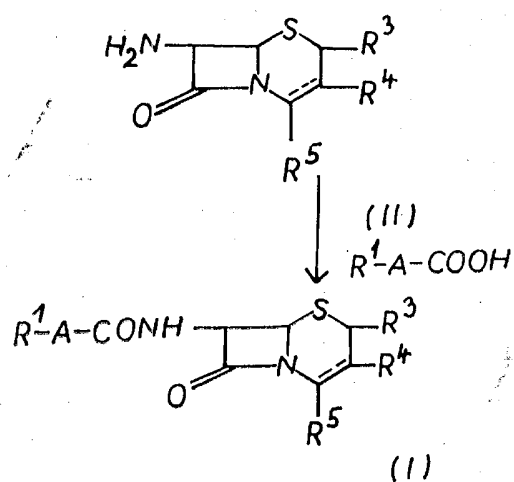
Vhodnou výše uvedenou farmaceuticky přijatelnou solí sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I' může být běžná netoxická sůl, přičemž do těchto látek je možno zahrnout soli s anorganickými bazickými sloučeninami nebo kyselinami, například je možno uvést kovovou sůl, jako je sůl alkalického kovu (například sodná sůl, draselná sůl atd.), a soli kovů alkalických zemin (jako je například vápenatá sůl, hořečnatá sůl atd.), dále amonná sůl, sůl anorganické kyseliny (jako je například chlorid, bromid, síran, fosforečnan, uhličitán, hydrogenuhličitán atd.), dále sůl s organickou bazickou sloučeninou nebo kyselinou, například aminová sůl, (jako je například sůl trimethylaminová, triethylaminová, pyridinová, prokainová, pikolinová, dicyklohexylaminová, N,N'-dibenzylethylendiaminová, N-methylglukaminová, diethanolaminová, triethanolaminová, tris(hydroxymethylamino)-methanová, fenethylbenzylaminová atd.), dále sůl s organickou karboxylovou kyselinou, nebo se sulfonovou kyselinou (jako je například acetát, maleát, mléčnan, vlnan, mesylát, benzensulfonát, tosylát atd.), dále sůl s bazickou nebo kyselou aminokyselinou (jako je například sůl argininová, sůl s kyselinou asparágovou, sůl s kyselinou glutamovou, sůl lysinová, serinová atd.), a podobné další soli.

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

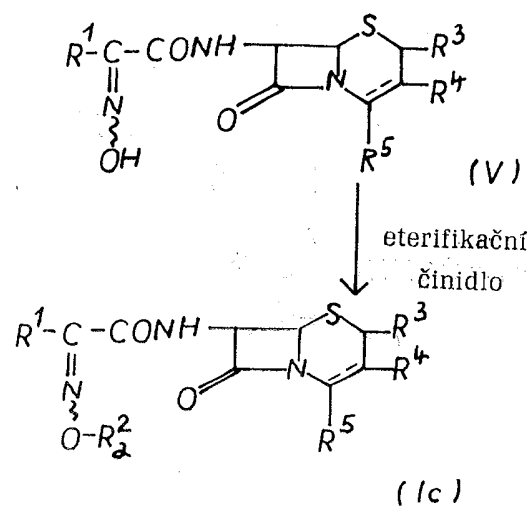
Postup přípravy sloučenin podle vynále-

zu obecného vzorce (I) a alternativní provedení mohou být znázorněny následujícími schémata:

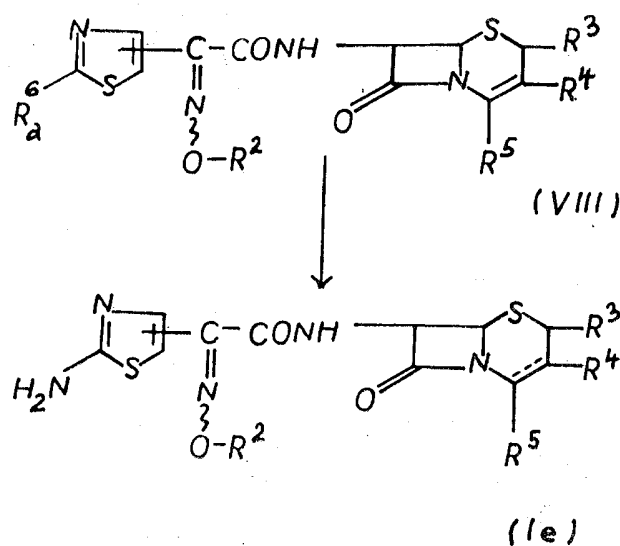
Postup A: N-acylace



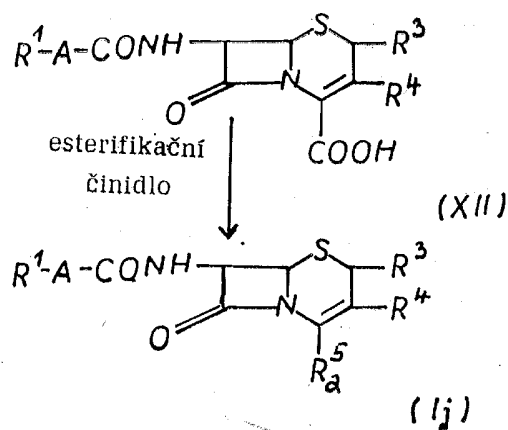
Postup B: éterifikace



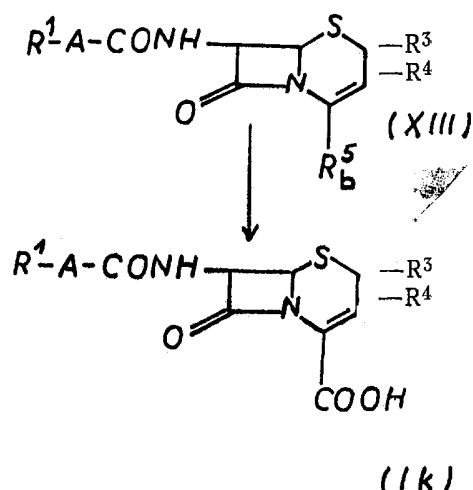
Postup C: eliminace chránící skupiny aminoskupiny



Postup D: esterifikace



## Postup E: tvorba karboxysloučeniny



příčemž ve výše uvedených schématech znamená:

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

$R_b^4$  je atom halogenu,

$R_a^5$  je esterifikovaná karboxyskupina,

$R_b^5$  je funkčně modifikovaná karboxyskupina,

$R_a^6$  je chráněná aminoskupina,

$R_a^7$  je acylová skupina,

$R^1$ ,  $R_a^1$ ,  $R_b^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R_a^4$ ,  $R^5$  a  $A$  mají již shora uvedený význam.

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

## Postup A: N-acylace

Podle tohoto provedení je možno sloučeninu obecného vzorce I a její sůl připravit reakcí 7-amino-3-cefam (nebo cefam) sloučeniny obecného vzorce II, jejího reaktivního derivátu na aminoskupině nebo solí této sloučeniny s karboxylovou kyselinou obecného vzorce III, s jejím reaktivním derivátem na karboxyskupině nebo solí této sloučeniny, přičemž uvedená reakce se provede běžným způsobem, tak zvanou amidační reakcí, která je běžně známa v chemii  $\beta$ -laktamových sloučenin.

Výchozími sloučeninami obecného vzorce III jsou jak známé sloučeniny, tak i sloučeniny nové, přičemž nové sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit postupem, který bude ještě v dalším textu podrobně uveden.

Vhodným reaktivním derivátem sloučeniny obecného vzorce II na aminoskupině může být běžný reaktivní derivát, který je běžně používán při různých druzích amidačních reakcí, jako je například isokyanatanový derivát, isothiokyanatanový derivát, dále derivát připravený reakcí sloučeniny

obecného vzorce II se silylovou sloučeninou (to znamená například trimethylsilylacetamidem, bis/trimethylsilyl/acetamidem atd.), s aldehydickou sloučeninou (jako je například acetaldehyd, isopentaldehyd, benzaldehyd, salicylaldehyd, fenylacetaldehyd, p-nitrobenzaldehyd, m-chlorbenzaldehyd, p-chlorbenzaldehyd, hydroxynafthaldehyd, furfural, thiofenkarbaldehyd atd.), nebo odpovídající hydráty, acetal, hemiacetal nebo enoláty těchto uvedených sloučenin, s ketonovou sloučeninou (jako je například aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, acetylaceton, ethylacetoacetát atd., nebo odpovídající ketal, hemiketal, nebo enolát těchto sloučenin), se sloučeninou fosforu (jako je například oxichlorid fosforečný, chlorid fosforitý atd.) nebo se sloučeninou síry (jako je například thionylchlorid atd.) anebo s podobnou jinou sloučeninou.

Vhodnou solí sloučeniny obecného vzorce II může být sůl, která je jako příklad uvedena u sloučeniny obecného vzorce I.

Vhodným reaktivním derivátem na karboxyskupině sloučeniny obecného vzorce III může být například halogenid kyseliny, anhydrid kyseliny, aktivovaný amid, aktivní ester a podobné další sloučeniny, přičemž ve výhodném provedení podle vynálezu se používá halogenid kyseliny, jako je například chlorid kyseliny, bromid kyseliny, dále to může být smíšený anhydrid odvozený od kyselin jako jsou například substituovaná kyselina fosforečná (například kyselina dialkylfosforečná, fenylfosforečná, difenylfosforečná, dibenzylfosforečná, halogenovaná kyselina fosforečná atd.), dále kyselina dialkylfosforečná, siřičitá, sírová, thiosírová, alkyluhličitá, alifatická karboxylová (jako je například kyselina pivalová, valerová, isopentanová, 2-ethylmásečná, trichloroctová atd.), dále aromatické karboxylové kyseliny (jako je například kyselina benzoová atd.), dále to může být symetrický anhydrid kyselin, aktivní amid kyseliny s imidazolem, 4-substituovaný imidazol, dimethylpyrazol, triazol nebo tetrazol, dále to může být aktivní ester [jako je například kyanomethylester, methoxymethylester, dimethylaminomethylester, vinylester, propargylester, p-nitrofenylester, 2,4-dinitrofenylester, trichlorfenylester, pentachlorfenylester, methylfenylester, fenylazofenylester, fenylthioester, p-nitrofenylthioester, p-kresylthioester, karboxymethylthioester, pyranylester, pyridylester, piperidylester, 8-chinolythioester, ester s N-hydroxysloučeninou, jako je například N,N-dimethylhydroxylamin, 1-hydroxy-2-(1H)-pyridon-, N-hydroxysukcinimid, N-hydroxyftalimid, 1-hydroxybenzotriazol, 1-hydroxy-6-chlorbenzotriazol atd.] a podobné další sloučeniny.

Vhodný reaktivní derivát sloučenin o obecném vzorci II a III je možno konkrétně vybrat z výše uvedených sloučenin podle druhu sloučeniny obecného vzorce II a III,

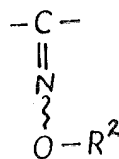
kteřá je prakticky použita, a podle reakčních podmínek.

Vhodnou solí sloučeniny obecného vzorce III může být sůl s anorganickou bazickou sloučeninou, jako je například sůl alkalického kovu (jako například sůl sodná, draselná atd.), a sůl kovu alkalické zeminy (jako je například sůl vápenatá, hořečnatá atd.), dále sůl s organickou bazickou sloučeninou, jako například terciární amin (jako je například sůl trimethylaminová, triethylaminová, N,N-dimethylanilinová, pyridinová atd.), dále sůl s anorganickou kyselinou (jako je například kyselina chlorovodíková, bromovodíková atd.) a podobné jiné další sloučeniny.

Výše uvedená reakce podle vynálezu se obvykle provádí v běžném rozpouštědle, jako je například voda, aceton, dioxan, acetonitril, chloroform, benzen, methylenchlorid, ethylenchlorid, tetrahydrofuran, ethylester kyseliny octové, N,N-dimethylformamid, pyridin nebo jakékoli jiné další rozpouštědlo, které nepůsobí nepříznivě na průběh reakce, nebo popřípadě směs uvedených rozpouštědel.

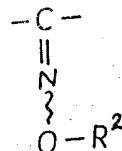
V případě, kdy se použije acylační činidlo obecného vzorce III v uvedené reakci ve formě volné kyseliny nebo soli, potom se reakce ve výhodném provedení provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, jako je například karbodiimidová sloučenina [například N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, N-cyklohexyl-N-morfolinoethylkarbodiimid, N-cyklohexyl-N'-(4-diethylaminocyklohexyl)karbodiimid, N,N'-diethylkarbodiimid, N,N'-diisopropylkarbodiimid, N-ethyl-N-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid atd.], dále v přítomnosti bisimidazolidové sloučeniny [jako je například N,N-karbonylbis(2-methylimidazol) atd.], dále v přítomnosti iminové sloučeniny (jako je například pentamethylenketen-N-cyklohexylimin, difenylketen-N-cyklohexylimin atd.), dále v přítomnosti olefinického nebo acetylenického éteru (jako je například ethoxyacetylen,  $\beta$ -chlorvinylethyléter, atd.), dále v přítomnosti 1-(4-chlorbenzensulfonyloxy)-6-chlor-1H-benzotriazolu, N-ethylbenzisoxazoliové soli, N-ethyl-5-fenylisoxazolium-3-sulfonátu, sloučeniny fosforu (jako je například polyfosforečná kyselina, trialkylfosforitan, ethylpolyfosforečnan, isopropylpolyfosforečnan, oxichlorid fosforečný, chlorid fosforitý, diethylchlorfosforitan, orthofenylchlorfosforitan atd.), dále v přítomnosti thionylchloridu, oxalylchloridu, Vilsmeierova reakčního činidla, které se připraví reakcí dimethylformamidu s thionylchloridem, dále je to oxychlorid fosforečný, fosgen nebo podobné další sloučeniny.

Co se týče geometrie sloučenin podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I, ve kterém znamená substituent A skupinu obecného vzorce



(kteřá je zde označována jako „oximinová sloučenina“ obecného vzorce I), která se připraví postupem podle vynálezu, je nutno poznamenat, že zde existuje stereoselektivita mezi syn a anti isomery, jak bude uvedeno v následujícím textu.

V případě, kdy se reakce podle vynálezu provádí se sloučeninou obecného vzorce II nebo s jejím reaktivním derivátem na aminoskupině nebo se solí této sloučeniny a se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém znamená substituent A skupinu obecného vzorce:



(kteřá je zde označována jako „oximinové acylační činidlo obecného vzorce III) v přítomnosti kondenzačního činidla, jako je například chlorid fosforečný, thionylchlorid atd., potom se při výše uvedené reakci převážně tvoří jako hlavní produkt anti isomer oximinové sloučeniny obecného vzorce I, přičemž odpovídající syn isomer této uvedené sloučeniny se z reakčního produktu izoluje jenom velmi těžko, i přesto, že byl použit syn isomer oximinového acylačního činidla obecného vzorce III. Je zřejmé, že tendence k uvedené isomerizaci při reakci provedené výše uvedeným způsobem nastane proto, že méně stabilní syn isomer jeví snahu isomerovat částečně nebo úplně na odpovídající více stabilní anti isomer v průběhu výše uvedené reakce, například v průběhu tak zvané aktivační fáze oximinového acylačního činidla obecného vzorce III, přičemž výsledkem je to, že se z reakčního produktu izoluje stabilnější isomer, to znamená anti isomer oximinové sloučeniny obecného vzorce I, jako konečný produkt.

Vzhledem k výše uvedenému a vzhledem ke snaze získat syn isomer oximinové sloučeniny obecného vzorce I selektivním způsobem a ve vysokém výtěžku, používá se ve výhodném provedení postupu podle vynálezu syn isomer oximinového acylačního činidla obecného vzorce III, a reakce se provádí za předem stanovených podmínek. Znamená to, že syn isomer oximinové sloučeniny obecného vzorce I je možno podle vyná-

lezu získat selektivním způsobem a ve vysokém výtěžku reakcí sloučeniny obecného vzorce II se syn isomerem oximinového acylačního činidla III, například v přítomnosti Vilsmeierova reakčního činidla, jak již bylo uvedeno výše, a za přibližně neutrálních podmínek.

Předmětnou sloučeninu obecného vzorce I a sůl této sloučeniny je možno použít jako antimikrobiálního činidla, přičemž část těchto sloučenin je možno rovněž použít jako výchozího materiálu v následujících fázích postupu.

#### Postup B: éterifikace

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

Výchozí sloučenina obecného vzorce V odpovídá sloučenině obecného vzorce I, ve které znamená A n-hydroxyiminomethylovou skupinu, přičemž tato sloučenina může být připravena výše uvedeným postupem, který je označen jako fáze A a B, a rovněž je možno tuto sloučeninu připravit postupem, který bude v dalším označen jako fáze D.

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

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

V případě, kdy se použije jiných dalších éterifikačních činidel, provádí se výše uvedená reakce obvykle v přítomnosti rozpouštědla, jako je například voda, aceton, ethanol, diethyléter, dimethylformamid nebo jiné další rozpouštědlo, které neovlivňuje nepříznivým způsobem výše uvedenou reakci, při teplotách pohybujících se od teploty

chlazení do teploty zahřívání, a ve vhodném provedení postupu podle vynálezu v přítomnosti bazické sloučeniny, jako je například anorganická nebo organická bazická sloučenina, přičemž vhodné příklady těchto sloučenin byly již uvedeny a budou uvedeny pro bazickou hydrolýzu pro postup označený C, uvedený dále.

Některé z uvedených sloučenin obecného vzorce Ic a ze solí těchto sloučenin je možno použít jako antimikrobiální činidla, viz dále.

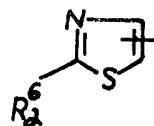
Výše uvedený postup je alternativním postupem pro přípravu sloučeniny obecného vzorce Ic, ve kterém  $R^1$  znamená halogenacetyllovou skupinu, a rovněž je tento postup zvláště výhodný a vhodný pro přípravu sloučeniny obecného vzorce Ic, ve kterém znamená substituent  $R^1$  halogenacetyllovou skupinu a substituent  $R_a^2$  představuje substituovanou nebo nesubstituovanou nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu nebo nižší alkinylovou skupinu, přičemž nejvýhodnější je nižší alkylová skupina.

#### Postup C

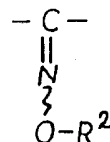
##### Eliminace chránicí skupiny aminoskupiny

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

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



ve kterém znamená  $R_a^6$  chráněnou aminoskupinu, a A je skupina obecného vzorce:



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

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

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

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

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

Hydrolýza, při které se používá bazické sloučeniny, může být použita k eliminaci chránicí skupiny, jako je například acylová skupina, a ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je to například halogenalkanoylová skupina (například trifluoracetylová skupina atd.) a podobné jiné další skupiny. Jako příklad vhodné bazické sloučeniny může být uvedena například anorganická bazická sloučenina, jako je na-

příklad hydroxid alkalického kovu (například hydroxid sodný, hydroxid draselný atd.), hydroxid kovu alkalických zemin (jako je například hydroxid hořečnatý, hydroxid vápenatý atd.), uhličitán alkalického kovu (jako je například uhličitán sodný, uhličitán draselný atd.), uhličitán kovu alkalické zeminy (jako je například uhličitán hořečnatý, uhličitán vápenatý atd.), hydrogenuhličitán alkalického kovu (jako je například hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný atd.), fosforečnan kovů alkalických zemin (jako je například fosforečnan hořečnatý, fosforečnan vápenatý atd.), fosforečnan alkalického kovu v podobě hydrogenfosforečnanu (jako je například hydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan draselný atd.), nebo podobné jiné další sloučeniny, a organické bazické sloučeniny, jako je například acetát alkalického kovu (jako je například acetát sodný, acetát draselný atd.), dále trialkylamin (jako je například trimethylamid, triethylamin atd.), pikolin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]-5-nonen, 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan, 1,5-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen, aniontovýměnná pryskyřice nebo podobné jiné další sloučeniny. Hydrolýza prováděná s bazickou sloučeninou je často prováděna ve vodě nebo v běžném organickém rozpouštědle nebo ve směsi těchto látek.

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

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

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

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

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

Co se týče tohoto kroku, je zřejmé, že cílem této fáze je připravit všeobecně aktivnější sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém znamená  $R_a^1$  aminothiazolylovou skupinu, přičemž se při tomto postupu eliminuje chránič skupina z chráněné aminoskupiny sloučeniny obecného vzorce VIII, která se připraví postupy uvedenými již výše a současně postupy, které budou ještě dále uvedeny.

#### Postup D: esterifikace

Podle tohoto provedení se připraví esterová sloučenina obecného vzorce I<sub>1</sub> a její sůl, přičemž se zlepší chemické, fyziologické a/nebo farmaceutické vlastnosti odpovídající sloučeniny obecného vzorce XII s volnou karboxyskupinou, která odpovídá 3-cefemové sloučenině obecného vzorce I, ve kterém představuje substituent  $R^5$  karboxyskupinu nebo její soli.

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

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

Výše uvedeným esterifikačním činidlem může být například hydroxysloučenina a její reakční ekvivalent.

Jako vhodný příklad hydroxysloučeniny je možno uvést substituovaný nebo nesubstituovaný alkohol, jako je například alkanol, aralkanol, arenol nebo podobné jiné další sloučeniny, zvláště je možno uvést substituovaný alkohol,

— jako je například alkanoyloxy-nižší-alkanol (jako například acetoxymethanol, propionyloxymethanol,

butyryloxymethanol, pentanoyloxymethanol, hexanoyloxymethanol, acetoxymethanol, propionyloxyethanol, butyryloxyethanol, pentanoyloxyethanol, hexanoyloxyethanol, acetoxypropanol, propionyloxypropanol, hexanoyloxypropanol, hexanoyloxyhexanol, palmitoyloxymethanol atd.),

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

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

— substituovaný ar(nižší)alkanol (jako je například

4-nitrobenzylalkohol,

4-chlorbenzylalkohol,

4-methoxybenzylalkohol,

3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxybenzylalkohol,

bis(methoxyfenyl)methanol atd.),

— substituovaný arenol (jako je například 4-methoxyfenol atd.),

odpovídající nesubstituované alkoholy nebo podobné jiné další sloučeniny.

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

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

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

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

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

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

Výše uvedená reakce se ve výhodném provedení postupu podle vynálezu provádí v přítomnosti anorganické nebo organické bazické sloučeniny, přičemž příklad těchto



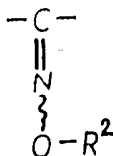
sloučenin byl uveden v souvislosti s postupem, který je označen jako postup C.

V případě přípravy substituované nebo nesubstituované arylesterové sloučeniny obecného vzorce I<sub>1</sub>, a zvláště v případě přípravy substituované nebo nesubstituované fenylesterové sloučeniny, se tato reakce provádí reakcí

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

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

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



ve které znamená R<sup>2</sup> alifatický uhlovodíkový zbytek substituovaný karboxyskupinou,

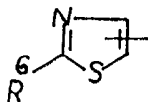
se použije jako výchozí sloučenina v této uvedené reakci, potom je možno uvedenou karboxyskupinu rovněž esterifikovat v závislosti na reakčním činidle a reakčních podmínkách, a rovněž toto provedení spadá do rozsahu vynálezu.

Dále je nutno uvést, že v případě, kdy je připravována 2-cefemová sloučenina odpovídající sloučenině obecného vzorce I<sub>1</sub>, potom uvedená 2-cefemová sloučenina může být převedena na 3-cefemovou sloučeninu obecného vzorce I<sub>1</sub> oxidací a potom redukcí výsledné S-oxidové sloučeniny běžným způsobem. Toto provedení rovněž náleží do rozsahu vynálezu.

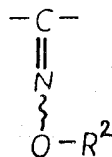
#### Postup E: tvorba karboxysloučeniny

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

ve kterém znamená R<sup>1</sup> thidiazolylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém substituent R<sup>6</sup> byl definován již výše, a A je skupina obecného vzorce



ve kterém substituent R<sup>2</sup> byl definován již výše, která všeobecně projevuje větší antimikrobiální aktivitu ve srovnání s odpovídající funkčně modifikovanou karboxysloučeninou obecného vzorce XIII.

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

Výše uvedený postup se provede převedením funkčně modifikované karboxyskupiny ve výchozí sloučenině obecného vzorce XIII na volnou karboxyskupinu, přičemž ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je touto funkčně modifikovanou karboxyskupinou v případě substituentu R<sup>6</sup> ve sloučenině XIII esterifikovaná karboxyskupina, která byla jako příklad uvedena v souvislosti se substituentem R<sup>5</sup> u sloučeniny obecného vzorce I.

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

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

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

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

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

Tato uvedená esteráza se běžně vyskytuje například v různých druzích mikroorganismů, přičemž může být velmi snadno izolována.

vána ze vzorku půdy a jiných zdrojů a z ostatních zdrojů běžnými prostředky, a rovněž může být izolována z uložených kultur, které jsou uloženy v dispozici neomezenému okruhu osob ve sbírkách mikroorganismů, jako jsou například:

ATCC (American Type Culture Collection, Maryland, USA),  
IAM (Institute of Applied Microbiology, University of Tokyo, Japonsko),  
IFO (Institute for Fermentation, Osaka, Japonsko),  
IID (The Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo, Tokio, Japonsko),  
CBS (Centraalbureau voor Schimmelcultures, Bearn, Holandsko),  
FERM (Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Chiba, Japonsko), a  
NRRL (Northern Utilization Research and Development Division, U. S. Department of Agriculture, Illinois, USA)  
a podobně.

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

Jako příklad výše uvedených mikroorganismů je možno uvést:

*Bacillus subtilis* IAM-1069, IAM-1107, IAM-1214,  
*Bacillus sphaericus* IAM-1286,  
*Corynebacterium equi* IAM-1308,  
*Micrococcus varians* IAM-1314,  
*Flavobacterium rigeus* IAM-1238,  
*Salmonella typhimurium* IAM-1406,  
*Staphylococcus epidermidis* IAM-1296,  
*Microbacterium flavum* IAM-1642,  
*Alcaligenes faecalis* ATCC-8750,  
*Arthrobacter simplex* ATCC-6946,  
*Azotobacter vinelandii* IAM-1078,  
*Escherichia coli* IAM-1101,  
*Rhizobium japonicum* IAM-0001,  
*Vibrio metchnikovii* IAM-1039,  
*Brevibacterium helvolum* IAM-1637,  
*Protaminobacter albobiflavum* IAM-1040,  
*Comamonas terrigena* IFO-12 685,  
*Sarcina lutea* IAM-1099,  
*Pseudomonas schuylkilliensis* IAM-1055,  
*Xanthomonas trifolii* ATCC-12 287

a podobně.

Při provádění enzymatické hydrolýzy může být výše uvedená esteráza výhodně použita ve formě kultivačního prostředí, které se získá kultivací mikroorganismů, jež mají esterázovou aktivitu, jakýmkoliv vhodným způsobem, nebo ve formě zpracované biomasy.

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

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

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

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

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

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

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

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

4. enzymový roztok: získaný čištěním ne-

bo částečným čištěním uvedeného bezbuněčného extraktu běžným způsobem.

V případě, kdy je aktivita soustředěna hlavně vně buněk, mohou být použity následující přípravky jako zpracované biomasy:

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

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

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

Výhodná hodnota pH reakční směsi, koncentrace substrátů, reakční doba a reakční teplota se mohou měnit s charakteristikami kultivačního média nebo s charakteristikami jeho zpracované biomasy, které se v daném případě použijí, nebo s charakteristikami a vlastnostmi sloučeniny obecného vzorce XIII, která se v daném případě použije. Přesto je možno uvést, že se ve výhodném provedení postupu podle vynálezu používají následující výhodné reakční podmínky: hodnota pH se pohybuje v rozmezí od 6 do 8, teplota v rozmezí od 20 do 50 °C, a ještě výhodněji v rozmezí od 25 do 35 °C, a reakční doba se pohybuje od 1 do 100 hodin. Koncentrace výchozí sloučeniny obecného vzorce XIII, která se v daném případě použije jako substrát v reakční směsi, se může pohybovat v rozmezí od 0,1 do 100 miligramů na mililitr, a ve výhodném provedení se toto množství pohybuje v rozmezí od 1 do 20 miligramů na mililitr.

Provedení redukce v případě postupu podle vynálezu může být uskutečněno podobným způsobem, jako je uvedeno ve výše uvedeném postupu C.

Postup podle vynálezu zahrnuje ve svém rozsahu také ty případy, kdy je chránicí skupina v chráněné aminoskupině v případě substituentu R<sup>6</sup>, který je substituentem na thiazolylové skupině v případě substituentu R<sup>1</sup>, eliminována a/nebo esterifikována karboxyskupina, která je případným substituentem v uhlovodíkovém alifatickém

zbytku v případě substituentu R<sup>2</sup> vztahujícím se ke skupině A, je převedena na volnou karboxyskupinu v průběhu provádění reakce nebo po provedení této reakce.

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

V případech, kdy předmětná sloučenina podle vynálezu obecného vzorce I obsahuje volnou karboxyskupinu v případě substituentu R<sup>5</sup> a/nebo volnou aminoskupinu v případě substituentu R<sup>6</sup>, může být převedena na farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny běžným způsobem.

Mezi uvedenými předmětnými sloučeninami obecného vzorce I je možno poukázat zvláště na sloučeninu obecného vzorce I', její farmaceuticky přijatelnou sůl a bioprekursor této sloučeniny, které projevují vysokou antimikrobiální aktivitu v souvislosti s inhibováním růstu různých druhů patogenních mikroorganismů včetně grampozitivních a gramnegativních bakterií, přičemž je možno těchto sloučenin výhodně použít jako antimikrobiálních prostředků.

Dále je nutno uvést, že sloučeniny obecného vzorce I' a soli těchto sloučenin jsou nové a výhodné přechodné produkty pro přípravu aktivních sloučenin obecného vzorce I', farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin nebo bioprekursorů těchto sloučenin.

Podle výše uvedených postupů je možno konkrétně připravit následující sloučeniny:

- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2,3-dimethyl-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (anti isomer),
- 7-[2-(1,2,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-toxyloxy-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyimino-

- acetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isobutyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxykarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-karboxymethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (anti isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-oktyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu,
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2,3,3-trifluor-2-propenyloxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-lauroyloxymethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu, (syn isomer),
- 7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-chlor-

- 3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylovou kyselinu (syn isomer),

dále odpovídající funkčně modifikované deriváty, jako jsou následující sloučeniny:

- hexanoyloxymethyl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer),
- pivaloyloxymethyl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer),
- 4-nitrobenzyl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer),
- 4-nitrobenzyl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer),
- 4-nitrobenzyl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer),
- 4-nitrobenzyl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-propoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer),
- 4-nitrobenzyl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer),

a dále odpovídající soli těchto sloučenin, jako jsou například:

- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát vápenatý (syn isomer),
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát hořečnatý (syn isomer),
- argininová sůl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (syn isomer),
- lysinová sůl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (syn isomer),
- hydrochlorid kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (syn isomer).

Použitelnost sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I' a jejich aktivita budou ukázány na následujících testech a výsledcích, prováděných s několika reprezentativními sloučeninami obecného vzorce I'.

## 1. Antibakteriální aktivita in vitro

## (1) Testovací metoda

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

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

## (2) Testované sloučeniny

Č.  
Č.

- 1... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina  
(syn isomer),
- 2... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina  
(syn isomer),
- 3... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina  
(syn isomer),
- 4... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová kyselina  
(syn isomer),
- 5... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-

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

- 6... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina  
(syn isomer),
- 7... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina  
(syn isomer),
- 8... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina  
(syn isomer),
- 9... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina  
(syn isomer),
- 10... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina  
(syn isomer),
- 11... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina  
(syn isomer),
- 12... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina  
(syn isomer),
- 13... 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina  
(syn isomer).

(3) Výsledky testu:

Testované druhy

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

Sloučenina č.

7

6

5

4

3

2

1

Staphylococcus aureus 209P

IC-1

Escherichia coli NIHJ IC-2

Proteus vulgaris IAM-1025

Klebsiella pneumoniae 20

Proteus mirabilis 18

Pseudomonas aeruginosa

NCTC-10490

Serratia marcescens 35

Testované druhy

Sloučenina č.

8

9

10

11

12

13

Staphylococcus aureus 209P

IC-1

Escherichia coli NIHJ IC-2

Proteus vulgaris IAM-1025

Klebsiella pneumoniae 20

Proteus mirabilis 18

Pseudomonas aeruginosa

NCTC-10490

Serratia marcescens 35

217959

## 2. Ochranný účinek vůči pokusné infekci u myši

### (1) Testovací metoda

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

### (3) Výsledky testu

| Testované bakterie     | Aplikované buňky/myš | ED <sub>50</sub> [s. c.] (mg/kg) |                      | MIC (μg/ml)                               |                                  |              |
|------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|--------------|
|                        |                      | Testované sloučeniny 1           | kontrolní            | Množství inokula                          | Testované sloučeniny 1 kontrolní |              |
| Escherichia coli 54    | 1,1×10 <sup>7</sup>  | 0,95                             | 2,8                  | 10 <sup>0</sup> +1<br>10 <sup>-2</sup> +2 | 0,78<br>0,05                     | 3,13<br>0,1  |
| Klebsiella pneumoniae  | 8×10 <sup>6</sup>    | 0,98                             | 0,995                | 10 <sup>0</sup><br>10 <sup>-2</sup>       | 0,39<br>≤0,025                   | 3,13<br>0,05 |
| Proteus rettgeri 24    | 9,9×10 <sup>6</sup>  | 0,39                             | 1,171                | 10 <sup>0</sup><br>10 <sup>-2</sup>       | 1,56<br>≤0,025                   | 50<br>0,1    |
| Serratia marcescens 58 | 1,2×10 <sup>7</sup>  | 3,562 <sup>+3</sup>              | 31,427 <sup>+3</sup> | 10 <sup>0</sup><br>10 <sup>-2</sup>       | 25<br>0,39                       | 50<br>1,56   |

+1: kultura pěstovaná přes noc,

+2: 100násobně zředěná kultura pěstovaná přes noc,

+3: ošetření dvěma oddělenými dávkami po 1 hodině a po 3 hodinách po infekci.

## 3. Akutní toxicita

### (1) Testovací metoda

Deset sameček a deset samic krys, ve stáří 6 týdnů (druh JCL-SD), bylo soustře- děno do skupiny. Testované sloučeniny by-

### (3) Výsledky testu

| Testovaná zvířata | pohlaví   | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |          |
|-------------------|-----------|--------------------------|----------|
|                   |           | s. c.                    | i. v.    |
| krysy             | samečkové | >8000                    | asi 8000 |
|                   | samičky   | >8000                    | >8000    |

ným myším v různých dávkách jednu ho- dinu po oddělení buněk. Hodnoty ED<sub>50</sub> byly zjišťovány na základě počtu myši, které pře- žily, pro každou dávku po čtyřech dnech pozorování.

### (2) Testované sloučeniny

Č.

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

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

ly rozpuštěny v destilované vodě a potom byly podány subkutánně a intravenózně u- vedeným jedincům. Uvedená zvířata byla pozorována po dobu 7 dní po dávkování. Hodnoty LD<sub>50</sub> byly zjišťovány na základě počtu zemřelých zvířat Litchfield-Wilcoxo- novou metodou.

### (2) Testované sloučeniny

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxy- iminoacetamido]-3-cefem-4-karboxy- lová kyselina (syn isomer).

## 4. Absorpční schopnost

## (1) Testovací metoda

Testované sloučeniny byly podány orálně skupině 5 krys (druhu JCL-SD, ve stáří 6 týdnů, samečkové), které byly předtím udržovány v postu. Asi po 0 až 6 hodinách a po 6 až 24 hodinách byly těmto zvířatům odebrány vzorky žluče a moče. Koncentrace těchto testovaných sloučenin byla ve vzorcích stanovena biozkuškou (disková metoda), přičemž bylo jako testovacích organismů použito *Batillus subtilis* ATCC-6633, a potom bylo stanoveno zužitkování ve vzorcích žluče a moče.

## (2) Testované sloučeniny

7-[2-(2-amino-4-thiazol)-2-n-pentyloxy-iminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer).

## (3) Výsledky testu

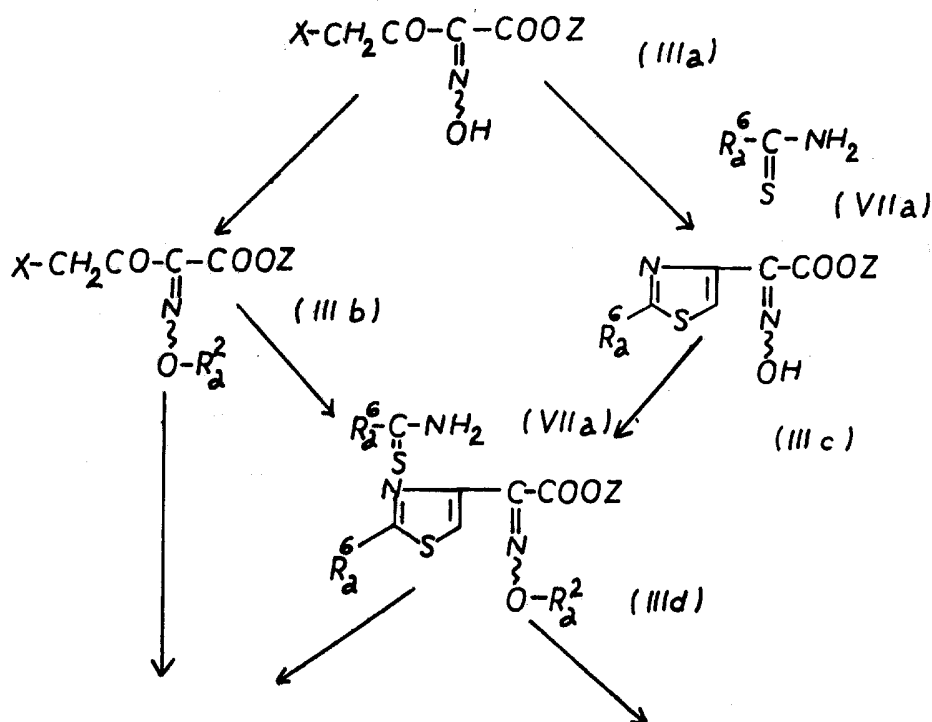
Celková zužitkovatelnost v moči a ve žluči po 24 hodinách byla 22,8 %.

V případě profylaktického a/nebo terapeutického podávání aktivních sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I' je třeba poznamenat, že je možno podávat je ve formě běžných farmaceutických přípravků, které obsahují uvedené sloučeniny jako ú-

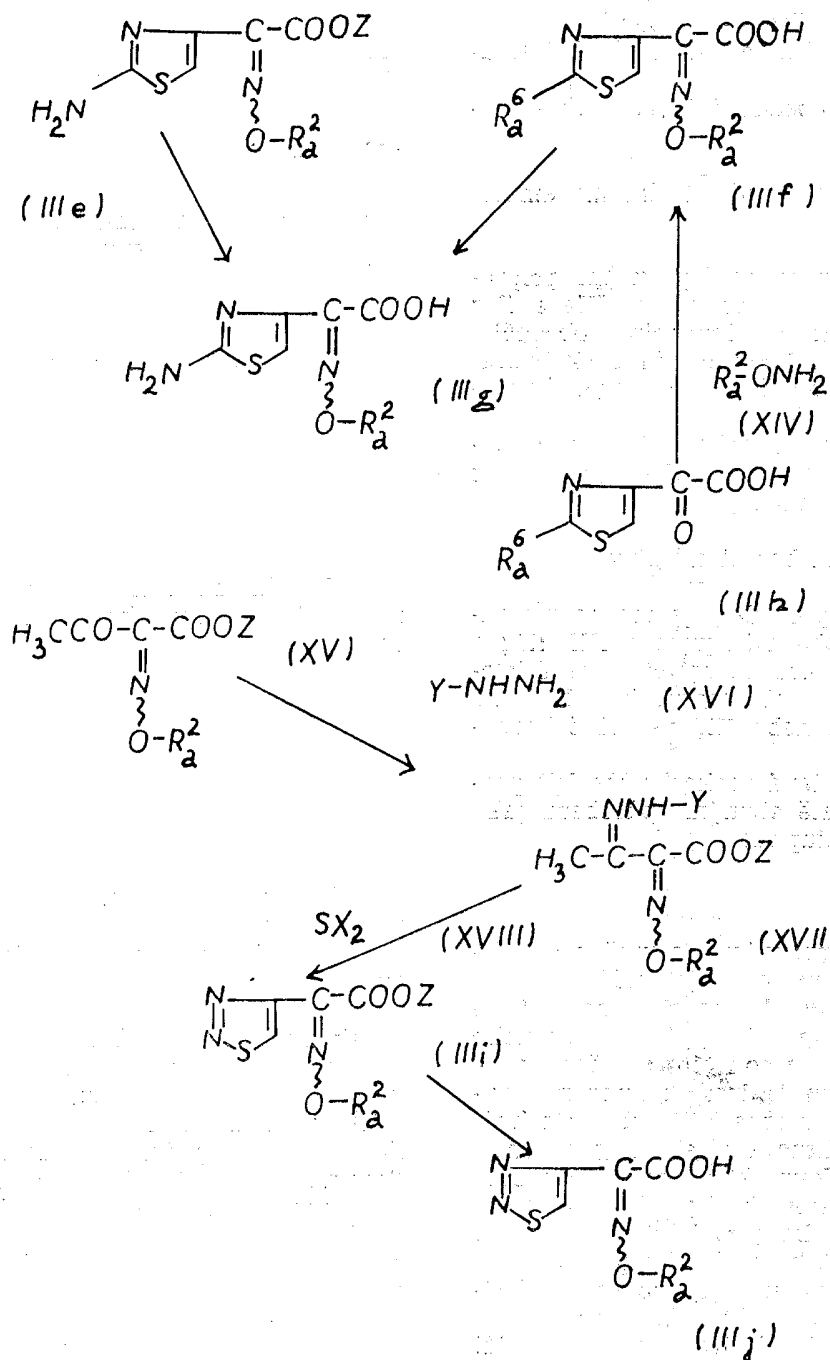
činnou složku, dále ve směsi s farmaceuticky přijatelnými nosičovými látkami, jako jsou například organické nebo anorganické pevné nebo kapalné látky, které jsou vhodné pro orální, parenterální nebo externální podávání. Farmaceutické přípravky mohou být v pevné formě, jako jsou například kapsle, tablety, dražé, masti nebo čípky, nebo v kapalné formě, jako jsou například roztoky, suspenze nebo emulze. V případě, kdy to je nezbytné, je možno do výše uvedených přípravků přidat různá přídavná, stabilizační, smáčecí nebo emulgační činidla, dále tlumící prostředky a další všeobecně známé přídavné prostředky.

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

Výchozí sloučenina obecného vzorce III může být připravena následujícím způsobem:







přičemž ve výše uvedených postupech znamená:

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

$R_a^6$  je chráněná aminoskupina,

X je atom halogenu,

Y je nižší alkoxykarbonylová skupina, a

Z je nižší alkylová skupina.

Každá z výše uvedených fází bude blíže vysvětlena v následujícím.

#### Fáze 1: Éterifikace

Podle tohoto provedení může být sloučenina obecného vzorce IIIb a III d připravena reakcí sloučeniny obecného vzorce IIIa nebo IIIc s éterifikačním činidlem.

Tato výše uvedená reakce může být provedena v podstatě stejným způsobem, jako je uvedeno v postupu B.

#### Fáze 2: Tvorba thiazolového kruhu

Podle tohoto provedení je možno slouče-

niny obecného vzorce IIIc a IIId připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce IIIa nebo IIIb s thiomochovinou sloučeninou obecného vzorce VIIa, a dále může být sloučenina obecného vzorce IIIe připravena reakcí sloučeniny obecného vzorce IIIb s thiomochovinou.

#### Fáze 3: Eliminace chránicí skupiny aminoskupiny

Podle tohoto provedení je možno připravit sloučeniny obecného vzorce IIIe a IIIf tím, že se podrobí sloučeniny obecného vzorce IIId nebo IIIf eliminační reakci chránicí skupiny v chráněné aminoskupině v případě substituentu  $R_a^6$ .

Tato výše uvedená reakce může být v podstatě provedena stejným způsobem, jako je uvedeno výše, viz postup C.

#### Fáze 4: Tvorba karboxylsloučeniny

Podle tohoto provedení je možno připravit sloučeniny obecného vzorce IIIf, IIIg a IIIj tak, že se převedou esterifikované karboxyskupiny ve sloučeninách obecného vzorce IIId, IIIe nebo IIIi na volné karboxyskupiny.

Tato výše uvedená reakce může být provedena v podstatě stejným způsobem, jako je uvedeno v postupu E.

#### Fáze 5: Oximace

Podle tohoto provedení je možno sloučeninu obecného vzorce If rovněž připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce IIIh s hydroxylaminovým derivátem obecného vzorce XIV nebo se solí této sloučeniny.

Výše uvedeným hydroxylaminovým derivátem obecného vzorce XIV může být hydroxylamin substituívaný alifatickým uhlovodíkovým zbytkem, který může být substituíván halogenem, karboxyskupinou nebo esterifikovanou karboxyskupinou, zvláště sloučeniny, které byly již jako příklad uvedeny výše. Vhodnou solí uvedeného hydroxylaminového derivátu obecného vzorce XIV je hydrochlorid, hydrobromid, sulfát nebo podobné jiné další sloučeniny.

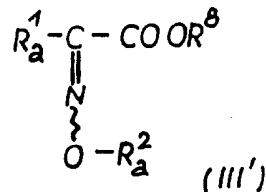
Tato uvedená reakce se obvykle provádí v běžných rozpouštědlech, jako je například voda, alkohol, tetrahydrofuran, acetonitril, dimethylsulfoxid, pyridin nebo jakékoliv jiné další rozpouštědlo, které neovlivňuje nepříznivým způsobem průběh reakce, nebo směsí uvedených látek, přičemž reakční teplota není rozhodující.

V případě, kdy se jako reakčního činidla použije solí hydroxylaminového derivátu, potom se výše uvedená reakce s výhodou provádí v přítomnosti běžné bazické sloučeniny.

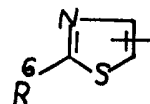
#### Fáze 6: Tvorba thiadiazolového kruhu

Podle tohoto provedení je možno sloučeninu obecného vzorce IIIi připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XV s hydrazinovým derivátem obecného vzorce XVI a potom reakcí vzniklé sloučeniny obecného vzorce XVII s halogenidem sirnatým obecného vzorce XVIII.

Mezi výchozími sloučeninami obecného vzorce III je sloučenina obecného vzorce III',



ve kterém znamená  $R_a^1$  thiadiazolylovou nebo thiazolylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém  $R^6$  je aminoskupina nebo chráněná aminoskupina,

$R_a^2$  je alkylová skupina, alkenylová skupina nebo alkinylová skupina, obsahující více než jeden atom uhlíku nebo cykloalkylová skupina, která může být substituíována halogenem, karboxyskupinou nebo esterifikovanou karboxyskupinou, a

$R^8$  je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina, s tou podmínkou, že  $R^6$  je aminoskupina, která může být chráněna formylou skupinou a  $R^8$  je atom vodíku v případě, že  $R_a^2$  je ethylová skupina, isopropylová skupina nebo allylová skupina, novou sloučeninou, kterou je možno použít jako výchozí sloučeniny ve výše uvedeném postupu, označeném jako postup A.

Výše uvedené termíny a definice jednotlivých pojmů byly již blíže vysvětleny výše.

Dále uvedené příklady provedení objasňují bližším způsobem podstatu uvedeného vynálezu, aniž tuto podstatu řešení jakýmkoliv způsobem omezují.

#### Příprava výchozích sloučenin:

##### Příklad A

1. Podle tohoto provedení se roztok 2-methoxyiminoacetoacetátu ethylnatého (směs syn a anti isomerů) v množství 34,6 g a

terc.butoxykarbonylhydrazinu v množství 26,4 g v ethanolu o objemu 200 ml míchá po dobu 7,5 hodiny při teplotě okolí a potom se tato směs ponechá v klidu přes noc, přičemž se vysrážejí krystalky. Takto získané krystalky se oddělí filtrací, promyjí se ethanolem a nakonec se usuší, přičemž se získá 2-methoxyimino-3-terc.butoxykarbonylhydrazonbutyrát ethylnatý (směs syn a anti isomerů) v množství 41,7 g, přičemž teplota tání se pohybuje v rozmezí od 144 do 145 °C.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3200, 1750, 1705, 1520  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  
8,52 (1H, pásmo s),  
4,35 (2H, q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  
4,10 (3H, s),  
2,00 (3H, s),  
1,50 (9H, s),  
1,33 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ).

2. Podle tohoto provedení se přidá chlorid sirnatý v množství 15,9 ml za míchání při teplotě okolí k roztoku 2-methoxyimino-3-terc.butoxykarbonylhydrazonbutyrátu ethylnatému (směs syn a anti isomeru) v množství 14,36 g v methylenchloridu v množství 150 ml a získaná směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě okolí. K této reakční směsi se potom přidá voda s ledem v množství 300 ml a vzniklá methylenchloridová vrstva se promyje vodou, potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného ve vodě a nakonec nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a nakonec se usuší pomocí síranu hořečnatého. Použitě rozpouštědlo se oddestiluje, přičemž se získá olejovitá hmota. Tento olej se vyčistí v chromatografické koloně, přičemž se použije jako náplň silikagelu a jako elučního činidla směs benzenu a n-hexanu (v poměru 19:1), přičemž se nejprve získá 2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetát ve formě syn isomeru v množství 1,8 g, přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 77 do 79 °C.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
1720, 1595  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  
8,92 (1H, s),  
4,46 (2H, q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  
4,06 (3H, s),  
1,38 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ).

Z následujících frakcí se získá 2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetát ethylnatý ve formě anti isomeru v množství 0,7 gramu, přičemž výsledný produkt je ve for-

mě oleje.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1730, 1590  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  
9,38 (1H, s),  
4,47 (2H, q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  
4,20 (3H, s),  
1,40 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ).

3. Podle tohoto provedení se přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného v množství 6,7 ml k roztoku 2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetátu ethylnatého ve formě syn isomeru v množství 1,2 g v methanolu v množství 10 ml, a takto získaná směs se míchá po dobu 1,5 hodiny při teplotě okolí. Z této reakční směsi se v dalším postupu oddestiluje methanol a ke zbytku se přidá voda. Takto získaná směs se potom promyje éterem, hodnota pH se upraví na 1 za pomoci 10% kyseliny chlorovodíkové a nakonec se provede extrakce s ethylesterem kyseliny octové. Získaný extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a nakonec se provede sušení síranem hořečnatým. Použitě rozpouštědlo se oddestiluje, přičemž se získá prizma kyseliny 2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)octové ve formě syn isomeru v množství 0,7 g. Teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 110 do 113 °C.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
2750 — 2150, 1730, 1595  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $d_6\text{-DMSO}$ ):  
9,47 (1H, s),  
4,01 (3H, s),

#### Příklad B

1. Podle tohoto provedení se přidá rozmělněný uhličitan draselný v množství 160 gramů k roztoku 2-hydroxyiminoacetátů ethylnatému ve formě směsi syn a anti isomerů v množství 152 gramů v acetonu o objemu 500 ml. K této směsi se potom po kapkách přidává dimethylsulfát v množství 130 g, přičemž se touto směsí míchá a přidávání se provádí 1 hodinu při teplotě pohybující se v rozmezí od 45 do 50 °C, a potom se získaná směs míchá po dobu dalších 2 hodin. Nerozpustné látky se odfiltrují a získaný filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Odfiltrovaný nerozpustný materiál se rozpustí ve vodě o objemu 500 ml a získaný roztok se přidá k výše uvedenému zbytku. Získaná směs se potom extrahuje dvakrát ethylesterem kyseliny octové o objemu 300 ml. Získaný extrakt se potom promyje dvakrát vodou o objemu 200 ml a

nasyceným vodným roztokem chloridu sodného o objemu 200 ml a směs se potom usuší s pomocí síranu hořečnatého. Použité rozpouštědlo se potom oddestiluje za sníženého tlaku, přičemž se získá bezbarvá olejovitá hmota, což je 2-methoxyiminoacetoacetát ethylnatý ve formě směsi syn a anti isomeru, v množství 145,3 g. Teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 55 do 64 °C/65,5 Pa.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1745, 1695, 1600  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  
4,33 (4H, q,  $J = 8 \text{ Hz}$ ),  
4,08 (3H, s),  
3,95 (3H, s),  
2,40 (3H, s),  
1,63 (3H, s),  
1,33 (6H, t,  $J = 8 \text{ Hz}$ ).

2. V tomto provedení se přidává sulfurylchlorid v množství 235 ml po kapkách během 20 minut za míchání a chlazení na ledové lázni k roztoku 2-methoxyiminoacetoacetátu ethylnatému ve formě syn isomeru v množství 500 g v kyselině octové o objemu 500 ml a získaná směs se potom míchá přes noc za současného chlazení vodou. Potom se do reakční směsi přivádí dusík po dobu 2 hodin a získaná směs se nalije do vody o objemu 2,5 l. Tato směs se potom podrobí extrahování methylenchloridem o objemu 500 ml a potom znovu methylenchloridem o objemu 200 ml a získané extrakty se spojí. Tyto spojené extrakty se potom promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a hodnota pH se upraví na 6,5 přidávkou vody o objemu 800 ml a hydrogenuhličitanu sodného. V dalším postupu se oddělí methylenchloridová vrstva, tato vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného a usuší se síranem hořečnatým. Použité rozpouštědlo se oddestiluje, přičemž se získá 2-methoxyimino-4-chloracetoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 559 g.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1735, 1705  $\text{cm}^{-1}$

3. Podle tohoto provedení se přidá 2-methoxyimino-4-chloracetoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 50 g během 3 min. za míchání při teplotě okolí k roztoku thiomocoviny v množství 18,4 g a octanu sodného v množství 19,8 g ve směsi methanolu o objemu 250 ml a vody o objemu 250 ml. Potom se takto získaná směs promíchává po dobu 35 minut při teplotě pohybující se v rozmezí od 40 do 45 °C a tato reakční směs se potom ochladí ledem a

hodnota pH se upraví na 6,3 pomocí nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného ve vodě. Tato směs se v dalším postupu míchá po dobu 30 min. při téže výše uvedené teplotě, vysrážený podíl se oddělí filtrací, promyje se vodou o objemu 200 ml a potom diisopropyléterem o objemu 100 ml, a nakonec se usuší, přičemž se získají bezbarvé krystalky 2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetátu ethylnatého ve formě syn isomeru v množství 37,8 g. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 161 do 162 °C.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3400, 3300, 3150, 1725, 1630,  
1559  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  
6,72 (1H, s),  
5,91 (2H, pásmo s),  
4,38 (2H, q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ),  
4,03 (3H, s),  
1,38 (3H, t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ).

4. Podle tohoto provedení se přidá ethanol v množství 10 ml k suspenzi 2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetátu ethylnatému ve formě syn isomeru v množství 2,2 g v 1N vodném roztoku hydroxidu sodného o objemu 12 ml a takto připravená směs se míchá po dobu 15 hodin při teplotě okolí. Hodnota pH takto získané reakční směsi se potom upraví na 7,0 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové a ethanolu se potom oddestiluje za sníženého tlaku. Po tomto kroku se získá vodný roztok, který se promyje ethylesterem kyseliny octové, hodnota pH se potom upraví na 2,8 pomocí 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá za chlazení pomocí ledu, přičemž se vysráží krystalky. Takto oddělené krystalky se odfiltrují, promyjí se acetonem a nakonec se provede rekrystalizace z ethanolu, přičemž se získají jehličky 2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)octové kyseliny ve formě syn isomeru a ve výtěžku 1,1 g.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3150, 1670, 1610, 1585  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $d_6\text{-DMSO}$ ):  
7,20 (2H, pásmo s),  
6,85 (1H, s),  
3,83 (3H, s).

#### Příklad C

1. Podle tohoto provedení se přidá sulfurylchlorid v množství 35,2 g ve formě jednorázového přídatku k míchanému roztoku

2-ethoxyimino-3-oxobutyrátu ethylnatého ve formě syn isomeru v množství 48,9 g v kyselině octové o objemu 49 ml při teplotě okolí, a takto připravený roztok se potom míchá při téže uvedené teplotě po dobu čtyř hodin. Po provedení této operace se výše uvedený roztok přidá do vody o objemu 200 ml a konečný roztok se extrahuje methylenchloridem. Získaný extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, neutralizuje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nakonec se promyje vodou. Získaný roztok se usuší síranem hořečnatým a zkoncentruje se za sníženého tlaku, přičemž se získá 2-ethoxyimino-3-oxo-4-chlorbutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 53,8 g, přičemž tento produkt je ve formě světle žlutého oleje.

2. Podle tohoto provedení se směs, skládající se z 2-ethoxyimino-3-oxo-4-chlorbutyrátu ethylnatého ve formě syn isomeru v množství 38,7 g, thiomocoviny v množství 13,2 g, acetátu sodného v množství 14,3 g, methanolu o objemu 95 ml a vody v množství 95 ml, míchá při teplotě 48 °C po dobu 40 min. Poté, co se hodnota pH tohoto roztoku upraví na hodnotu 6,5 pomocí vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, se objeví vysrážená hmota, která se oddělí filtrací a potom se promyje diisopropyleterem, přičemž výsledným produktem je 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 14,7 g. Teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 130 do 131 °C.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3450, 3275, 3125, 1715,  
1620  $\text{cm}^{-1}$

3. Podle tohoto provedení se přidá 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 5 g ke směsi 1N hydroxidu sodného o objemu 45,9 ml a ethanolu o objemu 30 ml a tato směs se potom v další fázi míchá při teplotě okolí po dobu 5 hodin. Po odstranění použitého rozpouštědla, to znamená ethanolu, z výsledného roztoku za sníženého tlaku, se získaný zbytek rozpustí ve vodě o objemu 60 ml a hodnota pH se upraví na 2,0 za pomoci 10% kyseliny chlorovodíkové. Takto získaný roztok se podrobí vysolování a získaná vysrážená hmota se oddělí filtrací a nakonec se usuší, přičemž výsledkem je kyselina 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetát ve formě syn isomeru v množství 2,9 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3625, 3225 (pásmo), 3100, 1650,  
1615  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
1,20 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
4,09 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
6,82 (1H, s),  
7,24 (2H, pásmo s).

4. Podle tohoto provedení se směs, skládající se z kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoacetátové ve formě syn isomeru v množství 100 g, kyseliny mravenčí v množství 85,5 g a anhydridu kyseliny octové v množství 190,1 g, zpracovává stejným způsobem, jako je to uvedeno v příkladu F-(5), přičemž se získá kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoacetátová ve formě syn isomeru v množství 99,1 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3200, 3140, 3050, 1700  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
1,18 (3H, t,  $J = 6$  Hz),  
4,22 (2H, q,  $J = 6$  Hz),  
7,56 (1H, s),  
8,56 (1H, s),  
12,62 (1H, pásmo s).

#### Příklad D

1. Podle tohoto provedení se k suspenzi 2-hydroxyimino-3-oxobutyrátu ethylnatého ve formě syn isomeru v množství 15 g, a uhličitanu draselného v množství 19,8 g v acetonu o objemu 75 ml přidá po kapkách propyljodid v množství 16,2 g za míchání, přičemž se získaná výsledná směs dále míchá při teplotě okolí po dobu 1,5 hodiny. Po tomto postupu se oddělí nerozpustné látky, které se odstraní filtrací a promyje acetonem. Získaná promývací kapalina a filtrát se spojí a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. Takto se získá zbytek, ke kterému se přidá voda, a získaný vodný roztok se dvakrát extrahuje chloroformem. Takto získaný extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, usuší se síranem hořečnatým a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku, přičemž se získá 3-oxo-2-propoxyiminobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 15,4 g. Výsledná hmota je olejovité povahy.

2. Podle tohoto provedení se 3-oxo-2-propoxyiminobutyrát ve formě syn isomeru v množství 15,4 g a sulfurylchlorid v množství 10,6 g rozpustí v kyselině octové o objemu 15,4 ml, směs se zahřeje na teplotu pohybující se v rozmezí od 35 do 40 °C a potom se při této teplotě zahřívá po dobu 10 minut za míchání a nakonec se ještě míchá při teplotě okolí po dobu dalších 6 hodin. Takto získaná reakční směs se potom nalije do směsi vody a ledu o objemu 200 ml a takto získaná směs se podrobí extrakci

chloroformem, přičemž se tato extrakce provede dvakrát. Výše uvedeným postupem získaný extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, potom dvakrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nakonec jednou vodou, potom se usuší pomocí síranu hořečnatého a nakonec se odpaří do sucha za sníženého tlaku, přičemž se získá 4-chlor-3-oxo-2-propoxyiminobutyrate ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 15,4 g. Výsledný produkt je ve formě olejovité hmoty.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1740, 1710, 1695, 1455  $\text{cm}^{-1}$

3. Podle tohoto provedení se 4-chlor-3-oxo-2-propoxyiminobutyrate ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 15,4 g, thiomochovina v množství 4,97 g a hydrát acetátu sodného v množství 8,89 g rozpustí ve směsi vody o objemu 40 ml a ethanolu o objemu 50 ml a takto připravená směs se potom míchá při teplotě 40 °C po dobu jedné hodiny. Hodnota pH reakční směsi se potom upraví na 6,5 s pomocí nasyceného vodného roztoku uhlíčitanu draselného za chlazení a získaná směs se potom míchá při téže uvedené teplotě po dobu půl hodiny. Výše uvedeným postupem se vysráží krystalky, které se oddělí odfiltrováním, promyjí se vodou a diisopropyléterem, a potom se tyto krystalky usuší, čímž se získá krystalický 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 10,55 g. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 142 do 144 °C.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3460, 3260, 3120, 1720, 1620,  
1540  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $d_6$ -DMSO):  
0,88 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
1,27 (3H, t,  $J = 6$  Hz),  
1,60 (2H, sextet,  $J = 7$  Hz),  
4,04 (2H, t,  $J = 7$  Hz),  
4,28 (2H, q,  $J = 6$  Hz),  
6,86 (1H, s),  
7,23 (2H, s).

4. Podle tohoto provedení se roztok 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetátu ethylnatého ve formě syn isomeru v množství 10 g, ve směsi tetrahydrofuranu o objemu 39 ml, methanolu o objemu 39 ml a 1N roztoku hydroxidu sodného v množství 75,8 ml, míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od 35 do 40 °C po dobu 5 hodin.

Poté, co se výsledný roztok zkoncentruje za sníženého tlaku, se hodnota pH výsledného vodného roztoku ve formě zbytku

upraví na hodnotu 2,5 pomocí 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po tomto zákroku se vytvoří sraženina, která se oddělí filtrací a usuší se, čímž se získá 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoctová kyselina ve formě syn isomeru v množství 6,2 g. Teplota tání takto připraveného produktu je 161 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3380, 3120 (pásmo), 1630,  
1610, 1460  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
0,89 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
1,63 (2H, sextet,  $J = 7$  Hz),  
4,05 (2H, t,  $J = 7$  Hz),  
6,83 (1H, s),  
6,9 — 8,8 (3H, pásmo).

5. Podle tohoto provedení se kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoctová ve formě syn isomeru v množství 21,8 g, anhydrid kyseliny octové v množství 38,8 g a kyselina mravenčí v množství 17,5 gramu zpracují stejným způsobem, jako je to uvedeno v příkladu F-(5), a tímto způsobem získaná olejovitá hmota se trituruje s diisopropyléterem, přičemž se získá kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoctová ve formě syn isomeru v množství 19,2 g. Teplota tání takto připraveného produktu je 164 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3200, 3120, 3050, 1700, 1550  $\text{cm}^{-1}$   
N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
0,92 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
1,67 (2H, sextet,  $J = 7$  Hz),  
4,12 (2H, t,  $J = 7$  Hz),  
7,53 (1H, s),  
8,54 (1H, s).

#### Příklad E

1. Podle tohoto provedení se 2-hydroxyimino-3-oxobutyrate ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 30 g, isopropyljodid v množství 32,5 g, uhlíčitan draselný v množství 39,5 g a aceton o objemu 150 ml, zpracují stejným způsobem, jako je to uvedeno v příkladu D-(1), přičemž se tímto způsobem získá 2-isopropoxyimino-3-oxobutyrate ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 35,4 g. Výsledným produktem je olejovitá hmota.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1745, 1690, 1600  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, ppm):  
 1,33 (3H, t, J = 7 Hz),  
 1,35 (6H, d, J = 6 Hz),  
 2,32 (3H, s),  
 4,1  $\approx$  4,7 (3H, m).

2. Podle tohoto provedení se 2-isopropoxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 35,4 g, sulfurylchlorid v množství 24,5 g a kyselina octová o objemu 35,4 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v příkladu D-(2), přičemž podle tohoto provedení se získá 4-chlor-3-oxo-2-isopropoxyiminobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 41,5 gramu. Výsledným produktem je olejovitá hmota.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
 1745, 1715, 1375 cm<sup>-1</sup>

3. Podle tohoto provedení se 4-chlor-3-oxo-2-isopropoxyiminobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 41,5 g, thiomčovina v množství 13,4 g, acetát sodný v množství 14,4 g, voda o objemu 110 ml a ethanol o objemu 110 ml zpracují podobným způsobem, jako to bylo uvedeno v příkladu D-(3), přičemž se získá 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 27,3 gramu. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 162 do 164° Celsia.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
 3460, 3430, 3260, 3150, 1735,  
 1615, 1540 cm<sup>-1</sup>

N. M. R.  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):  
 1,17 (6H, d, J = 6 Hz),  
 1,24 (3H, t, J = 7 Hz),  
 4  $\approx$  4,7 (3H, m),  
 6,86 (1H, s),  
 7,24 (2H, s).

4. Podle tohoto provedení se 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 26,8 gramu, 1N vodný roztok hydroxidu sodného o objemu 156 ml, methanol o objemu 156 ml a tetrahydrofuran o objemu 100 ml zpracují podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě příkladu D-(4), přičemž se tímto postupem získá kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminooctová ve formě syn isomeru v množství 15,3 g. Teplota tání tohoto produktu je 151 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

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

3610, 3580, 3080, 1650,  
 1610 cm<sup>-1</sup>

N. M. R.  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):  
 1,22 (6H, d, J = 6 Hz),  
 4,33 (1H, kvintet, J = 6 Hz),  
 6,80 (1H, s),  
 7,22 (2H, pásmo s).

5. Podle tohoto provedení se kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyimino-octová ve formě syn isomeru v množství 4 g, anhydrid kyseliny octové v množství 7,6 g a kyselina mravenčí v množství 3,4 g se zpracují podobným způsobem jako je to uvedeno v příkladu F-(5), přičemž se tímto způsobem získá kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isopropoxyimino-octová ve formě syn isomeru, v množství 3,75 g. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 168 do 169 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
 3200, 3130, 1710, 1600,  
 1560 cm<sup>-1</sup>

N. M. R.  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):  
 1,26 (6H, d),  
 4,4 (1H, m),  
 7,54 (1H, s),  
 8,52 (1H, s),  
 12,56 (1H, pásmo s).

Příklad F

1. Podle tohoto provedení se přidává n-butyljodid v množství 46,9 g po kapkách k míchané suspenzi skládající se z 2-hydroxyimino-3-oxobutyrátu ethylnatého ve formě syn isomeru v množství 40 g, uhličitanu draselného v množství 52,7 g a acetonu v množství 200 ml, přičemž se provádí chlazení na ledové lázni a tento krok trvá 5 min. a směs se potom míchá při teplotě okolo po dobu dalších 4 hodin. Výsledný roztok se odfiltruje a promyje se acetonem. Tímto způsobem získaný filtrát a promývací roztok se spojí a zkoncentrují se ve vakuu. K získanému zbytku se přidá voda o objemu 300 ml, přičemž se tento roztok potom extrahuje methylenchloridem celkem třikrát. Tento roztok se potom promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, usuší se pomocí síranu hořečnatého a zkoncentruje se za použití vakua, přičemž vznikne 2-n-butoxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 48,8 g. Výsledný produkt je olejovité povahy.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
 1750, 1700, 1470, 1370, 1320 cm<sup>-1</sup>

2. Podle tohoto provedení se roztok skládající se z 2-n-butoxyimino-3-oxobutyrátu ethylnatého (syn isomer) v množství 48,8 g, sulfurylchloridu v množství 31,5 g a kyseliny octové v množství 48,8 ml míchá při teplotě 40 °C po dobu 10 minut a potom se dále tento roztok míchá při teplotě okolí po dobu 5,5 hodiny. K výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 300 ml, přičemž se provádí chlazení na ledové lázni, a roztok se potom podrobí extrahování methylenchloridem, což se provádí celkem třikrát. Takto získaný extrakt se potom promyje vodou, vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, a výsledný roztok se potom suší s pomocí síranu hořečnatého. Získaný roztok se zkoncentruje ve vakuu, přičemž se shora uvedeným postupem připraví 2-n-butoxyimino-4-chlor-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 52,1 g. Získaný produkt je ve formě olejovité hmoty.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1740, 1710, 1470, 1370  $\text{cm}^{-1}$

3. Podle tohoto provedení se roztok, skládající se z 2-n-butoxyimino-4-chlor-3-oxobutyrátu ethylnatého ve formě syn isomeru v množství 52,1 g, thiomocoviny v množství 15,9 g, acetátu sodného ve formě trihydrátu v množství 28,4 g, vody v množství 130 mililitrů a ethanolu v množství 180 ml, míchá při teplotě 40 °C po dobu 1,25 hodiny. Získaný roztok, jehož hodnota pH se upraví na 6,5 s pomocí vodného roztoku uhlčitanu sodného za chlazení na ledové lázni, se míchá po dobu 20 minut za chlazení na ledové lázni. Tímto výše uvedeným postupem se získá sraženina, která se oddělí filtrací a potom se promyje vodou a diisopropyletrem, přičemž se získá konečný 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru, a výtěžek tohoto produktu činí 36,1 g. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 126 do 128 °C.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3460, 3370, 3230, 1720,  
1620, 1550  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
0,6 — 2,0 (6H, m),  
1,28 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
4,12 (3H, t,  $J = 6$  Hz),  
4,31 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
6,89 (1H, s),  
7,24 (2H, s).

4. Podle tohoto provedení se roztok, sklá-

dající se z 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetátu ethylnatého ve formě syn isomeru v množství 36,0 g, methanolu v množství 133 ml, tetrahydrofuranu v množství 133 ml a 2 N vodného roztoku hydroxidu sodného v množství 133 ml, míchá při teplotě 30 °C po dobu 5 hodin. Potom se takto zpracovaný roztok zkoncentruje za použití vakua a získaný zbytek se rozpustí ve vodě. Hodnota pH takto připraveného produktu se potom upraví na 7 za pomoci 10% kyseliny chlorovodíkové a nakonec se roztok zpracuje aktivním uhlím. Potom se hodnota pH roztoku upraví na 2,0 s pomocí 10% kyseliny chlorovodíkové a roztok se míchá po dobu 20 min., přičemž se provádí chlazení na ledové lázni. Tímto postupem vznikne sraženina, která se oddělí filtrací, potom se promyje vodou a acetonem, a nakonec se usuší, čímž se získá kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetová ve formě syn isomeru v množství 25,4 gramu.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3325, 3190, 1660, 1620  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
0,88 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
1,0 — 1,9 (4H, m),  
4,06 (2H, t,  $J = 7$  Hz),  
6,81 (1H, s),  
7,21 (2H, pásmo s).

5. Podle tohoto provedení se přidá kyselina mravenčí v množství 18,95 g po kapkách k anhydridu kyseliny octové v množství 42,0 g za míchání při teplotě okolí během 5 minut a potom se tento roztok míchá při teplotě 50 °C po dobu 1 hodiny. K takto připravenému roztoku se potom přidá kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetová ve formě syn isomeru v množství 25 g, přičemž se provádí chlazení na ledové lázni, a potom se roztokem míchá při teplotě okolí po dobu 3 hodin a potom při teplotě 30 °C po dobu další jedné hodiny. Takto získaný roztok se potom zkoncentruje za použití vakua, přičemž se takto získaný úbytek rozpustí v diethyletému. Tento roztok se potom promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, potom se provede sušení za pomoci síranu hořečnatého a roztok se zkoncentruje za použití vakua. Tímto postupem získaná olejovitá hmota se trituruje za pomoci roztoku n-hexanu (v množství 1 dílu) a diisopropyletému (v množství 1 dílu), a potom se pevná hmota oddělí filtrací, čímž se získá 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetová kyselina ve formě syn isomeru v množství 20,1 g.



Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3350, 3160, 3050, 1700, 1680,  
1570  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
0,91 (3H, t,  $J = 6$  Hz),  
1,0 — 2,2 (4H, m),  
4,18 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
7,57 (1H, s),  
8,59 (1H, s),  
12,66 (1H, pásmo s).

#### Příklad G

1. Podle tohoto provedení se 2-hydroxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 40 g, dále N,N-dimethylformamid v množství 200 ml, uhličitán draselný v množství 52,7 g a isobutylbromid v množství 34,94 g zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu F-(1), přičemž se tímto postupem získá 2-isobutoxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 42 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
1740, 1670 (pásmo)  $\text{cm}^{-1}$

2. Podle tohoto provedení se 2-iso-butoxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 42 g, dále kyselina octová v množství 42 ml a sulfurylchlorid v množství 27,1 g zpracovávají podobným způsobem, jako je uvedeno v případě postupu podle příkladu F-(2), přičemž se tímto postupem získá 2-iso-butoxyimino-4-chlor-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru, v množství 31,9 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1750, 1720, 1680  $\text{cm}^{-1}$

3. Podle tohoto provedení se 2-iso-butoxyimino-4-chlor-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 31,9 g, dále thiomocovina v množství 9,72 g, acetát sodný v množství 17,4 g ve formě trihydrátu, ethanol v množství 120 ml a voda v množství 80 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v příkladu F-(3), přičemž se tímto postupem připraví 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 17,6 g, přičemž se teplota tohoto produktu pohybuje v rozmezí od 122 do 124 °C.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3470, 3260, 3120, 1730, 1620, 1545  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,86 (6H, d,  $J = 7$  Hz),  
1,28 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
1,6—2,2 (1H, m),  
3,86 (2H, d,  $J = 7$  Hz),  
4,28 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
6,86 (1H, s),  
7,22 (2H, s).

4. Podle tohoto provedení se 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 19,6 gramu, dále 2N vodný roztok hydroxidu sodného v množství 72,2 ml, methanol v množství 72,2 ml a tetrahydrofuran v množství 72,2 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je uvedeno v postupu podle příkladu F-(4), přičemž tímto shora uvedeným postupem se získá kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminooctová ve formě syn isomeru. Výtěžek činí 16,1 g a teplota tání je 180 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3375, 3300, 3130, 3050, 1640  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
0,91 (6H, d,  $J = 7$  Hz),  
1,5 — 2,3 (1H, m),  
3,90 (2H, d,  $J = 7$  Hz),  
6,87 (1H, s),  
7,26 (2H, pásmo s).

5. Podle tohoto provedení se kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminooctová ve formě syn isomeru a v množství 19,3 g a kyselina octová v množství 8,7 g zpracovávají podobným způsobem, jako je uvedeno v postupu podle příkladu F-(5), přičemž se podle tohoto postupu získá kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminooctová ve formě syn isomeru v množství 11,15 g. Teplota tání tohoto produktu je 163 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3175, 3110, 3050, 1695, 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
0,91 (6H, d,  $J = 7$  Hz),  
1,7—2,3 (1H, m),  
3,92 (2H, d,  $J = 7$  Hz),  
7,52 (1H, s),  
8,52 (1H, s),  
12,58 (1H, pásmo s).

#### Příklad H

1. Podle tohoto provedení se 2-hydroxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 30 g, dále N,N-dimethylformamid v množství 100 ml, uhličitán

draselný v množství 39,5 g a cyklohexylbromid v množství 31,1 g zpracovávají podobným způsobem, jako je uvedeno v případě postupu podle příkladu F-(1), přičemž se tímto postupem získá ethyl 2-cyklohexyloxyimino-3-oxobutyrát ve formě syn isomeru v množství 41,8 g. Tento produkt je ve formě oleje.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1740, 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

2. Podle tohoto provedení se 2-cyklohexylimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 41,3 g, dále kyselina octová v množství 41,3 ml a sulfurylchlorid v množství 23,8 g zpracovávají podobným způsobem, jako je uvedeno v postupu podle příkladu F-(2), přičemž tímto postupem se získá 4-chlor-2-cyklohexylimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 27,8 g, přičemž tento výsledný produkt je ve formě oleje.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1745, 1715, 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

3. Podle tohoto provedení se 4-chlor-2-cyklohexylimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 27,8 g, dále thiomocovina v množství 7,7 g, acetat sodný ve formě trihydrátu v množství 13,7 gramu a voda v množství 70 ml s ethanolem v množství 140 ml zpracovávají podobným postupem, jako je uvedeno v příkladu F-(3), přičemž se tímto shora uvedeným postupem získá 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 3,6 g. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 125 do 126 °C.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3430, 3250, 3160, 3130, 1715, 1635  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
1,28 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
1,0–2,2 (10H, m),  
4,22 (1H, m),  
4,32 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
6,88 (1H, s),  
7,24 (2H, pásmo s).

4. Podle tohoto provedení se 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 3,5 g a dále 2 N vodný roztok hydroxidu sodného v množství 11,8 ml, methanol v množství 11,8 ml a tetrahydrofuran v množství 11,8 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v provedení podle

příkladu F-(4), přičemž se tímto shora uvedeným postupem získá kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoctová ve formě syn isomeru v množství 2,1 g. Teplota tání tohoto produktu je 148 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3110, 1630, 1450  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
0,8–2,3 (10H, m),  
4,14 (1H, m),  
6,86 (1H, s),  
7,5 (2H, pásmo s).

5. Podle tohoto provedení se kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 1,5 g, dále anhydrid kyseliny octové v množství 2,27 g a kyselina mravenčí v množství 1,03 g zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v provedení podle příkladu F-(5), přičemž se získá olejová hmota, která se potom suspenduje ve vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Hodnota pH výsledné suspenze se potom upraví na pH 3,5 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto postupem se získá sraženina, která se oddělí filtrací, potom se promyje vodou a usuší se, čímž vznikne kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 1,0 g. Teplota tání tohoto produktu je vyšší než 230 °C.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3175, 3100, 3060, 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad I

1. Podle tohoto provedení se 2-hydroxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 56,7 g, dále N,N-dimethylformamid v množství 280 ml, uhličitán draselný v množství 72,3 g a propargylbromid v množství 43 g zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě provedení podle příkladu F-(1), přičemž podle tohoto provedení se připraví 2-propargyloxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 71,2 g.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
3280, 3220, 2120, 1735, 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

2. Podle tohoto provedení se 2-propargyloxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 71,2 g, dále kyselina octová v množství 81 ml a sulfurylchlorid

rid v množství 50,2 g zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v provedení podle příkladu F-(2), přičemž podle tohoto provedení se získá 4-chlor-3-oxo-2-propargyloxyiminobutyryl ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 61,6 g. Výsledný produkt je ve formě olejové hmoty.

#### Charakteristika produktu:

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

3300, 2130, 1745, 1720, 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm):

1,39 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
2,57 (1H, t,  $J = 2$  Hz),  
4,36 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
4,56 (2H, s),  
4,86 (2H, d,  $J = 2$  Hz).

3. Podle tohoto provedení se 4-chlor-3-oxo-2-propargyloxyiminobutyryl ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 61 g, dále thiomočovina v množství 20 g, trihydrát acetátu sodného v množství 35,8 g, voda v množství 150 ml a ethanol v množství 180 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je uvedeno v provedení podle příkladu F-(3), přičemž se tímto způsobem připraví 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 35,6 g.

#### Charakteristika produktu:

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

3290, 2220, 1729  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm):

1,28 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
3,49 (1H, t,  $J = 3$  Hz),  
4,31 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
4,76 (2H, d,  $J = 3$  Hz),  
6,95 (1H, s),  
7,29 (2H, s).

4. Podle tohoto provedení se 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 2,8 g, dále methanol v množství 23 ml, tetrahydrofuran v množství 20 ml a 1 N vodný roztok hydroxidu sodného v množství 22,17 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v provedení podle F-(4), přičemž tímto způsobem se získá kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 1,924 g.

#### Charakteristika produktu:

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

2190, 1740  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm):

3,47 (1H, t,  $J = 5$  Hz),  
4,74 (2H, d,  $J = 1,5$  Hz),  
6,90 (1H, s).

#### Příklad J

1. Podle tohoto provedení se 2-hydroxyimino-3-oxobutyryl ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 40 g a dále N,N-dimethylformamid v množství 200 ml, uhličitán draselný v množství 52 g a n-hexylbromid v množství 41,4 g zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě provedení podle příkladu F-(1), přičemž se tímto způsobem připraví 2-n-hexyloxyimino-3-oxobutyryl ethylnatý ve formě syn isomeru. Výtěžek tohoto produktu je 60,7 g, přičemž produkt je ve formě oleje.

#### Charakteristika produktu:

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

1740, 1705, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm):

0,6—2,1 (14H, m),  
2,37 (3H, s),  
4,1—4,6 (4H, m).

2. Podle tohoto provedení se 2-n-hexyloxyimino-3-oxobutyryl ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 60,7 g a dále kyselina octová v množství 61 ml a sulfurylchlorid v množství 34,7 g zpracovávají podobným způsobem, jako je uvedeno v provedení podle příkladu F-(2), přičemž se tímto postupem připraví 2-n-hexyloxyimino-4-chlor-3-oxobutyryl ethylnatý ve formě syn isomeru. Výtěžek tohoto produktu je 55,6 g.

#### Charakteristika produktu:

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

1740, 1720, 1470  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm):

0,6—2,2 (14H, m),  
4,1—4,6 (4H, m),  
4,47 (2H, s).

3. Podle tohoto provedení se 2-n-hexyloxyimino-4-chlor-3-oxobutyryl ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 55,6 g a dále thiomočovina v množství 27,2 g, ethanol v množství 280 ml a voda v množství 140 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je uvedeno v provedení podle příkladu F-(3), přičemž se tímto postupem připraví 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru. Výtěžek tohoto produktu je 29,3 g a teplota tání se pohybuje v rozmezí od 77 do 78  $^{\circ}\text{C}$ .

#### Charakteristika produktu:

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

3460, 3250, 3140, 1720, 1535  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm):

0,85 (3H, t,  $J = 6$  Hz),

1,0—1,9 (1H, m),  
2,07 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
2,26 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
6,85 (1H, s),  
7,22 (2H, s).

4. Podle tohoto provedení se 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 29,1 gramu a dále methanol v množství 97,2 ml, 2 N vodný roztok hydroxidu sodného v množství 97,2 ml a tetrahydrofuran v množství 50 ml zpracovávají podobným postupem, jako je uvedeno v případě postupu podle příkladu F-(14), přičemž tímto způsobem se připraví kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 24,0 g. Teplota tání tohoto produktu je 174 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
1660, 1625, 1425  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
0,6—2,1 (1H, m),  
4,07 (2H,  $J = 6$  Hz),  
6,83 (1H, s),  
7,19 (2H, s).

#### Příklad K

1. Podle tohoto provedení se 2-hydroxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 40 g a dále N,N-dimethylformamid v množství 200 ml, uhlíčitán draselný v množství 52 g a pentylbromid v množství 37,9 g zpracovávají podobným způsobem, jako je uvedeno v postupu podle příkladu F-(1), přičemž se tímto shora uvedeným postupem získá 2-pentyloxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 57,5 g. Výsledný produkt je olej.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1745, 1680, 1470  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm):  
0,7—2,2 (12H, m),  
2,36 (3H, s),  
4,1—4,6 (4H, m).

2. Podle tohoto provedení se 2-pentyloxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 57,5 g a dále kyselina octová v množství 58,5 ml a sulfurylchlorid v množství 20,9 ml zpracovávají podobným postupem, jako je uvedeno v postupu podle příkladu F-(2), přičemž se tímto postupem získá 2-pentyloxyimino-4-chlor-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 51,1 g. Výsledným produktem je olejová hmota.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1750, 1715, 1470  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm):  
0,7—2,1 (1H, m),  
4,1—4,6 (4H, m),  
4,48 (2H, s).

3. Podle tohoto provedení se 2-pentyloxyimino-4-chlor-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 51,1 g a dále thiomocovina v množství 14,7 g, trihydrát acetátu sodného v množství 26,4 g, ethanol v množství 175 ml a voda v množství 125 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě provedení podle příkladu F-(3), přičemž se tímto shora uvedeným postupem připraví 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 28,7 g. Teplota tání tohoto produktu se pohybuje od 86 do 88 °C.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3450, 3250, 3130, 1715, 1535  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
0,6—2,0 (12H, m),  
4,11 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
4,32 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
6,90 (1H, s),  
7,25 (2H, s).

4. Podle tohoto provedení se 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 28,6 g a dále 2 N vodný roztok hydroxidu sodného v množství 100,2 ml, methanol v množství 100 ml a tetrahydrofuran v množství 100 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle provedení F-(4), přičemž se tímto shora uvedeným postupem získá kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoctová, ve formě syn isomeru a ve výtěžku 22,4 g. Teplota tání tohoto produktu je 176 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3160, 1655, 1620, 1460  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
0,6—2,2 (9H, s),  
4,07 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
6,82 (1H, s),  
7,20 (2H, s).

5. Podle tohoto provedení se kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství

15 g a dále anhydrid kyseliny octové v množství 23,8 g a kyselina mravenčí v množství 10,7 g zpracovávají stejným způsobem, jako to bylo uvedeno v případě postupu podle provedení F-(5), přičemž se tímto postupem získá kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoctová ve formě syn isomeru ve výtěžku 14,7 g. Teplota tání tohoto produktu je 125 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

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

3200, 3140, 1700, 1565  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,6–2,0 (9H, m),

4,13 (2H, t,  $J = 6$  Hz),

7,53 (1H, s),

7,54 (1H, s),

12,66 (1H, s).

#### Příklad L

1. Podle tohoto provedení se allylbromid v množství 2,91 g přidá po kapkách k míchané suspenzi, skládající se z 2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetátu ethylnatého ve formě syn isomeru a v množství 10 g, a dále N,N-dimethylformamidu v množství 100 ml a uhličitanu draselného v množství 4,54 g, přičemž se provádí chlazení na ledové lázni a přidavek se provádí během 5 minut. Výše uvedenou směs se potom míchá při téže uvedené teplotě po dobu 4 hodin. Potom se k této směsi přidá voda v množství 200 ml a výsledný roztok se potom extrahuje diethyletherem celkem dvakrát. Takto získaný extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se provádí sušení síranem hořečnatým. Tento roztok se potom koncentruje za použití vakua a získaný zbytek se potom trituruje roztokem n-hexanu a diethyletheru. Tímto postupem se získá sraženina, která se oddělí filtrací, přičemž výsledným produktem je 2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru a ve výtěžku 9,4 g. Teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 130 do 132 °C.

#### Charakteristika produktu:

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

3380, 1735, 1520, 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

1,08 (3H, t,  $J = 7$  Hz),

3,96 (2H, q,  $J = 7$  Hz),

4,54 (2H, pásmo d,  $J = 5$  Hz),

5,0–5,5 (2H, m),

5,6–6,3 (1H, m),

6,90 (15H, pásmo s),

7,74 (1H, s).

2. Podle tohoto provedení se roztok 2-(2-

-tritylaminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetátu ethylnatého ve formě syn isomeru a v množství 8,7 g, 50% roztok kyseliny mravenčí v množství 42,5 ml a tetrahydrofuranu v množství 42,5 ml míchá při teplotě 60 °C po dobu 40 minut. Po zkoncentrování výsledného roztoku za použití vakua se získaný zbytek rozpustí v ethylesteru kyseliny octové, potom se promyje vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného na nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, a nakonec se provede sušení pomocí síranu hořečnatého. Takto získaný výsledný roztok se zkoncentruje za použití vakua a chromatografické kolony, přičemž se jako náplň použije silikagelu a jako elučního činidla benzen a ethylester kyseliny octové, přičemž se shora uvedeným postupem získá 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru a ve výtěžku 3,7 g, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 102 do 104 °C.

#### Charakteristika produktu:

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

3460, 3260, 3130, 1725, 1620, 1540  
1460  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

1,25 (3H, t,  $J = 7$  Hz),

4,30 (2H, q,  $J = 7$  Hz),

4,61 (2H, dd,  $J = 5$  Hz, 1 Hz),

5,0–5,5 (2H, m),

5,6–6,5 (1H, m),

6,95 (1H, s),

7,28 (2H, s).

3. Podle tohoto provedení se roztok, skládající se z 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetátu ethylnatého ve formě syn isomeru a v množství 3,6 g, dále 2 N vodného roztoku hydroxidu sodného v množství 14,1 ml, tetrahydrofuranu v množství 14,1 ml a methanolu v množství 15 ml, míchá při teplotě 40 °C po dobu 1,5 hodiny. Získaný výsledný roztok se zkoncentruje za použití vakua a získaný zbytek se rozpustí ve vodě. Potom se v dalším postupu upraví hodnota pH na 2,8 pomocí 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové za chlazení na ledové lázni, přičemž se oddělí sraženina, která se oddělí filtrací, potom se promyje vodou a acetonem a usuší se. Výsledným produktem je kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoctová ve formě syn isomeru. Výtěžek tohoto produktu je 1,91 g a teplota tání je 187 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

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

3350, 1630, 1580, 1460  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

4,61 (2H, d,  $J = 6$  Hz),

5,1—5,5 (2H, m),  
5,7—6,2 (1H, m),  
6,84 (1H, s),  
7,25 (2H, pásmo s).

#### Příklad M

1. Podle tohoto provedení se propargylbromid v množství 4,16 g přidá k suspenzi 2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetátu ethylnatého ve formě syn isomeru a v množství 10 g, uhličitanu draselného v množství 4,84 g a N,N-dimethylformamidu v množství 22 ml pod atmosférou dusíku a touto směsí se míchá při teplotě okolí po dobu 100 minut. Tímto opatřením se oddělí nerozpustné látky, které se separují filtrací, a potom se tato sraženina promyje malým množstvím dimethylformamidu. Potom se promývací roztok a filtrát spojí a k tomuto roztoku se přidá voda v množství 400 ml. Poté se suspenze podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové v množství 400 ml, extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se suší síranem hořečnatým. Po zpracování tohoto roztoku aktivním uhlím se roztok zkoncentruje za použití vakua. Získaný zbytek se trituruje diisopropyletherem. Tímto postupem vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se diisopropyletherem za vzniku 2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetátu ethylnatého ve formě syn isomeru v množství 8,34 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3290, 2225, 1735  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
1,12 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
3,47 (1H, t,  $J = 3$  Hz),  
3,97 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
4,67 (2H, d,  $J = 3$  Hz),  
6,95 (1H, s),  
7,26 (1H, s),  
8,77 (1H, s).

2. Podle tohoto provedení se 50% kyselina mravenčí v množství 41 ml přidá k roztoku tvořenému 2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetátem ethylnatým ve formě syn isomeru v množství 8,2 g a tetrahydrofuranem v množství 41 ml a tato směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu jedné hodiny. Takto získaný výsledný roztok se zkoncentruje na polovinu svého původního objemu za použití sníženého tlaku a vzniklá vysrážená hmota se oddělí filtrací a potom se promyje diisopropyletherem. Filtrát a promývací roztok se spojí a potom se zkoncentrují za použití vakua. Získaný zbytek se přidá k ethylesteru kyseliny octové v množství 200 ml za míchání. Vzniklé nerozpustné látky se oddělí filtrací a promyjí se diethyletherem, přičemž se získá

2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetát ve formě syn isomeru v množství 0,3 g. Získaný filtrát a ethylester kyseliny octové použitý jako promývací roztok se spojí, promyjí se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného dvakrát a potom se tato směs suší síranem hořečnatým. V dalším postupu se roztok zpracuje aktivním uhlím a zkoncentruje se za použití vakua. Tímto postupem získaný zbytek se usuší za použití vakua po přidavku benzenu. Tento zbytek se potom podrobí zpracování v chromatografické koloně, která je naplněna silikagelem, přičemž se jako elučního činidla použije benzen a ethylesteru kyseliny octové. Získaný eluát se zkoncentruje za použití vakua a získaný zbytek se trituruje diisopropyletherem. Tímto postupem se vysráží pevná hmota, která se oddělí filtrací, potom se promyje diisopropyletherem za vzniku stejné sloučeniny, jako byla uvedena výše, ve formě syn isomeru. Výtěžek produktu činí 2,658 g.

Charakteristika produktu: I. R. spektrum a N. M. R. spektrum jsou stejné jako v případě sloučeniny získané postupem podle provedení (3) v příkladu I.

#### Příklad N

Podle tohoto příkladu se hydrogenuhličitan sodný v množství 0,84 g přidá k suspenzi, která je tvořena kyselinou 2-(2-formamidothiazol-4-yl)oxalovou v množství 2 g ve vodě v množství 120 ml, za účelem přípravy roztoku. K tomuto roztoku se potom přidá 2-aminooxyacetát hydrochlorid ethylnatý v množství 4,56 g, přičemž se tímto roztokem míchá při teplotě okolí po dobu 3 hodin, přičemž se současně upraví hodnota pH přidavkem hydrogenuhličitanu sodného na 6. Hodnota pH tohoto výsledného roztoku se potom upraví na 1,5 za pomoci kyseliny chlorovodíkové, dále se provede vysolení roztoku a extrakce za pomoci ethylesteru kyseliny octové, přičemž se tato extrakce provede celkem třikrát. Získaný extrakt se v dalším suší za pomoci síranu hořečnatého a potom se zkoncentruje za použití vakua. Získaný zbytek se rozmělní za pomoci diethyletheru a vysrážená hmota se oddělí filtrací a usuší se, přičemž se získá kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxykarbonylmethoxyiminoctová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek činí 1,44 g. Teplota tání tohoto produktu je 112° Celsia (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3150, 1740, 1670, 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
1,23 (3H, t,  $J = 7$  Hz),

4,16 (2H, q, J = 7 Hz),  
4,77 (2H, s),  
7,56 (1H, s),  
8,54 (1H, s).

#### Příklad O

1. Podle tohoto provedení se 2-hydroxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 60 g a dále 1-brom-2-chlorethan v množství 54,1 g, uhličitán draselný v množství 78 g a N,N-dimethylformamid v množství 200 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je uvedeno v případě provedení podle příkladu F-(1), přičemž se tímto shora uvedeným postupem získá 2-(2-chlorethoxyimino)-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru. Výtěžek tohoto produktu činí 83,6 g, přičemž produkt je v olejové formě.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1740, 1680, 1430  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm):  
1,34 (3H, t, J = 7 Hz),  
2,34 (3H, s),  
3,72 (2H, t, J = 6 Hz),  
4,28 (2H, q, J = 7 Hz),  
4,46 (2H, t, J = 6 Hz).

2. Podle tohoto provedení se 2-(2-chlorethoxyimino)-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 83,6 g a dále sulfurylchlorid v množství 52,4 g a kyselina octová v množství 83,6 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě provedení postupu podle příkladu F-(2), přičemž tímto shora uvedeným postupem se připraví 2-(2-chlorethoxyimino)-3-oxo-4-chlorbutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru, přičemž produktem je olejovitá hmota. Výtěžek činí 68 g.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (film):  
1740, 1720  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm):  
1,32 (3H, t, J = 7 Hz),  
3,70 (2H, t, J = 6 Hz),  
4,29 (2H, q, J = 7 Hz),  
4,47 (2H, s),  
4,48 (2H, t, J = 6 Hz).

3. Podle tohoto provedení se 2-(2-chlorethoxyimino)-3-oxo-4-chlorbutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 68 g, a dále thiomočovina v množství 20,2 g, trihydrát acetátu sodného v množství 36,2 g, ethanol v množství 270 ml a voda v množství 170 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle provedení v příkladu F-(3), přičemž

se tímto shora uvedeným postupem získá 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetát ethylnatý ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 33,7 g. Teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 126 do 128 °C.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3440, 3260, 3140, 1725,  
1620, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
1,30 (3H, t, J = 7 Hz),  
3,78 (2H, t, J = 6 Hz),  
4,1 — 4,6 (4H, m),  
6,96 (1H, s),  
7,27 (2H, s).

4. Podle tohoto provedení se 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 30,5 g, a dále 1N vodný roztok hydroxidu sodného v množství 220 ml, methanol v množství 110 ml a tetrahydrofuran v množství 140 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě provedení postupu podle příkladu F-(4), přičemž tímto shora uvedeným postupem se získá kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)octová ve formě syn isomeru. Výtěžek tohoto produktu je 23,4 g a teplota tání činí 201 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3210, 3100, 1640, 1620, 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
3,83 (2H, t, J = 6 Hz),  
4,36 (2H, t, J = 6 Hz),  
6,92 (1H, s),  
7,30 (2H, s).

5. Podle tohoto provedení se kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)octová ve formě syn isomeru a v množství 15 g a dále anhydrid kyseliny octové v množství 24,5 g, kyselina mravenčí v množství 11,0 g a tetrahydrofuran v množství 50 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu F-(5), přičemž tímto shora uvedeným postupem se získá kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)octová ve formě syn isomeru a výtěžek tohoto produktu je 13,4 g. Teplota tání této sloučeniny činí 155 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3100, 1740, 1690, 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

3,87 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
4,40 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
7,60 (1H, s),  
8,56 (1H, s),  
12,62 (1H, pásmo s).

#### Příklad P

Podle tohoto příkladu se připraví suspenze, kterou tvoří kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)oxalová v množství 3,0 g v methanolu v množství 60 ml a ve vodě v množství 60 ml, přičemž potom se hodnota pH této suspenze upraví na hodnotu 8 za pomoci 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, přičemž se roztokem míchá. K tomuto zpracovanému roztoku se potom přidá hydrochlorid 2,2,2-trifluorethoxyaminu v množství 2,24 g a hodnota pH tohoto výsledného roztoku se potom upraví na 2,5 až 3 za pomoci 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Tímto roztokem se potom míchá při teplotě okolí po dobu 1,5 hodiny a z výsledného roztoku se odstraní methanol za použití sníženého tlaku. Tímto postupem se získá koncentrovaný roztok, jehož hodnota pH se upraví na 7 za pomoci 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, přičemž se roztok dále promyje ethylesterem kyseliny octové. Potom se k tomuto získanému vodnému roztoku přidá další ethylester kyseliny octové a hodnota pH se upraví na 1,5 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom se tento roztok extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Získaná vodná vrstva se potom znovu extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Takto získané extrakty se spojí, promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se usuší síranem hořečnatým. Tento roztok se potom zkoncentruje ve vakuu, za vzniku kyseliny 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)octové ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 2,4 g. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 162 do 163 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

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

3200, 1700, 1600, 1560  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

4,83 (2H, q,  $J = 8,5$  Hz),  
7,65 (1H, s),  
8,58 (1H, s),  
12,60 (1H, pásmo s).

#### Příklad Q

Postupem podle tohoto příkladu se kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)oxalová v množství 10 g a dále hydrogenuhlíčan sodný v množství 4,2 g a terc. butyl -2-aminoxyace-

tát v množství 8,1 g zpracovávají podobným způsobem, jako je uvedeno v postupu podle příkladu N, přičemž se získá olejová hmota. Tato olejová látka se potom trituruje n-hexanem a takto získaná vysrážená hmota se oddělí filtrací a usuší se, přičemž se získá kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-terc.butoxykarbonylmethoxyimino-octová ve formě syn isomeru, ve výtěžku 11,3 g. Teplota tání tohoto produktu je 117° Celsia (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

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

3180, 3140, 1750, 1690, 1630  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

1,46 (9H, s),  
4,66 (2H, s),  
7,56 (1H, s),  
8,56 (1H, s),  
12,67 (1H, pásmo s).

#### Příklad R

1. Podle tohoto provedení se 2-hydroxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 100 gramů a dále N,N-dimethylformamid v množství 300 ml, uhlíčitán draselný v množství 130 g a bromoctan v množství 121 g zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu F-(1), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je 2-n-oktyloxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 165,5 g, a tento produkt má podobu oleje.

#### Charakteristika produktu:

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

1745, 1695, 1470  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm):

0,6 — 2,1 (18H, m),  
2,35 (3H, s),  
4,0 — 4,6 (4H, m).

2. Podle tohoto provedení se 2-n-oktyloxyimino-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 165,5 g, a dále sulfurylchlorid v množství 84,7 g a kyselina octová v množství 165 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu F-(2), přičemž konečným produktem tohoto provedení podle vynálezu je 2-n-oktyloxyimino-4-chlor-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru v množství 169,6 g. Tento produkt je v podobě oleje.

#### Charakteristika produktu:

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

1745, 1710, 1465  $\text{cm}^{-1}$



N. M. R.  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, ppm):

0,6 — 2,1 (18H, m),

4,0 — 4,6 (4H, m),

4,48 (2H, s).

3. Podle tohoto provedení se 2-n-oktyloxyimino-4-chlor-3-oxobutyrát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 169,6 g a dále thiomocovina v množství 42,3 g, trihydrát acetátu sodného v množství 75,5 g, voda v množství 420 ml a ethanol v množství 1020 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu F-(3), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-oktyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 65 g a teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 77 do 78 °C.

Charakteristika produktu:

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

3470, 3250, 3125, 1735, 1545, 1465 cm<sup>-1</sup>

N. M. R.  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):

0,81 (3H, t, J = 6 Hz),

0,6 — 1,9 (15H, m),

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

4,28 (2H, q, J = 7 Hz),

6,86 (1H, s),

7,02 (2H, pásmo s).

4. Podle tohoto provedení se 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-oktyloxyiminoacetát ethylnatý ve formě syn isomeru a v množství 64 g a dále 2N vodný roztok hydroxidu sodného v množství 196 ml, methanol v množství 196 ml a tetrahydrofuran v množství 300 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu F-(4), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-oktyloxyiminoctová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 52,5 g a teplota tání tohoto produktu je 146 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

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

3170, 1635, 1565, 1460 cm<sup>-1</sup>

N. M. R.  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):

0,86 (3H, t, J = 6 Hz),

0,6 — 1,9 (12H, m),

4,06 (2H, t, J = 6 Hz),

6,81 (1H, s),

7,22 (2H, s).

5. Podle tohoto provedení se kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-oktyloxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 20 g a dále anhydrid kyseliny octové v množství 27,3 g a kyselina mravenčí v množství 12,3 g zpracovávají podobným způsobem,

jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu F-(5), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle uvedeného vynálezu je kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-oktyloxyiminoctová ve formě syn isomeru a výtěžek tohoto produktu je 21,3 g. Teplota tání tohoto produktu je 122 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

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

3350, 3150, 3050, 1700, 1675, 1560 cm<sup>-1</sup>

N. M. R.  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):

0,6 — 2,0 (15H, m),

4,16 (2H, t, J = 6 Hz),

7,56 (1H, s),

8,57 (1H, s),

12,67 (1H, s).

Příklad 1

1. Podle tohoto provedení se smísí N,N-dimethylformamid v množství 0,16 g a oxychlorid fosforečný v množství 0,34 g za účelem přípravy Vilsmeierova reakčního činidla, přičemž se postup provádí obvyklým způsobem, a výsledné Vilsmeierovo reakční činidlo se suspenduje v suchém ethylesteru kyseliny octové. K této suspenzi se potom přidá kyselina 2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoctová ve formě syn isomeru v množství 0,46 g, přičemž se provádí míchání a směs se chladí na ledové lázni, potom se tento roztok dále míchá při teze uvedené teplotě po dobu 30 minut za účelem přípravy aktivního kyselého roztoku. V dalším postupu se rozpustí hydrochlorid p-nitrobenzyl 7-amino-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu v množství 2,10 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 200 ml. K tomuto roztoku se potom přidá roztok aktivované kyseliny, získaný shora uvedeným způsobem, přičemž tyto látky jsou o teplotě -20 °C, s uvedeným roztokem se míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od -20 do -5 °C po dobu 1,5 hodiny. Poté se k výslednému roztoku přidá voda a ethylester kyseliny octové v množství 100 mililitrů při teplotě -20 °C, přičemž se tímto způsobem vytvoří nerozpustný produkt, který se oddělí filtrací, promyje vodou a acetone a potom se suší za vzniku p-nitrobenzyl 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 0,6 g. Z výše získaného filtrátu se potom odstraní ethylester kyseliny octové a získaná vodná vrstva se extrahuje za pomoci ethylesteru kyseliny octové v množství 50 ml, přičemž se tento krok provádí dvakrát. Vzniklá ethylacetátová vrstva a uvedený extrakt se spojí, promyjí se pomocí 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, potom nasyceným roztokem hydro-

genuhlčitanu sodného ve vodě a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, a potom se tento roztok suší síranem hořečnatým. Po odstranění ethylesteru kyseliny octové z uvedeného roztoku se ke vzniklému zbytku přidá diethylether. Tímto způsobem vznikne nerozpustný produkt, který se oddělí filtrací, a výsledným produktem je stejná sloučenina podle vynálezu v množství 0,25 g. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 226 do 228 °C [za rozkladu]. Celkový výtěžek je tedy 0,85 g.

#### Charakteristika produktu:

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

3250, 1780, 1720, 1685, 1645,  
1605, 1550, 1520  $\text{cm}^{-1}$

##### N. M. R. $\delta_{\text{ppm}}$ (DMSO- $d_6$ ):

3,45 (2H, pásmo s),  
3,93 (3H, s),  
5,35 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,50 (2H, s),  
5,95 (1H, dd,  $J = 5,8$  Hz),  
7,43 (1H, s),  
7,72 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
8,28 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
8,55 (1H, s),  
9,80 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

2. Podle tohoto provedení se rozpustí p-nitrobenzyl 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)]-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru v množství 0,8 g ve smíchaném roztoku methanolu v množství 30 ml a tetrahydrofuranu v množství 60 ml. K tomuto roztoku se potom přidá 10% paládium nanesené na uhlíku v množství 0,4 g, přičemž se takto připravená směs podrobí katalytické redukci, prováděné při teplotě okolí a za atmosférického tlaku. Použitý výše uvedený katalyzátor se potom odfiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. K takto vzniklému zbytku se přidá voda v množství 30 ml a směs se upraví tak, aby hodnota pH činila 7,5, přičemž se tato úprava provede vodným roztokem kyselého uhlčitanu sodného. Po odstranění nerozpustných látek se z této uvedené směsi, což se provede odfiltrováním, se získaný filtrát promyje ethylesterem kyseliny octové v množství 50 ml. K získanému roztoku se potom přidá 70 ml ethylesteru kyseliny octové a hodnota pH směsi se potom upraví na 1,5, přičemž se tato úprava provede 10% roztokem kyseliny chlorovodíkové, a získaná směs se potom protřepe intenzívním způsobem. Po odstranění ethylacetátové vrstvy se vodná vrstva podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové v množství 30 ml, přičemž se uvedená extrakce provede dvakrát. Tímto krokem získaná ethylacetátová vrstva a extrakty se spojí, potom se promyjí vodným nasyceným roztokem chloridu sod-

ného, usuší se pomocí síranu hořečnatého a potom se provede zkoncentrování za sníženého tlaku, přičemž se tímto postupem získá jako konečný produkt kyselina 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)]-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru ve výtěžku 0,48 g. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 165 do 174 °C [za rozkladu].

#### Charakteristika produktu:

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

3250, 1780, 1730, 1690, 1660, 1550  $\text{cm}^{-1}$

##### N. M. R. $\delta_{\text{ppm}}$ (DMSO- $d_6$ ):

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

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

#### Charakteristika produktu:

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

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

##### N. M. R. $\delta_{\text{ppm}}$ (DMSO- $d_6$ ):

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

4. Podle tohoto provedení se hydrochlo-

rid kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 1,5 g hydrogenuhličitan sodný v množství 0,56 g rozpustí ve vodě v množství 50 ml při teplotě okolí za míchání a potom se provede lyofilizace. K tomuto produktu, získanému shora uvedeným postupem, se po kapkách přidá roztok jedmethyhexanoátu v množství 0,93 g v dimethylformamidu v množství 5 ml, přičemž přídavek je prováděn po kapkách k roztoku výše uvedeného produktu v dimethylformamidu v množství 15 ml při teplotě  $-5^{\circ}\text{C}$  a roztok se míchá při téže uvedené teplotě po dobu 30 minut.

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

#### Příklad 2

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 2-[2-(2,2,2-trifluoracetamido)-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 0,65 g přidá při teplotě  $0^{\circ}\text{C}$  do Vilsmeierova reakčního činidla, které bylo předtím připraveno z dimethylformamidu a oxychloridu fosforečného, v ethylesteru kyseliny octové v množství 10 ml, a takto získaná směs se míchá při téže shora uvedené teplotě po dobu 40 minut, přičemž účelem tohoto kroku je připravit aktivovaný kyselinový roztok. Tento aktivovaný kyselinový roztok se potom přidá po kapkách k roztoku kyseliny 7-amino-2,3-dimethyl-3-cefem-4-karboxylové v množství 0,5 g a trimethylsilylacetamidu v množství 1,73 g v ethylesteru ky-

seliny octové v množství 30 ml při teplotě  $-20^{\circ}\text{C}$  a takto získaná směs se potom míchá při téže teplotě po dobu 40 minut. K této výsledné směsi se potom přidá voda v množství 10 ml a vzniklá ethylacetátová vrstva se od této směsi oddělí a promyje se vodou. K tomuto roztoku se potom přidá voda v množství 30 ml a hodnota pH této směsi se potom upraví na 7,5 za pomoci hydrogenuhličitanu sodného za současného chlazení na ledové lázni. Tato směs se potom řádně protřepe, vzniklá vodná vrstva se oddělí. K tomuto vodnému roztoku se potom přidá ethylester kyseliny octové v množství 50 ml, hodnota pH této směsi se potom upraví na 2 za pomoci zředěného roztoku kyseliny chlorovodíkové za současného míchání směsi a vzniklá ethylacetátová vrstva se oddělí, potom se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, zpracuje se aktivním uhlím, provede se sušení pomocí síranu hořečnatého a potom se roztok zkoncentruje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se rozmělní s diisopropyletherem, přičemž tímto shora uvedeným postupem se získá kyselina 7-[2-(2-(2,2,2-trifluoracetamido)-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2,3-dimethyl-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru ve výtěžku 0,9 g.

#### Charakteristika produktu:

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

3250, 1780, 1725, 1680, 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):

1,43 (3H, d,  $J = 8$  Hz),  
1,92 (1H, s),  
3,82 (3H, s),  
3,98 (1H, q,  $J = 8$  Hz),  
5,18 (1H, d,  $J = 6$  Hz),  
5,73 (1H, AB-q,  $J = 6$  Hz),  
7,43 (1H, s),  
9,63 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

2. Podle tohoto provedení se kyselina 7-[2-(2-(2,2,2-trifluoracetamido)-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2,3-dimethyl-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 0,86 g rozpustí ve vodném roztoku o hmotnosti 9 ml, který obsahuje trihydrát acetátu sodného v množství 2,3 g, a tento roztok se potom míchá při teplotě okolí po dobu 19 hodin. Tímto postupem vznikne nerozpustná látka, která se z výsledné směsi odstraní odfiltrováním, a takto získaný filtrát se upraví tak, aby hodnota pH činila 2,5, přičemž se uvedená úprava provede za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové, za současného chlazení na ledové lázni. Tímto shora uvedeným postupem se získá sraženina, která se oddělí filtrací, potom se promyje vodou a usuší se, přičemž konečným produktem je kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimi-

noacetamido]-2,3-dimethyl-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru. Výtěžek tohoto produktu činí 0,16 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3320, 3200, 1770 pásma, 1670, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
1,44 (3H, d,  $J = 7$  Hz),  
1,98 (3H, s),  
3,57 (1H, q,  $J = 7$  Hz),  
3,82 (3H, s),  
5,18 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,73 (1H, dd,  $J = 5, 8$  Hz),  
6,76 (1H, s),  
9,63 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

### Příklad 3

1. Podle tohoto provedení se směs skládající se z kyseliny 2-[2-(2,2,2-trifluoracetamido)-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoctové ve formě syn isomeru a v množství 0,8 g, dimethylformamidu v množství 0,20 g, oxychloridu fosforečného v množství 0,41 g a ethylesteru kyseliny octové v množství 10 ml míchá po dobu 30 minut za současného chlazení na ledové lázni, za účelem přípravy aktivovaného kyselinového roztoku, přičemž postup probíhá obdobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 2-(1). Současně se odděleně připraví roztok skládající se z kyseliny 7-amino-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylové ve formě hydrochloridu v množství 0,6 g a trimethylsilylacetamidu v množství 3 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 15 ml, přičemž tento roztok se míchá při teplotě 40 °C po dobu 3 hodin. K takto připravenému roztoku se potom po kapkách přidává aktivovaný kyselinový roztok při teplotě pohybující se v rozmezí od -10 °C do -20 °C Celsia po dobu 2 minut a tato směs se potom míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu 1,5 hodiny. Potom se k výslednému roztoku přidá voda v množství 10 ml, čímž vznikne ethylacetátová vrstva, která se oddělí a ponechá stát. Tímto způsobem vznikne sraženina, která se oddělí odfiltrováním za vzniku konečného produktu, kterým je kyselina 7-[2-[2-(2,2,2-trifluoracetamido)-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu činí 0,3 g. V dalším postupu se vodná vrstva, která se oddělí z ethylacetátové vrstvy, zpracuje extrahováním ethylesterem kyseliny octové a získaný extrakt se spojí s matečnou kapalinou, získanou shora uvedeným způsobem. Získaný ethylacetátový roztok se potom promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, usuší se síranem hořečnatým a potom se odfiltruje. Tímto postupem získaný filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a získaný zbytek

se promyje diethyletherem, přičemž se tímto shora uvedeným způsobem získá stejná sloučenina, jako je uvedeno výše, s výtěžkem 0,25 g. Celkový výtěžek tohoto postupu je tedy 0,55 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3230, 1770, 1715, 1650, 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
3,62 (2H, AB-q,  $J = 16$  Hz),  
3,78 (3H, 3H, s),  
3,93 (3H, s),  
5,17 (1H, d,  $J = 4$  Hz),  
5,54 (1H, dd,  $J = 8, 4$  Hz),  
7,60 (1H, s),  
9,69 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

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

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3300, 1770, 1660, 1630, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
3,60 (2H, pásmo s),  
3,75 (3H, s),  
3,83 (3H, s),  
5,12 (1H, d,  $J = 4$  Hz),  
5,55 (1H, dd,  $J = 4, 8$  Hz),  
6,82 (1H, s),  
9,52 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

## Příklad 4

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se k suspenzi p-nitrobenzyl 7-fenylacetamido-3-cefem-4-karboxylátu v množství 10,50 g v suchém dichlormethanu v množství 100 ml přidá v suchém dichlormethanu v množství 100 ml suchý pyridin v množství 2,14 g. K takto připravenému roztoku se potom přidá chlorid fosforečný v množství 5,50 g, přičemž se přidavek provede při teplotě  $-10^{\circ}\text{C}$ , a takto získaná směs se potom míchá při teplotě  $-5^{\circ}\text{C}$  po dobu 45 minut a potom dále ještě při teplotě  $10^{\circ}\text{C}$  po dobu jedné hodiny. K této výsledné směsi se dále přidá methanol v množství 520 g a tato směs se potom míchá při teplotě  $-20^{\circ}\text{C}$  po dobu 1,5 hodiny. Tímto shora uvedeným způsobem vzniknou vysrážené látky, které se oddělí filtrací, promyjí se dichlormethanem v množství 120 ml a nakonec diethyletherem v množství 130 ml, a potom se provede sušení, přičemž tímto shora uvedeným postupem se získá p-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylát ve výťažku 7,90 g. Teplota tání tohoto produktu je  $182^{\circ}\text{C}$  (za rozkladu).

## Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\text{max}}$  (nujol):1790, 1730, 1638,  $1600\text{ cm}^{-1}$ .N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):

3,78 (2H, d,  $J = 4\text{ Hz}$ ),  
 5,27 (2H, dd,  $J = 5\text{ Hz}$ ),  
 5,44 (2H, s),  
 6,87 (1H, t,  $J = 4\text{ Hz}$ ),  
 7,72 (2H, d,  $J = 9\text{ Hz}$ ),  
 8,26 (2H, d,  $J = 9\text{ Hz}$ ).

2. Podle tohoto provedení se Vilsmeierova reakční činidlo, připravené z dimethylformamidu v množství 0,43 g a oxychloridu fosforečného v množství 0,92 g, suspenduje v suchém ethylesteru kyseliny octové v množství 10 ml. K této suspenzi se potom přidá kyselina 2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 1,15 g, přičemž se současně provádí chlazení na ledové lázni a směs se míchá. Potom se míchání provádí i v dalším postupu při téže uvedené teplotě po dobu 30 minut, za účelem přípravy aktivovaného kyselinového roztoku. Současně se odděleně p-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylát ve formě hydrochloridu a v množství 1,79 g a trimethylsilylacetamid v množství 5,0 g, rozpustí v ethylesteru kyseliny octové v množství 40 ml. K takto připravenému roztoku se potom přidá aktivovaný kyselinový roztok při teplotě  $-20^{\circ}\text{C}$ , přičemž se přidá všechno najednou, a takto získaná směs se potom míchá při téže uvedené teplotě po dobu 2,5 hodiny. K získanému výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 60 ml a ethylester kyseliny

ny octové v množství 200 ml, čímž vznikne ethylacetátová vrstva, která se oddělí, potom se promyje 10% roztokem kyseliny chlorovodíkové v množství 60 ml, dále nasycený vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného v množství 60 ml a nakonec vodným roztokem chloridu sodného v množství 50 ml. Potom se provede sušení roztoku pomocí síranu hořečnatého, zpracování pomocí aktivního uhlí a nakonec se roztok odpaří za sníženého tlaku. Tímto se získá zbytek, ke kterému se přidá diethylether, a vzniklá sraženina se oddělí filtrací. Tímto výše uvedeným postupem se získá p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a ve výťažku 1,30 g. Teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od  $210^{\circ}\text{C}$  do  $212^{\circ}\text{C}$  (za rozkladu).

## Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\text{max}}$  (nujol):3240, 1780, 1730, 1690, 1655, 1605, 1550,  $1520\text{ cm}^{-1}$ .N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):

3,65 (2H, pásmo s),  
 3,90 (3H, s),  
 5,20 (1H, d,  $J = 5\text{ Hz}$ ),  
 5,43 (2H, s),  
 5,95 (1H, q,  $J = 5, 8\text{ Hz}$ ),  
 6,68 (1H, t,  $J = 4\text{ Hz}$ ),  
 7,42 (1H, s),  
 7,72 (2H, d,  $J = 9\text{ Hz}$ ),  
 8,28 (2H, d,  $J = 9\text{ Hz}$ ),  
 8,46 (1H, s),  
 9,72 (1H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ).

3. Podle tohoto provedení se k roztoku, který se skládá z p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 1,25 g v methanolu v množství 40 ml a tetrahydrofuranu v množství 50 ml, přidá 10% paládium na uhlíku v množství 0,65 g a takto připravená směs se podrobí katalytické redukci při teplotě okolí a za atmosférického tlaku, která probíhá po dobu 3,5 hodiny. Potom se z výsledné reakční směsi odstraní katalyzátor, a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se připraví zbytek, ke kterému se přidá 80 ml vody, a takto získaná směs se upraví na hodnotu pH 7,5, přičemž se tato úprava provede pomocí vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Po tomto zákroku se vytvoří nerozpustné látky, které se odfiltrují. Vzniklý filtrát se promyje ethylesterem kyseliny octové v množství 50 ml a k získanému roztoku se potom přidá 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Hodnota pH tohoto roztoku se potom upraví na hodnotu 1,5 za pomoci 10-procentního roztoku kyseliny chlorovodíko-

vé a vzniklá ethylacetátová vrstva se oddělí. Po tomto oddělení zůstane vodná fáze, která se podrobí extrahování ethylesterem kyseliny octové v množství 80 ml, přičemž uvedená extrakce se provede celkem dvakrát, a získané extrakty se spojí s ethylacetátovou vrstvou, která byla získána shora uvedeným postupem. Potom se tento roztok promyje vodným roztokem chloridu sodného, usuší se pomocí síranu hořečnatého a potom se nakonec zkoncentruje za sníženého tlaku. Tímto shora uvedeným postupem se získá jako konečný produkt kyselina 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu činí 0,60 g. Teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 176 do 183 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

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

3250, 1780, 1690, 1660, 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):

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

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

#### Charakteristika produktu:

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

3300, 1770, 1710, 1660, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):

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

5. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok skládající se z kyseliny 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru v množství 10,8 g, dále z koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 11 g a z methanolu v množství 350 ml, míchá při teplotě okolí po dobu 4 hodin. Výsledný roztok se potom zkoncentruje za sníženého tlaku a k takto získanému zbytku se potom přidá ethylester kyseliny octové. Hodnota pH tohoto výše uvedeného roztoku se potom upraví na 8,0 za pomoci nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného ve vodě. Tímto postupem vzniká vodná vrstva se oddělí a promyje se diethyletherem. V dalším postupu podle tohoto provedení se do vodného roztoku přivádí dusík a tento dusík probublává uvedeným vodným roztokem, přičemž hodnota pH vodného roztoku se potom upraví na hodnotu 4,0 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto postupem se vytvoří sraženiny, které se oddělí filtrací a potom se vysrážené látky promyjí vodou. Výsledným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 8,2 g. Teplota tání tohoto produktu je větší než 290 °C.

#### Charakteristika produktu:

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

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

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):

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

6. Podle tohoto provedení se postupuje

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

Charakteristika produktu:

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

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

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , ppm):

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

7. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se produkt získaný shora uvedeným postupem rozpustí v suchém N,N-dimethylformamidu v množství 20 ml. K takto získanému roztoku se potom po kapkách přidá roztok jodmethyl-n-hexanoátu v množství 1,33 g a suchý N,N-dimethylformamid v množství 5 ml, přičemž se tento přídavek provede při teplotě  $-40^\circ\text{C}$  během intervalu 5 minut. V dalším postupu se tento roztok míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu 40 minut a potom ještě po dobu 45 minut za současného chlazení na ledové lázni. Takto připravený roztok se potom přidá k míchanému roztoku skládajícímu se z ethylesteru kyseliny octové v množství 60 ml a z vody v množství 125 ml. Tímto postupem se vytvoří ethylacetátová vrstva, která se oddělí, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného ve vodě a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Potom se provede sušení za pomoci síranu hořečnatého a nakonec se tento roztok zpracuje aktivním uhlím. Po odstranění ethylesteru kyseliny octové z uvedeného roztoku se získaný zbytek trituruje s diethyletherem. Konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je n-hexanoyloxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek činí 750 mg.

Charakteristika produktu:

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

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

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):

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

8. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 1,1 g suspenduje ve směsi ethanolu v množství 10 ml a vody v množství 15 ml. K takto připravené suspenzi se potom po kapkách přidává 1 N vodný roztok hydroxidu draselného v množství 6 ml, přičemž se tento přídavek uskutečňuje při teplotě pohybující se v rozmezí od 5 do 7  $^\circ\text{C}$  během 10 minut, a potom se provádí míchání s touto směsí po dobu 10 minut. Hodnota pH tohoto výsledného roztoku se potom upraví na pH 7,5 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové, přičemž se v dalším postupu provádí promývání pomocí roztoku ethylesteru kyseliny octové a nakonec se hodnota pH znovu upraví na hodnotu 2,5 opět pomocí 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto postupem se vysrážejí krystalky, které se oddělí filtrací, přičemž výsledkem tohoto provedení je směs kyseliny 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru v množství 0,32 g a kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru, přičemž tato sloučenina je přítomna v množství 0,035 g.

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

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3300—3100, 1760, 1670, 1585, 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

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

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

Charakteristika produktu:

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

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , ppm):  
3,51 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
3,59 (1H, d,  $J = 3$  Hz),  
3,97 (3H, s),  
5,15 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,82 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
6,33 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 3 Hz),  
6,95 (1H, s).

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

Charakteristika produktu:

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

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , ppm):  
3,53 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
3,59 (1H, d,  $J = 3$  Hz),  
3,96 (3H, s),  
5,16 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,84 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
6,32 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 3 Hz),  
7,98 (1H, s).

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

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

Charakteristika produktu:

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

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , ppm):  
1,4—2,1 (4H, m),  
3,22 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
3,55 (1H, d,  $J = 6$  Hz),  
3,65 (1H, d,  $J = 3$  Hz),  
3,82 (1H, d,  $J = 6$  Hz),  
3,97 (3H, s),  
5,18 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,85 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
6,33 (1H, dd,  $J = 6$  Hz, 3 Hz),  
7,00 (1H, s).

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

Charakteristika produktu:

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



N. M. R.  $\delta$  ( $D_2O$ , ppm):

1,3–2,1 (6H, m),  
3,03 (2H, t,  $J = 7$  Hz),  
3,54 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
3,64 (1H, d,  $J = 3$  Hz),  
3,80 (1H, d,  $J = 6$  Hz),  
3,97 (2H, s),  
5,17 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,84 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
6,32 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 3 Hz),  
6,99 (1H, s).

14. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 20% roztok hydroxidu sodného ve vodě přidá k suspenzi kyseliny 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 15 g, ve směsi ethanolu v množství 8 ml a vody v množství 8 ml, při teplotě okolí, za účelem přípravy roztoku o hodnotě pH 7,5. V dalším postupu se potom tento roztok zfiltruje a promyje, přičemž se vzniklý filtrát a použitá promývací kapalina spojí (tato směs obsahuje 18,3 ml vody) a potom se přidá po kapkách do ethanolu o objemu 46 ml při teplotě pohybující se v rozmezí od 20 do 25 °C, přičemž se provádí míchání směsí a v dalším postupu se i nadále míchá směsí při téže teplotě po dobu 30 minut. K této výše uvedené směsi se potom po kapkách přidá ethanol v množství 28 ml během intervalu 30 minut. V dalším se touto směsí míchá při téže uvedené teplotě po dobu 2 hodin. Tímto postupem se vysráží pevné látky, které se oddělí filtrací, promyjí se ethanolem o objemu 20 ml a usuší se za použití vakua při teplotě okolí, přičemž výsledným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je dihydrát 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu sodného ve formě syn isomeru, a ve výtěžku 13,5 g. Teplota tání takto připraveného produktu je 260 °C (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

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

3430, 3250, 1760 (rozmezí), 1745, 1650, 1630 (rozmezí), 1590, 1540  $cm^{-1}$ .

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

promyje ethanolem a nakonec se suší za sníženého tlaku, přičemž konečným produktem tohoto postupu podle vynálezu je dihydrát 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu sodného ve formě syn isomeru a ve výtěžku 13,45 g.

16. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 4 N vodný roztok hydroxidu sodného opatrně přidá po kapkách k míchané suspenzi, která se skládá z kyseliny 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 52 g ve vodě o objemu 100 ml, přičemž tato fáze se provede při teplotě ležící pod 5 °C za účelem přípravy roztoku o hodnotě pH pohybující se v rozmezí od 7,0 do 7,5. Po provedení tohoto postupu se vysráží pevné látky, které se odfiltrují a promyjí, a získaný filtrát a promývací kapalina se spojí a tato směs v množství 200 ml se potom přidá po kapkách k ethanolu o objemu 2 l, přičemž se tento přídatek uskuteční za míchání během intervalu 30 minut, a v míchání se potom pokračuje při teplotě okolí po dobu 15 minut a potom při teplotě pohybující se v rozmezí od 5 do 10 °C po dobu jedné hodiny. Tímto postupem se vysráží hmota, která se oddělí filtrací, potom se promyje ethanolem o objemu 200 ml a nakonec se provede sušení ve vakuu při teplotě 30 °C, přičemž výsledkem tohoto provedení podle vynálezu je amorfni 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný ve formě syn isomeru a ve výtěžku 46,3 g.

Charakteristika produktu:

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

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

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

18. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se krystalky získané postupem podle shora uvedeného příkladu 4-(14) suší za pomoci kyslíčníku fosforečného a ve vakuu po dobu jednoho dne při teplotě okolí, přičemž se tímto postupem podle vynálezu

získá 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát sodný ve formě syn isomeru.

#### Příklad 5

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se Vilsmeierovo reakční činidlo, které bylo předem připraveno z dimethylformamidu v množství 0,22 g a z oxychloridu fosforečného v množství 0,46 g, suspenduje v suchém ethylesteru kyseliny octové o objemu 20 ml. V dalším postupu podle tohoto provedení se k této suspenzi přidá kyselina 2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoctová ve formě anti isomeru a v množství 0,62 g, přičemž se tento přídatek uskuteční za chlazení na ledové lázni a za míchání, a potom se takto připravená směs míchá při téže uvedené teplotě po dobu 30 minut, za účelem přípravy aktivního kyselinového roztoku. Potom se tento výše uvedený roztok přidá ve formě jednorázového přídatku k roztoku p-nitrobenzyl-7-amino-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu o hmotnosti 1 g a trimethylsilylacetamidu v množství 2,58 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 20 ml, při teplotě  $-20^{\circ}\text{C}$  za míchání, a takto připravený roztok se potom míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-10$  do  $-20^{\circ}\text{C}$  po dobu 1,5 hodiny. K tomuto výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 20 ml a nakonec se tento roztok míchá při teplotě  $-20^{\circ}\text{C}$ . Tímto výše uvedeným postupem vznikne ethylacetátová vrstva, která se oddělí, a zbylá vodná vrstva se podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové v množství 20 ml. V dalším postupu se uvedená ethylacetátová vrstva a extrakt spojí, potom se promyje za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové v množství 20 ml, přičemž se toto promytí provede celkem dvakrát, potom vodou v množství 20 ml jednou, 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného ve vodě v množství 20 ml celkem třikrát, a nakonec vodným roztokem chloridu sodného v množství 20 ml jednou. Potom se provede sušení tohoto roztoku a tento roztok se dále zkoncentruje za sníženého tlaku. Tímto shora uvedeným opatřením se získá zbytek, který se promyje diethyletherem v množství 50 ml, přičemž výsledným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je p-nitrobenzyl 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylát ve formě anti isomeru a ve výtěžku 1,27 g. Teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od  $135$  do  $145^{\circ}\text{C}$  (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\text{max}}$  (nujol):  
3150 až 3300 (pásmo), 1780, 1730, 1670 až 1690 (pásmo)  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
3,83 (2H, AB-q,  $J = 17$  Hz),  
3,97 (3H, s),  
5,23 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,41 (2H, s),  
5,9 (1H, dd,  $J = 5, 8$  Hz),  
7,62 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,0 (1H, s),  
8,2 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,42 (1H, s),  
9,55 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
12,43 (1H, s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 10% paládium na uhlí v množství 0,6 g přidá k roztoku p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě anti isomeru a v množství 1,16 g v methanolu o objemu 20 ml a tetrahydrofuranu o objemu 40 ml, a potom se takto připravená směs podrobí katalytické redukci při teplotě okolí a za atmosférického tlaku, přičemž tato redukce probíhá po dobu 5 hodin. Po provedení této redukce se z reakční směsi odstraní katalyzátor a vzniklý filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. K takto vzniklému zbytku se přidá voda v množství 30 ml a ethylester kyseliny octové v množství 60 ml, přičemž hodnota pH této výsledné směsi se upraví na hodnotu 7,5 za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a potom se v dalším postupu tento roztok řádně protřepe. Po tomto zpracování se vytvoří vodná vrstva, která se oddělí a k vodnému roztoku se přidá ethylester kyseliny octové v množství 90 ml. Hodnota pH této výše uvedené vodné vrstvy se potom upraví na hodnotu 2,5 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové, přičemž tato fáze probíhá za míchání a za současného chlazení na vodní lázni; vytvoří se ethylacetátová vrstva, která se oddělí. Zůstane vodná vrstva, která se podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové v množství 30 ml, přičemž se tímto způsobem získá extrakt, který se spojí s výše uvedenou ethylacetátovou vrstvou, potom se provede promytí za pomoci vodného roztoku chloridu sodného, sušení a nakonec se uvedený roztok zkoncentruje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se potom promyje diisopropyletherem, přičemž se tímto shora uvedeným postupem získá kyselina 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě anti isomeru, přičemž výtěžek činí 0,47 g. Tato výše uvedená sloučenina se zbarvila při teplotě  $210^{\circ}\text{C}$  a rozložila se při teplotě vyšší než  $250^{\circ}\text{C}$ .

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\text{max}}$  (nujol):  
3250, 1780, 1720 (pásmo), 1670 až 1690  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
 3,8 (2H, AB-q,  $J = 17$  Hz),  
 4,0 (3H, s),  
 5,21 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
 5,83 (1H, dd,  $J = 5, 8$  Hz),  
 8,05 (1H, s),  
 8,47 (1H, s),  
 9,55 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
 12,55 (1H, pásmo s).

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

#### Charakteristika produktu:

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

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

#### Příklad 6

1. Podle tohoto provedení se nejdříve připraví Vilsmeierovo reakční činidlo ze suchého dimethylformamidu v množství 0,39 gramu, suchého ethylesteru kyseliny octové v množství 1,2 ml a oxychloridu fosforečného v množství 0,84 g, přičemž tato příprava probíhá obvyklým způsobem. K tomuto roztoku se potom přidá roztok kyseliny 2-[1,2,3-thiadiazol-4-yl]-2-methoxyiminoacetové ve formě syn isomeru a v množství 0,93 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 10 mililitrů a při teplotě  $-15$  °C, za účelem přípravy aktivního kyselinového roztoku. Současně a odděleně se p-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylát v množství 1,5 g, trimethylsilylacetamid v množství 4,6 g a bis(trimethylsilyl)acetamid v množství 1 ml v suchém ethylesteru kyseliny octové v množství 50 ml míchá při teplotě 45 °C po dobu 5 hodin za účelem přípravy roztoku.

K tomuto výše uvedenému roztoku se potom přidá ve formě jednorázového přídatku aktivní kyselinový roztok, získaný shora uvedeným postupem, přičemž tato fáze probíhá při teplotě  $-10$  °C a za míchání. Takto smíchaný roztok se potom míchá při teplotě  $-5$  °C po dobu 1,5 hodiny. Potom se v dalším postupu podle tohoto provedení k této reakční směsi přidá voda, přičemž vzniknou nerozpustné látky, které se oddělí filtrací, potom se promyje ethylesterem kyseliny octové a nakonec vodou a provede se sušení. Výsledným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je p-nitrobenzyl 7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě světle žlutého prášku a ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek činí 1,9 g. Teplota tání tohoto výše uvedeného produktu se pohybuje v rozmezí od 243 do 245 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\text{max}}$  (nujol):  
 3250, 1782, 1725, 1655, 1630,  
 1600, 1520, 1345  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
 3,69 (2H, AB-q,  $J = 14$  Hz),  
 4,00 (3H, s),  
 5,24 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
 5,46 (2H, s),  
 6,00 (1H, dd,  $J = 5, 8$  Hz),  
 6,68 (1H, t,  $J = 4$  Hz),  
 7,7 — 8,4 (4H, m),  
 9,44 (1H, s),  
 9,88 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 10% paládium nanesené na aktivním uhlíku v množství 0,85 g přidá k roztoku p-nitrobenzyl 7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 1,65 g, v methanolu o objemu 70 mililitrů a tetrahydrofuranu v množství 90 mililitrů, a tato výše uvedená směs se potom podrobí katalytické redukci, která se provede při teplotě okolí a za atmosférického tlaku po dobu 3,5 hodiny. Po provedení této reakce se katalyzátor odstraní od reakční směsi odfiltrováním a získaný filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá zbytek, který se zředí vodou, a takto vzniklá směs se upraví na hodnotu pH pohybující se v rozmezí od 7 do 8 za pomoci hydrogenuhlíčitanu sodného, potom se v dalším postupu provede promytí tohoto roztoku ethylesterem kyseliny octové, dále se provede opět úprava pH za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové na hodnotu 1,5 a nakonec se tento uvedený výsledný roztok podrobí extrahování za pomoci ethylesteru kyseliny octové. Tímto shora uvedeným postupem se získá

extrakt, který se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, potom se provede sušení za pomoci síranu hořečnatého a potom se tento roztok zfiltruje. Získaný filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku, přičemž se získá zbytek, který se rozmělní s diethyletherem. Tímto postupem vysrážená hmota se oddělí filtrací a potom se usuší, přičemž výsledným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě žlutého prášku a ve formě syn isomeru ve výtěžku 0,3 g. Teplota tání tohoto výše uvedeného produktu se pohybuje v rozmezí od 200 do 210 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

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

3250, 2550 až 2600, 1785, 1715,  
1655, 1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ,

##### N. M. R. $\delta_{\text{ppm}}$ (DMSO- $d_6$ ):

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

#### Příklad 7

Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se kyselina 7-amino-3-cefem-4-karboxylová v množství 1,7 g a hydrogenuhličitan sodný v množství 2,84 g rozpustí ve směsi vody v množství 35 ml a acetonu v množství 35 ml. Současně se odděleně přidá po kapkách oxychlorid fosforečný v množství 1,95 ml k suspenzi tvořené kyselinou 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminooctovou ve formě syn isomeru a v množství 3,42 g, v suchém ethylesteru kyseliny octové v množství 34 ml, přičemž uvedený přídatek se provede během 10 minut, při teplotě pohybující se v rozmezí od 0 do 6 °C, takto vytvořená směs se potom míchá při téže uvedené teplotě po dobu 30 minut. Takto vzniklý roztok se dále zpracuje tak, že se k němu po kapkách přidává roztok trimethylsilylacetamidu v množství 2,39 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 5 ml, přičemž toto přidávání probíhá při teplotě pohybující se v rozmezí od 0 do 6 °C po dobu 20 minut, a takto získaná směs se potom míchá po dobu 20 minut. K této výše uvedené směsi se potom přidá oxychlorid fosforečný v množství 1,95 ml, přičemž toto přidávání se uskutečňuje po kapkách a při výše uvedené teplotě a dále v intervalu 10 minut, přičemž takto získaná směs se potom míchá po dobu 30 minut. V dalším postupu se k této shora uvedené směsi přidává po kapkách dimethylformamid v množ-

ství 1,29 ml, přičemž uvedené přidávání se provede během 10 minut při téže uvedené teplotě, a potom se výsledná směs míchá po dobu jedné hodiny, za účelem přípravy čistého roztoku. Tento výše uvedený roztok se potom přidává po kapkách k roztoku kyseliny 7-amino-3-cefem-4-karboxylové při teplotě pohybující se v rozmezí od -5 do 5 °C, přičemž se tento přídatek uskuteční během 30 minut, při hodnotě pH pohybující se v rozmezí od 6,5 do 7,5, a takto vzniklá reakční směs se potom míchá po dobu jedné hodiny při téže shora uvedené teplotě. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá ethylester kyseliny octové v množství 200 ml, přičemž vytvořená vodná vrstva se oddělí, promyje se methylenchloridem, potom se nechá probublat dusíkem a nakonec se hodnota pH upraví pomocí kyseliny octové. Tento roztok se potom podrobí zpracování v chromatografické koloně, která je naplněna makroporézním, neionogenním adsorpčním pryskyřicovým materiálem „Diaion HP-20“ (obchodní označení výrobku firmy Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), a jako elučního činidla se v tomto případě použije 20% vodného roztoku isopropylalkoholu. Takto získaný eluát se zkoncentruje za sníženého tlaku a potom lyofilizuje, přičemž konečným produktem podle tohoto příkladu je kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 2,0 g. Tento produkt byl identifikován podle stejného vzorku pomocí IR a NMR spekter.

#### Příklad 8

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se oxychlorid fosforečný přidá v množství 1,2 g ve formě jednorázového přídatku k suspenzi kyseliny 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminooctové ve formě syn isomeru a v množství 1,23 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 12 ml, přičemž uvedený přídatek se uskuteční při teplotě 5 °C, a roztok se potom míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od 4 do 6 °C po dobu 30 minut. K tomuto roztoku se potom opět přidá oxychlorid fosforečný v množství 1,2 g a potom se provádí míchání po dobu 15 minut. Dále se k tomuto výše uvedenému roztoku přidá dimethylformamid v množství 0,5 g, přičemž toto přidávání se uskuteční ve formě jednorázového přídatku, a potom se touto směsí míchá po dobu 40 minut, za účelem přípravy čistého roztoku. Kromě toho se odděleně p-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxyláthydrochlorid v množství 1,9 g přidá ke směsi tetrahydrofuranu v množství 30 ml a acetonu v množství 10 ml a dále se k této směsi přidá vodný roztok o celkovém objemu 20 ml hydrogenuhličitanu sodného v množství 0,6 g. K tomuto připravenému roztoku

se potom v dalším postupu přidá roztok, který byl připraven viz výše, přičemž toto přidávání se uskuteční po kapkách při teplotě pohybující se v rozmezí od 0 do 5 °C a při hodnotě pH 8,0. Potom se takto připravená směs míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od -2 do 2 °C a při hodnotě pH 8,0 po dobu 30 minut, přičemž se vytvoří nerozpustný podíl, který se odstraní odfiltráváním. Tímto shora uvedeným postupem se získá filtrát, který se podrobí extrahování pomocí ethylesteru kyseliny octové, a tento extrakt se potom promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, potom se usuší za pomoci síranu hořečnatého a nakonec se zkoncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá zbytek, který se rozmělní s diisopropyletherem. Konečným produktem tohoto provedení podle vynálezu je p-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a ve výtěžku 1,6 g.

#### Charakteristika produktu:

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

3300, 1780, 1730, 1670, 1520  $\text{cm}^{-1}$

##### N. M. R. $\delta_{\text{ppm}}$ (DMSO- $d_6$ ):

3,60 (2H, m),  
3,81 (3H, s),  
5,12 (1H, d,  $J = 5 \text{ Hz}$ ),  
5,85 (1H, dd,  $J = 5 \text{ Hz}, 10 \text{ Hz}$ ),  
6,64 (1H, m),  
6,70 (1H, s),  
7,20 (2H, s),  
7,65 (2H, d,  $J = 10 \text{ Hz}$ ),  
8,19 (2H, d,  $J = 10 \text{ Hz}$ ),  
9,60 (1H, d,  $J = 10 \text{ Hz}$ ).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se p-nitrobenzyl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 7,8 g suspenduje ve směsi ethanolu o objemu 60 ml a vody o objemu 60 ml. K této výše uvedené suspenzi se potom přidá 1N vodný roztok hydroxidu draselného v množství 45 ml, přičemž se tento přídatek provede po kapkách a za míchání, současně se provádí chlazení pomocí ledové lázně, během intervalu 10 minut, a potom se v míchání pokračuje při teplotě 5 °C po dobu 15 minut. Takto připravený roztok se potom upraví na hodnotu pH 7,0 za pomoci koncentrované kyseliny chlorovodíkové, v dalším postupu se promyje ethylesterem kyseliny octové a dále se zkoncentruje za sníženého tlaku na polovinu svého počátečního objemu. Takto získaný koncentrovaný roztok se upraví na hodnotu pH 5,0 a potom se podrobí zpracovávání v chromatografické koloně, která je naplněna makroporézním, neionogenním adsorpčním pryskyřicovým materiálem „Diaion HP-20“ (což je obchodní označení výrobku

vyráběného firmou Mistubishi Chemical Industries Ltd.) v množství 80 ml, přičemž se v tomto případě jako elučního činidla použije 5% vodného roztoku isopropylalkoholu. Frakce, které obsahují předmětnou sloučeninu podle vynálezu, se spojí a potom se upraví na hodnotu pH 3,2 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem vzniknou krystalky, které se oddělí filtrací a usuší se a konečným produktem tohoto postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 2,3 g.

#### Příklad 9

Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se p-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylát v množství 3,4 g, suspenduje v tetrahydrofuranu v množství 60 ml, potom se k této suspenzi přidá vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného v množství 1,2 g o celkovém objemu 20 ml. K tomuto výše uvedenému roztoku se potom přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného v celkovém objemu 30 ml, přičemž se tento přídatek provede po kapkách při teplotě pohybující se v rozmezí od 3 do 4 °C, a potom se tímto roztokem míchá po dobu 20 minut. Takto získaný výsledný roztok se potom upraví na hodnotu pH 7,0 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové a v dalším postupu se provede zkoncentrování tohoto roztoku za sníženého tlaku. Tímto opatřením se vyloučí nerozpustná látka, která se oddělí filtrací a získaný filtrát se potom promyje ethylesterem kyseliny octové. K takto získanému filtrátu se potom přidá aceton v množství 30 ml a směs se ochladí na teplotu -5 °C. Odděleně se připraví roztok oxychloridu fosforečného, dimethylformamidu, trimethylsilylacetamidu a kyseliny 2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoctové ve formě syn isomeru a v množství 2,2 g, přičemž příprava tohoto roztoku probíhá stejným způsobem, jako je uvedeno v případě postupu podle příkladu 7. Vzniklý roztok se potom přidá ke shora připravenému roztoku, přičemž tento přídatek se provede při teplotě pohybující se v rozmezí od -5 do 0 °C a při hodnotě pH v rozmezí od 7,5 do 8,5. Takto získaná směs se potom míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od 3 do 7 °C a při uvedeném pH v rozmezí od 7,5 do 8,5 po dobu 2 hodin. Tímto postupem se vytvoří nerozpustná látka, která se oddělí filtrací. Vzniklá vodná vrstva se oddělí od filtrátu, potom se promyje ethylesterem kyseliny octové a hodnota pH se upraví na hodnotu 3,0. Konečným produktem tohoto postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 1,1 g.

## Příklad 10

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se oxychlorid fosforečný v množství 1,764 g přidá k suspenzi kyseliny 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoctové ve formě syn isomeru a v množství 1,0 g, v tetrahydrofuranu v množství 10 ml, přičemž se tento přídavek provede při teplotě nižší než 5 °C, a vzniklým roztokem se potom míchá při téže shora uvedené teplotě po dobu 20 minut. K takto připravenému roztoku se potom přidá trimethylsilylacetamid v množství 0,4 g a dále N,N-dimethylformamid v množství 0,4 g a tento roztok se potom míchá při teplotě ležící pod 5 °C po dobu 40 minut. Tento roztok se označí jako A. Kromě toho se odděleně přidá trimethylsilylacetamid v množství 3,5 g k suspenzi skládající se z 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylátu v množství 1,5 g v tetrahydrofuranu v množství 15 ml, a potom se tato směs míchá při teplotě okolí po dobu 1,5 hodiny. K tomuto roztoku se potom v dalším postupu podle tohoto příkladu přidá výše uvedený roztok, označený jako roztok A, ve formě jednorázového přídávku, při teplotě -20 °C, a získaný roztok se potom míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od -5 do 0 °C po dobu jedné hodiny. K výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 20 mililitrů, přičemž tento přídavek se provede při teplotě -20 °C. Hodnota pH tohoto roztoku se potom upraví na hodnotu 7,5 za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Potom se k tomuto roztoku přidá tetrahydrofuran v množství 70 ml a nasycený vodný roztok chloridu sodného v množství 50 ml, přičemž se tato směs potom důkladně protřepe. Tímto shora uvedeným postupem se vytvoří vodná vrstva, která se oddělí a potom se podrobí extrakci tetrahydrofuranem. Tímto způsobem vznikne tetrahydrofuranová vrstva, která se spojí s extraktem a potom se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Výše uvedený roztok se potom suší za pomoci síranu hořečnatého a v dalším se zkoncentruje za sníženého tlaku. Takto připravený zbytek se trituruje s diisopropyletherem, přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a ve výtěžku 2,5 g.

## Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3330, 1780, 1730, 1680,  
1640, 1610  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
1,17 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
3,50 (2H, m),  
4,05 (2H, q,  $J = 7$  Hz),

5,10 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,85 (1H, dd,  $J = 5$  Hz),  
6,67 (1H, s),  
7,17 (2H, m),  
7,63 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,18 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
10,13 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se paládium nanesené na uhlíku v množství 1,0 g, zvlhčené vodou v množství 3 ml, přidá k roztoku 4-nitrobenzyl 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru v množství 2,3 g ve směsi tetrahydrofuranu v množství 30 ml a methanolu v množství 15 ml a kyseliny octové v množství 0,3 ml, a takto připravená suspenze se podrobí katalytické redukci prováděné při teplotě okolí za obvyklého tlaku, přičemž tato redukce probíhá po dobu 2 hodin. Po provedené redukci se odstraní použitý katalyzátor z výše uvedené reakční směsi filtrací a takto získaný filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. K takto získanému zbytku se potom v dalším postupu přidá ethylester kyseliny octové a hodnota pH se potom upraví na hodnotu 7,5 za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem se vytvoří nerozpustná látka, která se oddělí odfiltrováním, vodný roztok se separuje, promyje se ethylesterem kyseliny octové, hodnota pH se upraví na 5,5 a potom se tento roztok zpracuje aktivním uhlím. Po provedení tohoto kroku se vodný roztok upraví na hodnotu pH 3,2, čímž se vysráží látka, která se oddělí filtrací, a potom se usuší, přičemž tímto konečným produktem podle tohoto provedení vynálezu je kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,6 g.

## Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3500, 3300, 3200, 1785, 1625,  
1600  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
1,20 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
3,57 (2H, m),  
4,08 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
5,08 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,83 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
6,47 (1H, m),  
6,73 (1H, s),  
7,20 (2H, m),  
9,58 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

## Příklad 11

1. Podle tohoto provedení se triethylamin v množství 2,37 g, dimethylanilin v množství 7,12 g a trimethylsilylchlorid v množství 3,93 g přidají k míchané suspenzi 4-ni-

-trobenzyl-7-[2-fenylacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu v množství 10 g v methylenchloridu o objemu 200 ml a takto získaný roztok se potom míchá při teplotě okolí po dobu jedné hodiny. K tomuto roztoku se potom v dalším postupu přidá chlorid fosforečný v množství 4,88 g, přičemž se tento přídatek provede při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-30$  do  $-25$  °C, a potom se touto směsí míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-25$  do  $-20$  °C po dobu 3 hodin. K tomuto roztoku se potom přidá v dalším postupu methanol v množství 42 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-25$  do  $-20$  °C, a tento roztok se potom míchá po dobu jedné hodiny. K takto připravenému roztoku se potom přidá voda v množství 35 ml při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-25$  do  $-20$  °C a tento roztok se potom míchá při teplotě okolí. Tímto způsobem se vydělí sraženina, která se odstraní filtrací, potom se promyje methylenchloridem a diethyletherem, nakonec se usuší, přičemž konečným produktem tohoto provedení podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-amino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát ve výtěžku 5,2 g. Teplota tání tohoto produktu je 148 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3440, 3300, 1760, 1740  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
2,8 — 3,7 (2H, m),  
4,90 (1H, t,  $J = 4$  Hz),  
5,29 (1H, d,  $J = 4$  Hz),  
5,38 (2H, s),  
7,71 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,26 (2H, d,  $J = 8$  Hz).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se oxychlorid fosforečný v množství 2,87 g přidává po kapkách k roztoku N,N-dimethylformamidu v množství 1,37 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 10 ml, přičemž se toto přidávání provede při teplotě pohybující se v rozmezí od 5 do 10 °C. K takto připravenému roztoku se potom přidá ethylester kyseliny octové v množství 40 ml a v dalším postupu se tímto roztokem míchá za současného chlazení na ledové lázni po dobu 40 minut. K takto získanému roztoku se potom přidá kyselina 2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido ve formě syn isomeru a v množství 3,58 g a tento roztok se potom míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od 0 do 5 °C po dobu 40 minut. Tento výsledný roztok se potom přidá ve formě jednorázového přídatku ke směsi 4-nitrobenzyl-7-amino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu v množství 5 g, ethylesteru kyseliny octové v množství 50 ml, trimethylsilylacetamidu v množství 14,3 g a bis(trimethylsilyl)acetamidu v množství 5,8

gramu, přičemž teplota je  $-15$  °C, a potom se v dalším postupu tímto roztokem míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-20$  do  $-15$  °C po dobu 1,2 hodiny. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 50 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-25$  do  $-20$  °C, a dále se tímto roztokem míchá tak dlouho, dokud teplota nevystoupí na 5 °C. Tímto způsobem získaná vodná vrstva se oddělí a podrobí se extrakci za pomoci ethylesteru kyseliny octové. Tímto způsobem se získá ethylacetátová vrstva a extrakt, které se spojí, potom se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se usuší za pomoci síranu hořečnatého. Potom se tento roztok zkoncentruje za sníženého tlaku na objem 50 ml, čímž se získá sraženina, která se oddělí filtrací a potom se promyje ethylesterem kyseliny octové, přičemž konečným produktem postupu podle tohoto provedení podle uvedeného vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a ve výtěžku 3,5 g. Teplota tání tohoto produktu je 163 °C (za rozkladu).

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3210, 3160, 3050, 1780, 1665  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
3,0 — 4,2 (2H, m),  
3,95 (3H, s),  
5,28 (1H, d,  $J = 4$  Hz),  
5,41 (2H, s),  
5,64 (1H, dd,  $J = 4$  Hz, 9 Hz),  
7,49 (1H, s),  
7,67 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,21 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,50 (1H, t,  $J = 9$  Hz).

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

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3180, 1780, 1680, 1670, 1640  $\text{cm}^{-1}$



N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):

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

#### Příklad 12

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se oxychlorid fosforečný v množství 1,76 g a trimethylsilylacetamid v množství 0,4 g přidají k míchané suspenzi kyseliny 2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-ethoxyiminoacetové ve formě syn isomeru a v množství 1,0 g, v tetrahydrofuranu v množství 10 ml, přičemž tento přídatek se uskuteční při teplotě ležící pod 5 °C, a touto směsí se potom míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu 30 minut. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá N,N-dimethylformamid v množství 0,4 g a potom se tímto roztokem míchá při teplotě pohybující se pod 5 °C po dobu 20 minut, čímž se získá roztok s označením A. Potom se trimethylsilylacetamid v množství 4,8 g přidá k míchané suspenzi hydrochloridu 4-nitrobenzyl-7-amino-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu v množství 1,9 g v tetrahydrofuranu v množství 15 ml a takto získaný roztok se potom míchá při teplotě okolí po dobu jedné hodiny. K takto získanému roztoku se potom přidá výše uvedený roztok, označený A, ve formě jednorázového přídatku, přičemž se tento přídatek provede při teplotě -20 °C, a takto získaný roztok se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny. K takto získanému roztoku se potom přidá voda v množství 50 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě -20 °C, a potom se hodnota pH upraví na 8,0 za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. K takto získanému roztoku se potom přidá tetrahydrofuran v množství 50 ml a nasycený vodný roztok chloridu sodného v množství 50 ml. Tímto způsobem se vytvoří vodná vrstva a organická vrstva, přičemž organická vrstva se oddělí, potom se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a nakonec se provede sušení pomocí síranu hořečnatého. Takto získaný roztok se potom zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž vznikne zbytek, který se trituruje s diisopropyletherem za vzniku sraženiny, která se oddělí filtrací, přičemž takto získaným konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 2,0 g.

Charakteristika produktu:

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

3200, 1780, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):

1,23 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
3,96 (2H, s),  
4,13 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
5,31 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,88 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
6,77 (1H, s),  
7,67 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,25 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
10,30 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

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

Charakteristika produktu:

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

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

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):

1,33 (3H, t,  $J = 7$  Hz),



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

## Příklad 13

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se oxychlorid fosforečný v množství 4,6 g, trimethylsilylacetamid v množství 0,95 gramu a N,N-dimethylformamid v množství 1,2 g přidají k míchané suspenzi kyseliny 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isopropoxyimino-octové ve formě syn isomeru a v množství 2,8 g v tetrahydrofuranu v množství 25 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě ležící pod 5 °C během 30 minut, a získá se roztok s označením A. Současně se odděleně přidá trimethylsilylacetamid v množství 10,5 g k suspenzi 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylátu v množství 3,9 g v tetrahydrofuranu o objemu 50 ml a takto získaný roztok se míchá při teplotě okolí po dobu 1,5 hodiny. K takto připravenému roztoku se potom přidá shora uvedený roztok s označením A, přičemž se tento přídatek provede při teplotě -20 °C jednorázově, a takto získaný roztok se potom míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od -5 do 0 °C po dobu 40 minut. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 70 ml a tetrahydrofuran v množství 100 ml, přičemž tento přídatek se provede při teplotě -20 °C. Hodnota pH takto získaného roztoku se potom upraví na hodnotu 7,5 za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom se tento roztok míchá po dobu jedné hodiny. Potom se v dalším postupu k tomuto roztoku přidá nasycený vodný roztok chloridu sodného v množství 200 ml, přičemž se vytvoří organická vrstva, která se posléze oddělí. Zbývající vodná vrstva, která zbude po oddělení organické vrstvy, se podrobí extrahování za pomoci tetrahydrofuranu, přičemž se tímto způsobem získaný extrakt a shora uvedená organická vrstva spojí, potom se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, v dalším se usuší síranem hořečnatým a potom se nakonec tento roztok zkoncentruje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá zbytek, který se trituruje s diisopropyletherem, a vznikne sraženina, která se potom oddělí odfiltrováním, přičemž konečným produktem tohoto provedení, získaným shora uvedeným postupem, je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, ve vý-  
těžku 6,0 g.

## Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3320, 3270, 1775, 1730, 1670, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):

1,17 (6H, d, J = 6 Hz),  
3,63 (2H, m),  
4,33 (1H, q, J = 6 Hz),  
5,17 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,42 (2H, s),  
5,92 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),  
6,67 (1H, m),  
6,70 (1H, s),  
7,22 (2H, m),  
7,70 (2H, d, J = 8 Hz),  
8,25 (2H, d, J = 8 Hz),  
10,13 (1H, d, J = 8 Hz).

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

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

## Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3320, 1780, 1635  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):

1,20 (6H, d, J = 6 Hz),  
3,55 (2H, m),  
4,30 (1H, q, J = 6 Hz),  
5,08 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,82 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),

6,45 (1H, m),  
6,68 (1H, s),  
7,10 (2H, m),  
10,08 (1H, d, J = 8 Hz).

## Příklad 14

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se oxychlorid fosforečný v množství 4,6 g, trimethylsilylacetamid v množství 0,95 gramu a N,N-dimethylformamid v množství 1,2 g přidají k míchané suspenzi kyseliny 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoctové ve formě syn isomeru a v množství 2,8 g v tetrahydrofuranu o objemu 25 ml, přičemž tento přídatek se uskuteční při teplotě ležící pod 5 °C, a tímto roztokem se potom míchá po dobu 20 minut. Takto získaný roztok se potom po kapkách přidává k suspenzi 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylátu v množství 3,9 g ve směsi tetrahydrofuranu v množství 20 ml, vody v množství 20 ml a acetonu v množství 20 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě -5 až 5 °C, přičemž se hodnota pH udržuje na rozmezí od 6,9 až 7,1 za pomoci přídatku 20% vodného roztoku uhličitanu sodného. V dalším postupu podle tohoto provedení se tento uvedený roztok míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od -5 do 5 °C po dobu 30 minut a dále při teplotě 10 °C po dobu jedné hodiny a nakonec se hodnota pH takto zpracovaného roztoku upraví na 7,5. Poté, co se k výslednému roztoku přidá tetrahydrofuran v množství 100 ml a nasycený vodný roztok chloridu sodného v množství 200 ml, se oddělí nerozpustný podíl, který se odfiltruje. Tímto způsobem se rovněž vytvoří organická vrstva, která se oddělí od filtrátu, potom se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, usuší se síranem hořečnatým a potom se tento roztok zkoncentruje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se trituruje s diisopropyletherem, přičemž vznikne nerozpustný podíl, který se oddělí filtrací a tímto konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a ve výtěžku 5,8 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3300, 1780, 1730, 1670, 1640  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
0,93 (3H, t, J = 6 Hz),  
1,70 (2H, m),  
3,70 (2H, m),  
4,08 (2H, t, J = 6 Hz),  
4,5 (2H, m),  
5,23 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,50 (2H, s),  
5,97 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),  
6,73 (1H, m),

6,80 (1H, s),  
7,75 (2H, d, J = 9 Hz),  
8,30 (2H, d, J = 9 Hz),  
9,65 (1H, d, J = 8 Hz).

2. Podle tohoto provedení se nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 5,0 g zpracovává podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 13-(2), přičemž se tímto shora uvedeným postupem získá kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cefem-1-karboxylová ve formě syn isomeru a výtěžek tohoto produktu je 0,9 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3250, 1770, 1650, 1660, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
0,93 (3H, t, J = 7 Hz),  
1,67 (2H, sextet, J = 7 Hz),  
3,60 (2H, m),  
4,03 (2H, t, J = 7 Hz),  
5,13 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,83 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),  
6,48 (2H, t, J = 4 Hz),  
6,70 (1H, s),  
7,18 (2H, m),  
9,53 (1H, d, J = 8 Hz).

## Příklad 15

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se oxychlorid fosforečný v množství 13,2 g přidá po kapkách k míchanému roztoku N,N-dimethylformamidu v množství 6,3 g a tetrahydrofuranu v množství 24,7 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě -5 °C, a touto směsí se potom míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu 30 minut. K takto připravenému roztoku se potom přidá tetrahydrofuran v množství 120 ml a kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 19,5 g, přičemž se tento přídatek provede při teplotě -5 °C, a tímto roztokem se potom míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu 30 minut. Tento roztok se potom přidá po kapkách k míchané suspenzi 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylátu v množství 24,7 g, tetrahydrofuranu v množství 120 ml, acetonu v množství 60 ml a vody v množství 60 ml, přičemž se toto přidávání provede při teplotě pohybující se v rozmezí od -5 do 5 °C během 15 minut, přičemž se hodnota pH tohoto roztoku upraví na hodnotu pohybující se v rozmezí od 7 do 7,5 za pomoci 20% vodného roztoku uhličitanu sodného, a potom se tento roztok míchá po dobu 30 minut. Tímto způsobem se vytvoří nerozpustný podíl, který se odfiltruje, a k takto získanému filtrátu

tu se potom přidá nasycený vodný roztok chloridu sodného. Takto získaný roztok se potom podrobí extrakci za pomoci tetrahydrofuranu, přičemž se tato extrakce provede celkem dvakrát. Získaný extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, potom se usuší síranem hořečnatým a nakonec se zkoncentruje za použití vakua. Tímto způsobem vznikne zbytek, který se trituruje s diisopropyletherem, a tímto shora uvedeným postupem se takto připraví konečný produkt, kterým je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a ve výťažku 34,6 g.

#### Charakteristika produktu:

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

3240, 3050, 1780, 1730, 1695, 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

##### N. M. R. $\delta_{\text{ppm}}$ (DMSO- $d_6$ ):

0,92 (3H, t, J = 7 Hz),  
0,8—2,2 (4H, m),  
3,67 (2H, d, J = 4 Hz),  
4,16 (2H, t, J = 7 Hz),  
5,23 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,46 (2H, s),  
5,99 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),  
6,71 (1H, t, J = 5 Hz),  
7,43 (1H, s),  
7,76 (2H, d, J = 9 Hz),  
8,30 (2H, d, J = 9 Hz),  
8,58 (1H, s),  
9,72 (1H, d, J = 8 Hz),  
12,66 (1H, s).

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

minut. Takto získaná vysrážená hmota se oddělí filtrací, potom se promyje vodou a nakonec se usuší za pomoci síranu hořečnatého, přičemž se tímto způsobem získá konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 18,3 g.

#### Charakteristika produktu:

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

3330, 3040, 1780, 1725, 1695, 1655  $\text{cm}^{-1}$ .

##### N. M. R. $\delta$ (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,90 (3H, t, J = 7 Hz),  
1,1—1,9 (4H, m),  
3,58 (2H, d, J = 5 Hz),  
4,12 (2H, t, J = 7 Hz),  
5,13 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,86 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),  
6,46 (1H, t, J = 4 Hz),  
7,40 (1H, s),  
8,50 (1H, s),  
9,63 (1H, d, J = 8 Hz),  
12,57 (1H, pásmo s).

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

dělí filtrací, promyje vodou a usuší za vzniku konečného produktu, kterým je podle tohoto provedení kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 7,2 g.

Charakteristika produktu:

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

3320, 1775, 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,88 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
1,1—1,9 (4H, m),  
3,58 (2H, pásmo s),  
4,05 (2H, t,  $J = 7$  Hz),  
5,08 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,80 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
6,44 (1H, pásmo s),  
7,18 (2H, s),  
9,51 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

#### Příklad 16

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 2-[2-formamidothiazol-4-yl]-2-isobutoxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 6,48 g a dále N,N-dimethylformamid v množství 2,10 g, oxychlorid fosforečný v množství 4,40 g, tetrahydrofuran v množství 110 ml, 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylát v množství 8,23 gramu, aceton v množství 16 ml a voda v množství 16 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 15-(1), přičemž se podle tohoto provedení postupu podle vynálezu připraví 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 12,8 g.

Charakteristika produktu:

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

3240, 3050, 1780, 1720, 1700, 1655  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,92 (6H, d,  $J = 7$  Hz),  
1,7—2,2 (1H, m),  
3,67 (2H, pásmo s),  
3,91 (2H, d,  $J = 7$  Hz),  
5,21 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,95 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 9 Hz),  
6,67 (1H, t,  $J = 4$  Hz),  
7,37 (1H, s),  
7,72 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,24 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,52 (1H, s),  
9,68 (1H, d,  $J = 9$  Hz),  
12,58 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-

-3-cefem-4-karboxylát v podobě syn isomeru v množství 14,2 g, dále 10% paládium nanesené na uhlí v množství 5,7 g, methanolu v množství 57 ml, tetrahydrofuran v množství 142 ml, kyselina octová v množství 1 ml a voda v množství 10 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 15-(2), přičemž podle tohoto provedení postupu podle vynálezu se připraví kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová v podobě syn isomeru a ve výtěžku 4,24 g.

Charakteristika produktu:

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

3260, 1790, 1725, 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,92 (6H, d,  $J = 6$  Hz),  
1,6—2,3 (1H, m),  
3,61 (2H, d,  $J = 4$  Hz),  
3,91 (2H, d,  $J = 6$  Hz),  
5,14 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,88 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
6,50 (1H, t,  $J = 5$  Hz),  
7,40 (1H, s),  
8,56 (1H, s),  
9,64 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

3. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 4,1 g, dále koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 3,65 g a methanol v množství 61,5 ml, zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v příkladu 15-(3), přičemž se tímto způsobem připraví kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 2,4 g.

Charakteristika produktu:

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

3330, 1780, 1665, 1630, 1545  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

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

#### Příklad 17

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 2-[2-formamidothiazol-

-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoacetová ve formě syn isomeru a v množství 0,9 g, a dále N,N-dimethylformamid v množství 266 mg, oxychlorid fosforečný v množství 557 mg, tetrahydrofuran v množství 20 ml, 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylát v množství 1,05 g, aceton v množství 3 ml a voda v množství 3 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 15-(1), přičemž podle tohoto provedení postupu podle vynálezu se připraví 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,69 g.

Charakteristika produktu:

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

3260, 3170, 3070, 1785, 1725, 1700,  
1655  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,8—2,2 (10H, m),  
3,66 (2H, pásmo s),  
4,10 (1H, m),  
5,16 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,42 (2H, s),  
5,95 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 9 Hz),  
6,66 (1H, pásmo s),  
7,37 (1H, s),  
7,70 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,22 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,50 (1H, s),  
9,63 (1H, d,  $J = 9$  Hz),  
12,60 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 2,0 g, 10% paládium nanesené na uhlí v množství 0,8 g, methanol v množství 8 ml, tetrahydrofuran v množství 20 ml, kyselina octová v množství 0,14 ml a voda v množství 1,4 ml, zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 15-(2), přičemž se podle tohoto provedení postupu podle vynálezu připraví kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,77 g.

Charakteristika produktu:

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

3275, 3070, 1780, 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

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

7,37 (1H, s),  
8,50 (1H, s),  
9,58 (1H, d,  $J = 9$  Hz),  
12,61 (1H, pásmo s).

3. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 0,72 g, a dále methanol v množství 10,8 ml a koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 0,61 g zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 15-(3), přičemž se podle tohoto provedení postupu podle vynálezu připraví kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyklohexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a výtěžek činí 0,28 g.

Charakteristika produktu:

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

3350, 1775, 1665, 1620, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

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

#### Příklad 18

Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se oxychlorid fosforečnatý v množství 0,84 g přidává po kapkách k míchané suspenzi kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetové ve formě syn isomeru a v množství 1,0 g, tetrahydrofuranu v množství 10 ml a vody v množství 0,05 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě 5 °C, a dále se touto směsí míchá při stejné uvedené teplotě po dobu 20 minut. K tomuto roztoku se potom přidá trimethylsilylacetaamid v množství 0,66 g, dále oxychlorid fosforečný v množství 0,84 g a N,N-dimethylformamid v množství 0,45 g, přičemž se potom touto směsí míchá při teplotě 5 °C po dobu jedné hodiny za účelem přípravy aktivního kyselinového roztoku. Na druhé straně se odděleně přidá trimethylsilylacetaamid v množství 4,0 g k suspenzi kyseliny 7-amino-3-cefem-4-karboxylové v množství 0,88 g v tetrahydrofuranu v množství 10 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě 40 °C, a tento roztok se potom míchá po dobu 30 minut. K tomuto roztoku se potom přidá ve formě jednorázového přídatku aktivní kyselinový roztok, získaný shora uvedeným způsobem, přičemž se tento přídatek provede při teplotě -20 °C, a tento

roztok se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny. K výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 20 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě -20 °C, hodnota pH tohoto roztoku se upraví na 7,5 za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. K takto získanému roztoku se potom přidá ethylester kyseliny octové, čímž se vytvoří vodná vrstva, která se posléze oddělí. Takto získaný roztok se promyje ethylesterem kyseliny octové a diisopropyletherem, hodnota pH výsledného roztoku se potom upraví na 5,0 a tento roztok se v dalším postupu zpracuje aktivním uhlím. Potom se tento roztok upraví na pH 3,0, vysrážená hmota se oddělí filtrací, potom se promyje vodou a usuší se za pomoci kyslíčnicku fosforečného, přičemž konečným produktem postupu podle tohoto příkladu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 0,8 g.

Charakteristika produktu:

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

3300, 1780, 1770, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

3,67 (2H, d,  $J = 4$  Hz),  
4,67 (2H, m),  
5,17 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,25 (1H, m),  
5,50 (1H, m),  
5,90 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
6,03 (1H, m),  
6,55 (1H, m),  
6,80 (1H, s),  
7,50 (2H, m),  
9,68 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

#### Příklad 19

Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se oxychlorid fosforečný v množství 1,4 g přidává po kapkách k suspenzi kyseliny 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyimino-octové ve formě syn isomeru a v množství 1,7 g v tetrahydrofuranu v množství 15 ml, přičemž se toto přidávání provede při teplotě nižší než 7 °C, a potom se provádí míchání při téže uvedené teplotě po dobu 10 minut. K takto získanému roztoku se potom přidá oxychlorid fosforečný v množství 1,4 g, trimethylsilylacetamid v množství 1,3 g a N,N-dimethylformamid v množství 0,76 g, přičemž se takto vytvořený roztok potom míchá po dobu 20 minut, za účelem přípravy aktivního kyselinového roztoku. Na druhé straně se odděleně přidá trimethylsilylacetamid v množství 7,8 g k suspenzi kyseliny 7-amino-3-cefem-4-karboxylové v množství 1,5 g v tetrahydrofuranu v množství 20 ml, a tento roztok se potom míchá při teplotě 40 °C po dobu 30 minut. K tomuto roztoku se potom přidá ve formě jednorázo-

vého přídatku aktivní kyselinový roztok, získaný shora uvedeným postupem, přičemž tento přídatek se uskuteční při teplotě -20 °C, a získaný roztok se potom míchá po dobu 30 minut při teplotě 0 °C. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 20 ml při teplotě -20 °C a hodnota pH takto získaného roztoku se potom upraví na 7,5 za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Tímto opatřením se vytvoří vodná vrstva, která se oddělí, potom se promyje ethylesterem kyseliny octové a diisopropyletherem, v dalším postupu se zpracuje aktivním uhlím při hodnotě pH 5,5. V dalším postupu podle tohoto příkladu se hodnota pH tohoto roztoku upraví na 3,0 a vysrážená hmota se oddělí filtrací a usuší se za pomoci kyslíčnicku fosforečného za sníženého tlaku, přičemž konečným produktem podle tohoto příkladu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 1,47 g.

Charakteristika produktu:

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

3500, 3300, 1780, 1720, 1660, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

3,48 (1H, m),  
3,67 (2H, m),  
4,80 (2H, d,  $J = 2$  Hz),  
5,17 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,88 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
6,55 (1H, m),  
6,85 (1H, m),  
7,33 (2H, m),  
9,73 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

#### Příklad 20

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se N,N-dimethylformamid v množství 3 kapky přidá k suspenzi kyseliny 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyimino-octové ve formě syn isomeru v množství 23 g v thionylchloridu v množství 230 ml a tento roztok se potom míchá při teplotě 60 °C po dobu 5 minut. Potom se tento roztok zkoncentruje za použití vakua a k získanému zbytku se přidá benzen. Tímto postupem se vysráží sraženina, která se oddělí filtrací, potom se promyje benzenem v množství 30 ml, přičemž se toto promytí provede celkem třikrát, a potom diethyletherem, přičemž se získá 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetylechlorid ve formě anti isomeru a v množství 18 g. Na druhé straně se odděleně přidá trimethylsilylacetamid v množství 46 g k suspenzi 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylátu v množství 16,8 g v methylenchloridu o objemu 168 ml a tato směs se potom míchá při teplotě 40 °C po dobu jedné hodiny. K

takto získané suspenzi se potom postupně přidává 2-[2-formamidothiazol-4-yl]-2-methoxyiminoacetylchlorid ve formě anti isomeru a v množství 13,6 g, při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-5$  do  $0^{\circ}\text{C}$ , a tento roztok se potom míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu jedné hodiny. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 150 ml a roztokem se míchá po dobu 15 minut. Tímto postupem se vytvoří sraženina, která se oddělí odfiltrováním, potom se promyje vodou a nakonec se usuší za pomoci kysličníku fosforečného za sníženého tlaku, přičemž konečným produktem tohoto postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě anti isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 25,7 g.

#### Charakteristika produktu:

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

3300 (pásmo), 1780, 1730, 1680,  
1520  $\text{cm}^{-1}$ .

##### N. M. R. $\delta$ (DMSO- $d_6$ , ppm):

3,70 (2H, pásmo s),  
4,07 (3H, s),  
5,19 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
9,57 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
6,00 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
5,30 (2H, s),  
6,70 (1H, t,  $J = 4$  Hz),  
7,71, 8,25 (4H,  $A_2B_2$ ,  $J = 9$  Hz),  
8,07 (1H, s),  
8,50 (1H, s),  
12,55 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se suspenze 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě anti isomeru a v množství 4,2 g, dále 10% paládia naneseného na uhlí v množství 1,7 g, kyseliny octové v množství 0,63 ml, vody v množství 6,3 ml, methanolu v množství 42 ml a tetrahydrofuranu v množství 84 ml, podrobí katalytické redukci ve vodíkové atmosféře, přičemž se tato redukce provede při teplotě okolí a po dobu 2 hodin. Po provedené redukci se katalyzátor odstraní odfiltrováním, získaný filtrát se zkoncentruje na objem asi 15 ml za použití sníženého tlaku. K takto získanému koncentrovanému roztoku se potom přidá voda v množství 30 ml a ethylester kyseliny octové v množství 50 ml a hodnota pH takto získaného roztoku se potom upraví na hodnotu 8,0 za pomoci hydrogenuhličitanu sodného, přičemž se provádí míchání. Tímto postupem se vytvoří nerozpustný podíl, který se odstraní filtrací, a vzniklá vodná vrstva se oddělí a promyje ethylesterem kyseliny octové v množství 50 ml. Takto získaný roztok se potom zpracuje aktivním uhlím a potom se hodnota pH upraví na 2,2 za po-

moci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové, přičemž se současně provádí chlazení na ledové lázni. Tímto způsobem se vytvoří sraženina, která se odstraní filtrací a potom se promyje vodou, přičemž tímto konečným produktem tohoto postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě anti isomeru, přičemž výtěžek činí 2,52 g.

#### Charakteristika produktu:

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

3300 (pásmo), 1780, 1680, 1670, 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

##### N. M. R. $\delta$ (DMSO- $d_6$ , ppm):

3,63 (2H, pásmo s),  
4,08 (3H, s),  
5,15 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,87 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
6,55 (1H, t,  $J = 4$  Hz),  
8,09 (1H, s),  
8,52 (1H, s),  
9,46 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

3. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se suspenze kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě anti isomeru a v množství 2,5 g, dále kyseliny chlorovodíkové koncentrované v množství 2,5 ml a methanolu v množství 38 ml míchá při teplotě okolí po dobu dvou hodin. Potom se takto připravený roztok zpracovává aktivním uhlím a získaný roztok se zkoncentruje ve vakuu. Takto získaný zbytek se nechá vykrystalovat v diisopropyletheru v množství 100 ml a získaná vzniklá hmota se oddělí filtrací a potom se promyje diisopropyletherem v množství 30 ml, přičemž se tímto postupem v této fázi získá hydrochlorid kyseliny 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě anti isomeru a v množství 2,1 g. Takto získané krystalky se potom přidají do vody o objemu 28 ml a hodnota pH takto vzniklého roztoku se potom upraví na 6,0 hydrogenuhličitanem sodným. Takto připravený roztok se potom podrobí zpracování v chromatografické koloně, která se naplní neionogenním adsorpčním pryskyřicovým materiálem „Diaion HP-20“ (což je obchodní označení výrobku firmy Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), v množství 75 ml, přičemž jako elučního činidla se použije 10-procentního diisopropyletheru. Tímto způsobem se získá eluát, jehož pH se upraví na 3,5 za pomoci 10% kyseliny chlorovodíkové, a vysrážená hmota se potom oddělí filtrací a usuší se, přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě anti isomeru a ve výtěžku 0,7 g.

Charakteristika produktu:

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

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

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

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

#### Příklad 21

1. Podle tohoto provedení se nejdříve připraví Vilsmeierovo reakční činidlo z N,N-dimethylformamidu v množství 0,4 g a oxychloridu fosforečného v množství 0,86 g, přičemž tato příprava probíhá obvyklým způsobem. Potom se toto reakční činidlo suspenduje v ethylesteru kyseliny octové v množství 10 ml a k této míchané suspenzi se dále přidá kyselina 2-[2-formamidothiazol-4-yl]-2-n-propoxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 1,3 g, přičemž se potom provádí chlazení na vodní lázni s ledem a míchání touto suspenzí po dobu 30 minut. Takto získaný roztok se potom přidá k roztoku 4-nitrobenzyl-7-amino-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě hydrochloridu v množství 2,0 g, trimethylsilylacetamidu v množství 5,2 g a ethylesteru kyseliny octové v množství 40 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě  $-25^\circ\text{C}$ , a v dalším postupu se provádí míchání při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-20$  do  $-10^\circ\text{C}$  po dobu 1,5 hodiny. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá voda a potom se takto získaný roztok podrobí extrahování ethylesterem kyseliny octové v množství 60 ml. Takto se získá vodná vrstva, která se extrahuje ethylesterem kyseliny octové v množství 50 ml. Shora uvedeným způsobem získané extrakty se spojí, promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a nakonec se provede sušení za pomoci síranu hořečnatého. Takto získaný roztok se zkoncentruje za použití vakua a vzniklý zbytek se trituruje diethyletherem. Takto se získá vysrážená hmota, která se oddělí filtrací, potom se promyje a usuší, přičemž takto získaným konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a ve výtěžku 2,55 gramu.

Charakteristika produktu:

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

3250 — 3150, 1780, 1730, 1690,  
1660, 1610, 1550, 1520  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,87 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
1,64 (1H, m),  
3,88 (2H, q,  $J = 17$  Hz),  
3,97 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
5,30 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,40 (2H, s),  
5,92 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
7,33 (1H, s),  
7,65 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
8,20 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
8,47 (1H, s),  
9,70 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
12,40 (1H, s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se suspenze 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 2,4 g, dále 10% paládia naneseném na uhlí v množství 1,0 g, methanolu v množství 24 ml, vody v množství 3,6 ml a tetrahydrofuranu v množství 48 ml podrobí katalytické redukci, která se provede za obvyklého tlaku a při teplotě okolí. Po proběhnuté redukci se odstraní nerozpustný materiál filtrací a získaný filtrát se zkoncentruje za použití vakua. K takto získanému zbytku se potom přidá voda a ethylester kyseliny octové, přičemž se hodnota pH takto připraveného roztoku upraví na 8 za pomoci nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem vznikne nerozpustná látka, která se odstraní filtrací, a rovněž vzniklá vodná vrstva se oddělí. K takto získanému roztoku se potom přidá ethylester kyseliny octové a hodnota pH tohoto roztoku se upraví na 2,0 za pomoci kyseliny chlorovodíkové a potom se provede extrakce ethylesterem kyseliny octové. Získaný ethylacetátový roztok a extrakt se spojí, potom se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a usuší se síranem hořečnatým. Takto získaný roztok se zkoncentruje za použití vakua a takto vzniklý zbytek se potom trituruje diethyletherem a pevná hmota se oddělí filtrací, přičemž konečným produktem takto získaným podle tohoto provedení je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,6 g.

Charakteristika produktu:

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

3300 — 3150, 1780, 1720, 1685,  
1650, 1540  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,93 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
1,72 (1H, m),  
3,88 (2H, q,  $J = 18$  Hz),  
4,08 (2H, q,  $J = 7$  Hz),



5,33 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,92 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),  
7,43 (1H, s),  
8,57 (1H, s),  
9,73 (1H, d, J = 8 Hz).

3. Podle tohoto provedení se suspenze kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 1,5 g, dále koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 0,7 ml a methanolu v množství 30 ml, míchá při teplotě okolí po dobu 1,5 hodiny. Z takto získaného výsledného roztoku se potom odstraní methanol za použití vakua, přičemž se k takto vzniklému zbytku přidá voda v množství 30 ml. Potom se hodnota pH tohoto roztoku upraví na hodnotu 7,5 pomocí nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, čímž vznikne nerozpustný podíl, který se v další fázi odstraní filtrací. Hodnota pH takto získaného filtrátu se upraví na hodnotu 3 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem se vytvoří sraženina, která se oddělí filtrací, potom se usuší kyslíčnickem fosforečným a získá se tak konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 0,6 g.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3300, 1780, 1670, 1630, 1530  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
0,92 (3H, t, J = 7 Hz),  
1,67 (1H, m),  
3,70 (2H, q, J = 18 Hz),  
4,00 (2H, q, J = 7 Hz),  
5,25 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,83 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),  
6,75 (1H, s),  
9,63 (1H, d, J = 8 Hz).

#### Příklad 22

Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido ve formě syn isomeru a v množství 3 g, voda v množství 0,15 g, oxychlorid fosforečný v množství 3,8 g, trimethylsilylacetamid v množství 10,7 g, N,N-dimethylformamid v množství 1,0 g, tetrahydrofuran v množství 50 ml a kyselina 7-amino-3-cefem-4-karboxylová v množství 2,0 g zpracovává podobným postupem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 18, přičemž se podle tohoto provedení postupu podle vynálezu získá kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 1,1 g.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3250, 1760, 1640, 1600  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
1,88 (3H, m),  
1,1 — 1,9 (8H, m),  
3,60 (2H, m),  
4,06 (2H, t, J = 6 Hz),  
5,10 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,82 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),  
6,46 (1H, m),  
6,70 (1H, s),  
7,26 (2H, m),  
9,56 (1H, d, J = 8 Hz).

#### Příklad 23

Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido ve formě syn isomeru a v množství 0,506 g a dále N,N-dimethylformamid v množství 0,161 g, oxychlorid fosforečný v množství 0,337 g a ethylester kyseliny octové v množství 7,9 ml, zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 15-(1), za účelem přípravy aktivního kyselinového roztoku. Na druhé straně se odděleně trimethylsilylacetamid v množství 1,85 g a bis(trimethylsilyl)acetamid v množství 1,60 g přidají k suspenzi 4-nitrobenzyl-7-amino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu v množství 0,703 g v ethylesteru kyseliny octové o objemu 10 ml a tento roztok se potom míchá při teplotě okolí po dobu jedné hodiny. K takto připravenému roztoku se potom přidá aktivní kyselinový roztok, který byl připraven shora uvedeným způsobem, při teplotě  $-10^\circ\text{C}$  ve formě jednorázového přídatku, a takto uvedený získaný roztok se potom míchá při téže výše uvedené teplotě po dobu jedné hodiny. Tímto způsobem se získá roztok, ke kterému se dále přidá voda v množství 20 ml a ethylester kyseliny octové v množství 20 ml. Tímto způsobem se vytvoří organická vrstva, která se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného v množství 8 ml a vodným roztokem chloridu sodného v množství 15 ml, a nakonec se provede sušení pomocí síranu hořečnatého. V dalším postupu podle tohoto příkladu se získaný roztok zkoncentruje za použití vakua, čímž vznikne zbytek, který se rozmělní s diethyletherem a vysrážená hmota se oddělí filtrací, přičemž výsledným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,71 g.

#### Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3270, 1770, 1740, 1670  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
 3,39 (1H, m),  
 3,63 (2H, pásmo s),  
 4,90 (2H, pásmo s),  
 5,23 — 5,90 (4H, m),  
 7,57 (1H, s),  
 7,83 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
 8,40 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
 8,67 (1H, s),  
 9,80 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
 12,83 (1H, pásmo s).

## Příklad 24

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-propoxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 0,515 g, a dále N,N-dimethylformamid v množství 0,161 g, oxychlorid fosforečný v množství 0,337 g a ethylester kyseliny octové v množství 7,9 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 15-(1), za účelem přípravy aktivního kyselinového roztoku. Na druhé straně se odděleně trimethylsilylacetamid v množství 1,85 gramu a bis(trimethylsilyl)acetamid v množství 1,60 g přidají k suspenzi 4-nitrobenzyl-7-amino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu v množství 0,703 g v ethylesteru kyseliny octové o objemu 10 ml a tento roztok se potom míchá při teplotě okolí po dobu jedné hodiny. K takto připravenému roztoku se potom přidá aktivní kyselinový roztok získaný shora uvedeným postupem, přičemž se přidavek provede při teplotě  $-10^\circ\text{C}$  ve formě jednorázového přídavku, a potom se tento roztok míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu jedné hodiny. K tomuto výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 20 ml a ethylester kyseliny octové v množství 20 ml. Tímto způsobem vznikne organická vrstva, která se oddělí, potom se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného v množství 8 ml a vodou v množství 14 ml a nakonec se usuší síranem hořečnatým. Potom se takto zpracovaný roztok zkoncentruje za použití vakua a získaný zbytek se rozmělní s diethyletherem, přičemž se výsledná sraženina oddělí filtrací. Konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,75 g.

## Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
 3250, 1765, 1740, 1670  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
 0,90 (3H, t,  $J = 8$  Hz),  
 1,67 (2H, m),  
 3,40 (2H, AB-q,  $J = 20$  Hz),  
 4,08 (2H, q,  $J = 8$  Hz),

5,03 — 5,83 (4H, m),  
 7,40 (1H, s),  
 7,70 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
 8,27 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
 8,53 (1H, s),  
 9,50 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
 12,60 (1H, pásmo s).

## Příklad 25

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje tak, že se kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoctová ve formě syn isomeru v množství 0,54 g a dále N,N-dimethylformamid v množství 0,16 g, oxychlorid fosforečný v množství 0,34 g a ethylester kyseliny octové v množství 10 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 15-(1), za účelem přípravy aktivního kyselinového roztoku. Na druhé straně se odděleně trimethylsilylacetamid v množství 1,85 g a bis(trimethylsilyl)acetamid v množství 1,62 g přidají k suspenzi 4-nitrobenzyl-7-amino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu v množství 0,7 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 10 ml a tento roztok se potom míchá při teplotě  $40^\circ\text{C}$  po dobu 30 minut. K takto připravenému roztoku se potom přidá shora uvedený aktivní kyselinový roztok, přičemž se přidavek provede jednorázově při teplotě  $-20^\circ\text{C}$ , a tento roztok se potom míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu jedné hodiny. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 10 ml a vznikne organická vrstva, která se oddělí, promyje se vodou, vodným roztokem chloridu sodného a potom se usuší. V dalším postupu podle tohoto příkladu se tento roztok zkoncentruje za použití vakua, čímž se získá zbytek, který se rozmělní s diisopropyletherem. Takto získaná vysrážená hmota se oddělí filtrací, promyje se diisopropyletherem a usuší se, čímž se získá konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, ve výtěžku 1,09 g.

## Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
 3250, 3050, 1750, 1650, 1610  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
 0,97 (6H, d,  $J = 6$  Hz),  
 2,0 (1H, m),  
 3,60 (2H, AB-q,  $J = 18$  Hz),  
 3,95 (2H, d,  $J = 6$  Hz),  
 5,1 — 5,8 (4H, m),  
 7,53 (1H, s),  
 7,63 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
 8,18 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
 8,58 (1H, s),

9,47 (1H, d, J = 9 Hz),  
12,77 (1H, pásmo s).

## Příklad 26

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje tak, že se nejprve N,N-dimethylformamid v množství 0,114 g, oxychlorid fosforečný v množství 0,240 g a ethylester kyseliny octové v množství 0,5 ml nechají reagovat za obvyklých podmínek, za účelem přípravy Vilsmeierova reakčního činidla. Potom se k tomuto činidlu přidají ethylester kyseliny octové v množství 5 ml a kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 0,35 g, přičemž se přidavek provede při stejné teplotě v intervalu 30 minut, čímž se připraví aktivní kyselinový roztok. Na druhé straně se odděleně trimethylsilylacetamid v množství 1,31 g a bis(trimethylsilyl)acetamid v množství 1,14 g přidají k suspenzi 4-nitrobenzyl-7-amino-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylátu v množství 0,50 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 7,5 mililitru a tento roztok se potom míchá při teplotě okolí po dobu jedné hodiny. K takto připravenému roztoku se potom přidá aktivní kyselinový roztok, který byl získán shora uvedeným postupem, ve formě jednorázového přídatku při teplotě  $-10^{\circ}\text{C}$ , a takto získaný roztok se potom míchá při stejné teplotě po dobu 30 minut. K výslednému roztoku, získanému shora uvedeným postupem, se potom přidá voda v množství 15 ml a ethylester kyseliny octové v množství 15 ml. Tímto způsobem se vytvoří organická vrstva, která se oddělí, potom se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného v množství 15 ml a roztok se potom zkoncentruje za použití vakua. Takto se získá zbytek, který se rozmělní s diethyletherem a vysrážená hmota se potom odstraní filtrací, přičemž se získá konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle uvedeného vynálezu 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 0,634 g.

## Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\text{max}}$  (nujol):  
3220, 1760, 1740, 1670  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
1,24 (3H, t, J = 8 Hz),  
3,36 (2H, AB-q, J = 20 Hz),  
4,16 (2H, q, J = 8 Hz),  
5,10 — 5,60 (4H, m),  
7,37 (1H, s),  
7,65 (2H, d, J = 9 Hz),  
8,22 (2H, d, J = 9 Hz),  
8,48 (1H, s),

9,52 (1H, d, J = 8 Hz),  
12,58 (1H, pásmo s).

## Příklad 27

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 4,14 g a dále 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylát v množství 4,5 g, N,N-dimethylformamid v množství 1,41 g, oxychlorid fosforečný v množství 2,96 g, tetrahydrofuran v množství 72 ml, aceton v množství 15 ml a voda v množství 15 ml, zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 15-(1), přičemž podle tohoto provedení je konečným produktem 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 8,1 g.

## Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\text{max}}$  (nujol):  
3240, 3050, 1780, 1730, 1655  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
0,6 — 2,0 (9H, m),  
3,66 (2H, s),  
4,10 (2H, t, J = 6 Hz),  
5,19 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,42 (2H, s),  
5,95 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz),  
6,16 (1H, pásmo s),  
7,38 (1H, s),  
7,72 (2H, d, J = 9 Hz),  
8,26 (2H, d, J = 9 Hz),  
8,54 (1H, s),  
9,69 (1H, d, J = 8 Hz),  
12,69 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 8 g a dále 10% paládium nanosené na uhlí v množství 3,6 g, methanol v množství 36 ml, tetrahydrofuran v množství 90 ml, kyselina octová v množství 0,63 g a voda v množství 6,3 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 15-(2), přičemž se podle tohoto provedení postupu podle vynálezu připraví kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru v množství 3,4 g.

## Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\text{max}}$  (nujol):  
3275, 3075, 1795, 1700, 1660,  
1630  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

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

3. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru v množství 3,3 g a dále koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 2,80 g, tetrahydrofuran v množství 20 ml a methanol v množství 50 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 15-(3), přičemž podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je konečným produktem kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 2,3 g.

Charakteristika produktu:

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

3300, 1775, 1650, 1540  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

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

#### Příklad 28

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se triethylamin v množství 3,41 g, N,N-dimethylfenylamin v množství 10,3 g a trimethylchlorosilan v množství 5,64 g přidají k míchanému roztoku kyseliny 7-fenylacetamido-3-tosyloxy-3-cefem-4-karboxylové v množství 15 g v methylenchloridu o objemu 150 ml, přičemž se přídavek provede při teplotě místnosti, a výsledný takto získaný roztok se míchá při teplotě okolí po dobu jedné hodiny. K tomuto roztoku se potom v další fázi přidá oxychlorid fosforečný v množství 7,03 g, přičemž se přídavek provede při teplotě  $-35^\circ\text{C}$ , a potom se takto získaný roztok míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-25$  do  $-20^\circ\text{C}$ , po dobu 1,5 hodiny. K takto připravenému roztoku se potom přidá methanol v množství 61 ml a potom se provádí míchání se vzniklým roztokem po dobu 40 minut. K takto připravenému výslednému roztoku se po-

tom přidá voda v množství 50 ml, přičemž se tento přídavek provede při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-20$  do  $-10^\circ\text{C}$ . Tímto způsobem se vytvoří organická vrstva, která se oddělí a promyje vodou, přičemž se toto promytí provede celkem dvakrát. V dalším postupu se vodná vrstva a promývací kapalina spojí a potom se promyje methylenchloridem celkem dvakrát a diethyletherem. Hodnota pH takto získaného roztoku se potom upraví na 4,7 za pomoci 10% vodného roztoku hydroxidu sodného, přičemž se provádí chlazení, čímž se vytvoří sraženina, která se oddělí filtrací, potom se promyje vodou, acetone a diethyletherem a nakonec se provede sušení pomocí kysličníku fosforečného, přičemž konečným produktem takto získaným, podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-amino-3-tosyloxy-3-cefem-4-karboxylová ve výtěžku 5,01 g a teplota tání takto připraveného produktu je  $172^\circ\text{C}$  (za rozkladu).

Charakteristika produktu:

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

3210, 1800, 1653, 1620  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ , ppm):

2,45 (3H, s),  
3,51 (2H, q,  $J = 18$  Hz),  
5,08 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,51 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
7,48 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
7,84 (2H, d,  $J = 9$  Hz).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 0,76 g, dále N,N-dimethylformamid v množství 0,33 g, oxychlorid fosforečný v množství 1,46 g, trimethylsilylacetamid v množství 0,5 g a ethylester kyseliny octové v množství 10 ml zpracovávají za účelem přípravy aktivního kyselinového roztoku, přičemž tato příprava probíhá běžným způsobem.

Na druhé straně se odděleně přidá trimethylsilylacetamid v množství 2,7 g k suspenzi kyseliny 7-amino-3-tosyloxy-3-cefem-4-karboxylové v množství 1,0 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 15 ml a tato směs se potom míchá při teplotě okolí. K tomuto roztoku se potom přidá aktivní kyselinový roztok, který byl získán shora uvedeným postupem, přičemž tento přídavek se provede jednorázově a při teplotě  $-15^\circ\text{C}$ , a potom se tato směs míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-5$  do  $5^\circ\text{C}$  po dobu jedné hodiny. Potom se takto zpracovaný roztok ochladí na teplotu  $-20^\circ\text{C}$  a k tomuto ochlazenému roztoku se potom přidá voda v množství 30 ml a hodnota pH tohoto roztoku se potom upraví na 6,5 za pomoci vodného roztoku hydrogenuhličitanu

sodného. Tímto způsobem se vytvoří nerozpustný podíl, který se oddělí filtrací. Vodná vrstva se oddělí a hodnota pH se upraví na 3,0 za pomoci kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací a potom se usuší, přičemž konečným produktem tohoto provedení podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-tosyloxy-3-cefem-4-karboxylová kyselina ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,0 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3350, 1780, 1670, 1630  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
2,17 (3H, s),  
3,71 (2H, m),  
3,92 (3H, s),  
5,32 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,87 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
6,82 (1H, s),  
7,50 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
7,92 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
9,73 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

#### Příklad 29

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 2-[2-formamidothiazol-4-yl]-2-ethoxykarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát v množství 1,35 gramu, dále 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylát v množství 1,54 g, N,N-dimethylformamid v množství 393 mg, oxychlorid fosforečný v množství 825 mg, tetrahydrofuran v množství 21,2 ml, aceton v množství 3,9 ml a voda v množství 3,9 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 15-(1), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxykarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a ve výtěžku 2,52 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3250, 1790, 1730, 1690, 1640  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
1,23 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
3,66 (2H, s),  
4,13 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
4,74 (2H, s),  
5,22 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,42 (2H, s),  
5,98 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 9 Hz),  
6,49 (1H, pásmo s),  
7,43 (1H, s),  
7,71 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
8,23 (2H, d,  $J = 9$  Hz),

8,52 (1H, s),  
9,68 (1H, d,  $J = 9$  Hz),  
12,66 (1H, s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxykarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 2,52 g, dále 10% paládium nanášené na uhlí v množství 1,3 g, ethanol v množství 13 ml, tetrahydrofuran v množství 25 ml, kyselina octová v množství 0,22 ml a voda v množství 2,2 ml zpracovávají podobným způsobem, jako to je uvedeno v postupu podle příkladu 15-(2), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxykarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,4 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3250, 3060, 1780, 1750, 1690, 1660  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
1,23 (3H, t,  $J = 7$  Hz),  
3,61 (2H, pásmo s),  
4,15 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
4,73 (2H, s),  
5,13 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,87 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 9 Hz),  
6,48 (1H, pásmo s),  
7,43 (1H, s),  
8,50 (1H, s),  
9,62 (1H, d,  $J = 9$  Hz),  
12,58 (1H, s).

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

Charakteristika produktu:

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

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

#### Příklad 30

1. Podle tohoto provedení se nejdříve připraví Vilsmeierovo reakční činidlo z N,N-dimethylformamidu v množství 0,32 g a oxychloridu fosforečného v množství 0,67 g, přičemž tato příprava probíhá obvyklým způsobem. Potom se toto reakční činidlo suspenduje do ethylesteru kyseliny octové v množství 10 ml a dále se k takto připravenému roztoku přidá za míchání kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)octová ve formě syn isomeru a v množství 1,2 g, přičemž se provádí současně chlazení, a potom se po provedení tohoto přidavku směs míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu 30 minut. Takto získaný roztok se potom přidá k roztoku kyseliny 7-amino-3-cefem-4-karboxylové v množství 0,8 g a trimethylsilylacetamidu v množství 4,2 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 20 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě  $-25^\circ\text{C}$ , a tímto roztokem se potom míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-20$  do  $-10^\circ\text{C}$  po dobu jedné hodiny. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá voda a ethylester kyseliny octové, čímž vznikne ethylacetátová vrstva, která se oddělí. Zůstane vodná vrstva, která se podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové. K takto získanému spojenému extraktu se potom přidá voda a hodnota pH této směsi se upraví na 7,5 za pomoci nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Tím vznikne vodná vrstva, která se oddělí. K takto získané vodné vrstvě se potom přidá ethylester kyseliny octové a hodnota pH se upraví na 1,5 za pomoci kyseliny chlorovodíkové, čímž se vytvoří ethylacetátová vrstva, která se oddělí. Potom se vodná vrstva opět podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové. Získané extrakty se spojí, promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a usuší se síranem hořečnatým. Potom se takto získaný roztok zkoncentruje za použití vakua, čímž se získá zbytek, který se trituruje s diethyletherem a sraženina se oddělí filtrací, čímž se získá konečný

produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 1,55 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3250, 1790, 1690, 1660, 1630,  
1605, 1580, 1550  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
3,67 (2H, pásmo s),  
4,78 (2H, q,  $J = 8,5$  Hz),  
5,17 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,92 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
6,53 (1H, t,  $J = 4$  Hz),  
7,52 (1H, s),  
8,57 (1H, s),  
9,83 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
12,67 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se suspenze kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 1,5 g, dále koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 1,3 ml, tetrahydrofuranu v množství 10 ml a methanolu v množství 30 ml zpracovává podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 21-(3), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek je 1,1 g.

Charakteristika produktu:

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

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

#### Příklad 31

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok kyseliny 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)octové ve formě syn isomeru a v množství 3,47 gramu, N,N-dimethylformamidu v množství 1,1 g a oxychloridu fosforečného v množství 2,3 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 35 ml a roztok kyseliny 7-amino-3-ce-

fem-4-karboxylové a bis(trimethylsilyl)acetamidu v množství 12,7 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 25 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 15-(1), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a výtěžek tohoto produktu je 1,85 g.

Charakteristika produktu:

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

3250, 3050, 1780, 1695, 1685,  
1655, 1625  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

3,62 (2H, d,  $J = 4$  Hz),  
3,86 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
4,37 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
5,16 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,90 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 9 Hz),  
6,52 (1H, t,  $J = 4$  Hz),  
7,50 (1H, s),  
8,53 (1H, s),  
9,68 (1H, d,  $J = 9$  Hz),  
12,72 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 1,8 g, dále koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 1,6 gramu, methanol v množství 27 ml a tetrahydrofuran v množství 40 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v příkladu 15-(3), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 1,4 g.

Charakteristika produktu:

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

3440, 3300, 3070, 1780, 1660,  
1625, 1555  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

3,60 (2H, s),  
3,80 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
4,30 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
5,10 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,83 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 9 Hz),  
6,47 (1H, s),  
6,78 (1H, s),  
7,24 (2H, s),  
9,58 (1H, d,  $J = 9$  Hz).

#### Příklad 32

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok kyseliny 2-(2-formamido-

thiazol-4-yl)-2-(terc.butoxykarbonyl-methoxyimino)octové ve formě syn isomeru a v množství 3,2 g, N,N-dimethylformamidu v množství 0,852 g a oxychloridu fosforečného v množství 1,79 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 34 ml a dále roztok kyseliny 7-amino-3-cefem-4-karboxylové v množství 1,95 g a bis-(trimethylsilyl)acetamidu v množství 9,9 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 19,5 g zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 15-(1), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(terc.butoxykarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru ve výtěžku 2,9 g.

Charakteristika produktu:

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

3260, 3180, 3060, 1785, 1730,  
1690, 1640  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

1,44 (9H, s),  
3,63 (2H, s),  
4,62 (2H, s),  
5,12 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,87 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 9 Hz),  
6,48 (1H, pásmo s),  
7,42 (1H, s),  
8,50 (1H, s),  
9,57 (1H, d,  $J = 9$  Hz),  
12,62 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(terc.butoxykarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 2,8 g, dále anisolu v množství 2,8 ml a kyseliny trifluoroctové v množství 11,2 ml míchá při teplotě okolí po dobu jedné hodiny. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá ethylester kyseliny octové a voda a potom se hodnota pH upraví na 7,0 za pomoci hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem vznikne vodná vrstva, která se oddělí a ethylacetátová vrstva se podrobí extrakci vodou. Takto získané vodné extrakty se spojí, potom se promyjí ethylesterem kyseliny octové a diethyletherem, a potom se hodnota pH takto získaného roztoku upraví na 2,0 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové, přičemž se provádí chlazení na vodní lázni s ledem. Tímto způsobem se vytvoří sraženina, která se oddělí filtrací a potom se promyje vodou a usuší, čímž se získá konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-karboxymethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru v množství 1,43 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3270, 3120, 3070, 1760, 1720,  
1690, 1660, 1620  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
3,60 (2H, s),  
4,63 (2H, s),  
5,11 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,88 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 9 Hz),  
6,48 (1H, t,  $J = 4$  Hz),  
7,44 (1H, s),  
8,52 (1H, s),  
9,59 (1H, d,  $J = 9$  Hz),  
12,64 (1H, pásmo s).

3. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že směs kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-karboxymethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 1,35 g, koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 20 ml, vody v množství 10 ml a tetrahydrofuranu v množství 40 ml, míchá při teplotě 30 °C po dobu 6 hodin. Takto získaný výsledný roztok se zkoncentruje za použití vakua za účelem odstranění methanolu a takto získaný vodný roztok se upraví na hodnotu pH 4,2 za pomoci 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. Takto získaný roztok se potom upraví na hodnotu pH 3,0 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tímto způsobem vznikne sraženina, která se oddělí filtrací a suší, čímž se získá konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-karboxymethoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,8 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3300 (pásmo), 3200 (pásmo), 1775,  
1670, 1635  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
3,64 (2H, s),  
4,64 (2H, s),  
5,13 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,86 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 7 Hz),  
6,49 (1H, t,  $J = 4$  Hz),  
6,82 (1H, s),  
7,33 (2H, s),  
9,57 (1H, d,  $J = 9$  Hz).

#### Příklad 33

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok kyseliny 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)-octové ve formě syn isomeru a v množství 0,9 g, N,N-dimethylformamidu v množství 0,24 g a oxychloridu fosforečného v množství 0,5 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 10 ml a roztok hydrochloridu 4-

-nitrobenzyl-7-amino-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu v množství 1,23 g a trimethylsilylacetamidu v množství 2,8 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 20 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 21-(1), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,9 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3250, 1790, 1740, 1700, 1660, 1610,  
1530  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
3,92 (2H, q,  $J = 17$  Hz),  
4,77 (2H, q,  $J = 8,5$  Hz),  
5,35 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,48 (2H, s),  
5,95 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
7,50 (1H, s),  
7,70 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
8,27 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
8,53 (1H, s),  
9,92 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
12,67 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se suspenze 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru, v množství 1,8 g, a dále 10% paládia naneseného na uhlí v množství 0,9 g v methanolu v množství 20 ml a tetrahydrofuranu v množství 20 ml zpracovává podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 21-(2), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru v množství 1,0 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3250, 1780, 1690, 1655, 1530  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
3,86 (2H, q,  $J = 17$  Hz),  
4,80 (2H, q,  $J = 8,5$  Hz),  
5,35 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,92 (1H, dd,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
7,53 (1H, s),  
8,53 (1H, s),  
9,93 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
12,70 (1H, pásmo s).

3. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamidothia-



zol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)-acetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru v množství 0,7 g, dále koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství 0,43 ml a methanol v množství 16 ml zpracovávají podobným způsobem, jako to bylo uvedeno v případě postupu podle příkladu 21-(3), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru ve výtěžku 0,65 g.

Charakteristika produktu:

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

3320, 3150, 1775, 1720, 1660,  
1645, 1600, 1545  $\text{cm}^{-1}$

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

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

#### Příklad 34

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok kyseliny 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoctové ve formě syn isomeru a v množství 1,5 g, N,N-dimethylformamidu v množství 440 mg a oxychloridu fosforečného v množství 920 mg v ethylesteru kyseliny octové v množství 12 ml a roztok 4-nitrobenzyl-7-amino-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu v množství 2,03 g, trimethylsilylacetamidu v množství 7 g a bis(trimethylsilyl)acetamidu v množství 2 ml v ethylesteru kyseliny octové v množství 25 ml zpracovávají stejným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 21-(1), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 2,8 g a tento konečný produkt je ve formě žlutého prášku.

Charakteristika produktu:

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

3200—3250, 1780, 1730, 1690, 1655, 1605,  
1530, 1350  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,90 (3H, m),  
1,2—1,6 (4H, m),  
3,88 (2H, AB-q,  $J = 19$  Hz),  
4,0—4,2 (2H, m),  
5,32 (1H, d,  $J = 4$  Hz),  
5,44 (2H, s),  
5,92 (1H, dd,  $J = 4$  Hz, 8 Hz),

7,36 (1H, s),  
7,68 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,22 (2H, d,  $J = 8$  Hz),  
8,50 (1H, s),  
9,72 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
12,56 (1H, s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 2,7 g, a dále 10% paládia naneseného na uhlí v množství 4 ml, kyseliny octové v množství 0,4 ml, methanolu v množství 27 ml a tetrahydrofuranu v množství 54 ml zpracovává podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 21-(2), přičemž podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je konečným produktem kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,4 g a produkt je ve formě žlutého prášku.

Charakteristika produktu:

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

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

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

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

3. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 1,3 g, koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 1,3 ml a methanolu v množství 20 ml zpracovává podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 21-(3), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,2 g a produkt je ve formě světle žlutého prášku.

Charakteristika produktu:

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

3300, 2500—2600, 1785, 1730, 1655,  
1630  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

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

#### Příklad 35

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok kyseliny 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoctové ve formě syn isomeru v množství 1,09 g, N,N-dimethylformamidu v množství 322 mg a oxychloridu fosforečného v množství 675 mg v ethylesteru kyseliny octové v množství 9,2 ml a roztok 4-nitrobenzyl-7-amino-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylátu ve formě hydrochloridu v množství 1,5 g, trimethylsilylacetamidu v množství 5 g a bis(trimethylsilyl)acetamidu v množství 2 ml v ethylesteru kyseliny octové v množství 30 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 3-(1), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,8 gramu.

Charakteristika produktu:

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

3300, 3220, 1770, 1715, 1690, 1650, 1610, 1540, 1350  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,90 (3H, m),  
1,2—1,7 (4H, m),  
3,73 (2H, pásmo s),  
3,96 (3H, s),  
4,10 (2H, m),  
5,22 (1H, d,  $J = 4$  Hz),  
5,32 (1H, d, d,  $J = 4$  Hz, 8 Hz),  
7,43 (1H, s),  
7,64 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
8,20 (2H, d,  $J = 9$  Hz),  
8,48 (1H, s),  
9,56 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
12,59 (1H, s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 1,7 g, 10% paládia naneseného na uhlí v množství 1 g, vody v množství 3 ml, kyseliny octové v množství 0,3 ml, methanolu v množství 20 ml a tetrahydrofuranu v množství 35 ml zpracovává podobným způsobem, jako je to

uvedeno v postupu podle příkladu 15-(2), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 1 g, přičemž tento produkt má podobu žlutého prášku.

Charakteristika produktu:

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

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

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

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

3. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylové v podobě syn isomeru a v množství 0,9 g, dále koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 0,8 ml a methanolu v množství 13,5 ml zpracovává podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 15-(3), přičemž konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a ve výtěžku 0,4 g, přičemž výsledný produkt je v podobě žlutavě bílého prášku.

Charakteristika produktu:

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

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

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

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

#### Příklad 36

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-

-4-karboxylát v množství 5 g rozpustí v roztoku trimethylsilylacetamidu v množství 10 ml v suchém ethylesteru kyseliny octové v množství 50 ml a takto vzniklý roztok se míchá při teplotě 45 °C po dobu 1,5 hodiny. Potom se roztok bromu v množství 2,88 g v methylenchloridu o objemu 7 ml přidá po kapkách k roztoku diketenu v množství 1,5 gramu v methylenchloridu o objemu 7 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě -40 °C během 20 minut, a takto získaný roztok se potom míchá při teplotě -30° Celsia po dobu 1 hodiny. Takto získaný roztok se potom přidá po kapkách k výše uvedenému roztoku 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cefem-4-karboxylátu za chlazení na teplotu -15 °C a potom se míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu 30 minut. K tomuto výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 50 ml a potom se provede extrakce ethylesterem kyseliny octové. Tímto způsobem se získá ethylacetátový extrakt, který se promyje vodou, suší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se za sníženého tlaku za vzniku olejovitého produktu, přičemž tímto konečným produktem podle tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-bromacetyl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylát a výtěžek tohoto produktu je 6,15 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
1780, 1740, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
3,62 (2H, pásmo s),  
4,37 (2H, s),  
5,08 (1H, d,  $J = 5 \text{ Hz}$ ),  
5,40 (2H, s),  
5,77–6,05 (m),  
6,67 (1H, t,  $J = 5 \text{ Hz}$ ),  
7,68, 8,04 (4H, m,  $J = 9 \text{ Hz}$ ),  
9,07 (1H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ).

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

#### Příklad 37

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se 10% paládium nanesené na uhlí v množství 0,35 g přidá k roztoku 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazol)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 0,7 g v methanolu v množství 70 ml, a takto získaná směs se potom podrobí katalytické redukci, která se provede při teplotě okolí a za atmosférického tlaku po dobu 1,5 hodiny. Tímto způsobem se získá konečná směs, která se zfiltruje a získaný filtrát se zkoncentruje, což se provede za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá zbytek, který se přidá do roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a tímto postupem vznikne nerozpustný podíl, který se zfiltruje. Takto získaný filtrát se promyje ethylesterem kyseliny octové a methylenchloridem, potom se nechá probublat dusíkem a potom se lyofilizuje. Tímto způsobem se získá zbytek, který se rozpustí ve vodě o objemu 30 ml, a hodnota pH takto připraveného roztoku se upraví na 3,8 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tento roztok se potom zpracuje v chromatografické koloně, která se naplní mikroporézním, neionogenním adsorpčním pryskyřicovým materiálem „Diaion HP-20“ [což je obchodní označení výrobku firmy Mitsubishi Chemical Industries Ltd.] v množství 20 ml, potom se provede promytí vodou a pak eluování pomocí 40% vodného roztoku acetonu. Ze získaného eluátu se odstraní aceton za sníženého tlaku a zbytek se lyofilizuje, čímž se získá konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 0,25 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3350 až 3200, 1770, 1670, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
3,60 (2H, pásmo s),  
5,10 (1H, d,  $J = 5 \text{ Hz}$ ),  
5,83 (1H, dd,  $J = 5 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$ ),  
6,47 (1H, t,  $J = 4 \text{ Hz}$ ),  
6,67 (1H, s),  
9,47 (1H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ).

#### Příklad 38

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok diazomethanu v diethyletheru přidá po částech k roztoku 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru v množství 0,3 g v metha-

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

#### Příklad 39

Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se kyselina 7-amino-3-cefem-4-karboxylová v množství 2,54 g rozpustí v roztoku trimethylsilylacetamidu v množství 11,7 g a bis(trimethylsilyl)acetamidu v množství 15 ml v suchém ethylesteru kyseliny octové v množství 50 ml. Potom se v další fázi postupu podle tohoto příkladu přidá roztok bromu v množství 2,43 g v suchém methylenchloridu v množství 10 ml po kapkách k roztoku diketenu v množství 1,28 g v suchém methylenchloridu v množství 25 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě  $-30^{\circ}\text{C}$  během 10 minut, a potom se takto získaným roztokem míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu 1,5 hodiny. Tento roztok se potom přidá k výše uvedenému roztoku, který obsahuje kyselinu 7-amino-3-cefem-4-karboxylovou, přičemž se tento přídatek provede při teplotě  $-15^{\circ}\text{C}$  během 10 minut, a potom se tento roztok míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-15$  do  $-10^{\circ}\text{C}$  po dobu 1,5 hodiny. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 50 ml. Tímto způsobem se vytvoří ethylacetátová vrstva, která se oddělí a potom se extrahuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Hodnota pH takto získaného vodného extraktu se upraví na 2,0 za pomoci 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom se provede extrakce ethylesterem kyseliny octové. Takto získaný ethylacetátový extrakt se promyje vodou, usuší se síranem hořečnatým a potom se zkoncentruje za použití sníženého tlaku, čímž se získá konečný produkt, kterým je podle tohoto příkladu provedení kyselina 7-[2-(2-bromacetyl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylová, a výtěžek je 2,82 g.

Charakteristika produktu:

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

N. M. R.  $\delta_{\text{ppm}}$  (DMSO- $d_6$ ):  
3,58 (2H, d,  $J = 4$  Hz),  
3,65 (2H, s),  
4,40 (2H, s),  
5,06 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,73 (1H, dd,  $J = 8$  Hz),

6,50 (1H, t,  $J = 4$  Hz),  
9,08 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

#### Příklad 40

Postupem obdobným postupu podle příkladu 38-(2) se připraví následující sloučeniny podle vynálezu:

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

#### Příklad 41

Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se oxychlorid fosforečný v množství 704 mg přidá po kapkách k roztoku N,N-dimethylformamidu v množství 336 mg v ethylesteru kyseliny octové v množství 8 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě ležící pod  $5^{\circ}\text{C}$ , a tento roztok se potom míchá při stejné výše uvedené teplotě po dobu 30 minut. K takto získanému roztoku se potom přidá kyselina 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 1 g a potom se tímto roztokem míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od  $5$  do  $10^{\circ}\text{C}$  po dobu jedné hodiny. Takto připravený roztok se potom přidá po kapkách k roztoku kyseliny 7-amino-3-hydroxycefam-4-karboxylové v množství 1,05 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 20 ml, přičemž se tento přídatek provede při teplotě  $-20^{\circ}\text{C}$  během 5 minut, a tímto roztokem se potom míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-20$  do  $-25^{\circ}\text{C}$  po dobu jedné hodiny. K takto získanému výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 50 ml a hodnota pH tohoto roztoku se potom upraví na 7,0 za pomoci hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem se vytvoří vodná vrstva, která se oddělí a ethylacetátová vrstva se potom podrobí extrakci vodou v množství 10 ml. Takto získané vodné extrakty se potom spojí, hodnota pH se upraví na 6 a potom se provede adsorbování na makroporézním neionogenním adsorpčním pryskyřicovém materiálu Diaion HP-20 (což je obchodní označení výrobku firmy Mitsubishi Chemical Industries). Chromatografická kolona se potom promyje vodou v množství 50 ml a eluuje se 30% vodným roztokem isopropylalkoholu. Takto získaný eluát, obsahující před-

mětnou sloučeninu podle vynálezu, se upraví na hodnotu pH 6,5 a potom se provede zkoncentrování za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se lyofilizuje, čímž vznikne konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-hydroxycefam-4-karboxylát ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,1 g.

#### Charakteristika produktu:

N. M. R.  $\delta$  (D<sub>2</sub>O, ppm):

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

#### Příklad 42

##### Fermentace:

Inokulační prostředí:

trypticaso-sójeové médium (BBL).

Kultivační prostředí:

|                                                       |      |   |
|-------------------------------------------------------|------|---|
| glycerin                                              | 3    | g |
| pepton                                                | 1    | g |
| kukuřičný extrakt                                     | 1    | g |
| suché kvasnice                                        | 2    | g |
| uhličitan sodný                                       | 0,1  | g |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · 12 H <sub>2</sub> O | 2,15 | g |

(Výše uvedené složky byly rozpuštěny ve vodě, přičemž celkový objem byl upraven na 100 ml, a hodnota pH tohoto média byla upravena na 7,2.)

Kultivační prostředí bylo umístěno v množství 100 ml do Sakaguchi-nádoby o objemu 500 ml a sterilizováno při teplotě 120 °C po

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

#### Reakce:

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

#### Identifikace a zkouška:

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

(A) horní vrstvy směsi n-butanolu, ethanolu a vody v poměru 4 : 1 : 5 (obj.) a

(B) směsi n-propanolu a vody v objemovém poměru 7 : 3.

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

TABULKA

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

Poznámka:

Substrát I:

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

Produkt I:

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

Substrát II:

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

Produkt II:

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

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

TABULKA

| Mikroorganismy použité pro enzymatickou hydrolýzu | Výtěžek (%) |            |
|---------------------------------------------------|-------------|------------|
|                                                   | Produkt I   | Produkt II |
| <i>Bacillus subtilis</i> IAM 1069                 | 75          | 60         |
| <i>Bacillus sphaericus</i>                        | 75          | 20         |
| <i>Bacillus subtilis</i> IAM 1107                 | 75          | 95         |
| <i>Bacillus subtilis</i> IAM 1214                 | 85          | 20         |
| <i>Corynebacterium equi</i> IAM 1038              | 95          | 95         |
| <i>Micrococcus varians</i> IAM 1314               | 70          | 20         |
| <i>Flavobacterium rigens</i> IAM 1238             | 85          | 90         |
| <i>Salmonella typhimurium</i> IAM 1406            | 90          | 20         |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296        | 90          | 95         |
| <i>Micrabacterium flavum</i> IAM 1642             | 90          | 95         |

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

#### Příklad 43

Lyofilizační přípravek pro injekce

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

#### Příklad 44

Suspenze pro injekce

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| Sloučenina A            | 25 g  |
| methylcelulóza          | 0,5 g |
| 4-oxobenzoát methylnatý | 0,1 g |
| Polysolvate 80          | 0,1 g |
| Lidocainhydrochlorid    | 0,5 g |

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

Tato vodná suspenze je vhodná pro intramuskulární injekce.

#### Příklad 45

Tablety pro orální použití

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

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

#### Příklad 46

Kapsle pro orální použití

|                   |        |
|-------------------|--------|
| Sloučenina A      | 500 mg |
| stearát hořečnatý | 10 mg  |

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

#### Příklad 47

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok kyseliny 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoctové ve formě syn isomeru a v množství 3,24 g, N,N-

-dimethylformamidu v množství 0,951 g a oxychloridu fosforečného v množství 2,00 g v ethylesteru kyseliny octové v množství 20 ml a dále roztok 4-nitrobenzyl-7-amino-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě hydrochloridu v množství 4 g ve směsi acetonu v množství 20 ml, vody v množství 20 mililitrů a tetrahydrofuranu v množství 40 mililitrů zpracovávají podobným způsobem jako podle příkladu 21-(1), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a výtěžek tohoto produktu je 5,78 g.

Charakteristika produktu:

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

3240, 3200, 3050, 1780, 1730, 1695,  
1660  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,6—2,1 (11H, m),  
3,96 (2H, q, J = 19 Hz),  
4,15 (2H, t, J = 6 Hz),  
5,37 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,50 (2H, s),  
5,97 (1H, d, d, J = 5 Hz, 8 Hz),  
7,42 (1H, s),  
7,72 (2H, d, J = 9 Hz),  
8,28 (2H, d, J = 9 Hz),  
8,54 (1H, s),  
9,74 (1H, d, J = 8 Hz),  
12,73 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se směs 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylátu ve formě syn isomeru a v množství 5,6 g, kyseliny octové v množství 0,4 ml, 10% paládía naneseného na uhlí v množství 2,24 g, vody v množství 4 ml, methanolu v množství 23 ml a tetrahydrofuranu v množství 56 ml zpracovává podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 21-(2), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a výtěžek tohoto produktu je 2,5 g.

Charakteristika produktu:

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

3225, 1785, 1690, 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,6—2,0 (11H, m),  
3,86 (2H, q, J = 18 Hz),  
4,13 (2H, t, J = 6 Hz),  
5,30 (1H, n, J = 5 Hz),  
5,88 (1H, d, d, J = 5 Hz, 8 Hz),  
7,41 (1H, s),

8,54 (1H, s),  
9,70 (1H, d, J = 8 Hz),  
12,68 (1H, s).

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

Charakteristika produktu:

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

3300, 1780, 1665, 1535  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,6—2,0 (11H, m),  
3,84 (2H, q, J = 18 Hz),  
4,08 (2H, t, J = 7 Hz),  
5,28 (1H, d, J = 5 Hz),  
5,82 (1H, d, d, J = 5 Hz, 8 Hz),  
6,77 (1H, s),  
9,66 (1H, d, J = 8 Hz),  
6,0—8,0 (2H, pásmo s),

Příklad 48

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 2-[2-formamidothiazol-4-yl]-2-propargyloxyiminoctová ve formě syn isomeru a v množství 1,27 g, N,N-dimethylformamid v množství 402 mg, oxychlorid fosforečný v množství 843 mg a ethylester kyseliny octové v množství 11,2 ml zpracovávají běžným způsobem za účelem přípravy aktivního kyselinového roztoku. Současně se odděleně směs kyseliny 7-amino-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylové ve formě hydrochloridu a v množství 1,33 g, trimethylsilylacetamidu v množství 4 g, bis(trimethylsilyl)acetamidu v množství 2 ml a ethylesteru kyseliny octové v množství 20 ml míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od 40 do 45 °C po dobu jedné hodiny. K takto připravenému roztoku se potom přidá aktivní kyselinový roztok, získaný shora uvedeným způsobem, ve formě jednorázového přídavku, přičemž toto přidávání se provede při teplotě -15 °C, a potom se tato směs míchá při teplotě pohybující se v roz-

mezi od  $-5$  do  $-10^{\circ}\text{C}$  po dobu 1,5 hodiny. K tomuto výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 30 ml, roztok se zfiltruje a vzniklá organická vrstva se oddělí. Nerozpustný podíl se zfiltruje a rozpustí v nasyceném vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a tento roztok se potom přidá k organické vrstvě. Hodnota pH takto získaného roztoku se potom upraví na 7,5 a vzniklý vodný roztok se oddělí a potom se extrahuje ethylesterem kyseliny octové při hodnotě pH 2,0.

Takto získaný extrakt se promyje vodou, potom se usuší za pomoci síranu hořečnatého a zfiltruje se. Získaný filtrát se zkoncentruje za použití vakua, čímž se získá konečný produkt, kterým je podle tohoto provedení postupu podle vynálezu kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,0 g a produkt je ve své konečné podobě žlutý prášek.

#### Charakteristika produktu:

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

3200–3300, 2500–2600, 2120, 1770, 1710, 1690, 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

##### N. M. R. $\delta$ (DMSO- $d_6$ , ppm):

3,50 (1H, m),  
3,65 (2H, s),  
3,82 (3H, s),  
4,80 (2H, d,  $J = 2$  Hz),  
5,20 (1H, d,  $J = 4$  Hz),  
5,62 (1H, d, d,  $J = 4$  Hz, 8 Hz),  
7,52 (1H, s),  
8,55 (1H, s),  
9,68 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
12,65 (1H, pásmo s).

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

promyje vodou a usuší, čímž vznikne konečný produkt, kterým je v tomto provedení postupu podle vynálezu kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 0,25 g a produkt má formu bělavě žlutého prášku.

#### Charakteristika produktu:

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

3300, 2500–2600, 2120, 1775, 1710, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

##### N. M. R. $\delta$ (DMSO- $d_6$ , ppm):

3,52 (1H, m),  
3,82 (3H, s),  
4,77 (2H, d,  $J = 2$  Hz),  
5,17 (1H, d,  $J = 4$  Hz),  
5,58 (1H, d, d,  $J = 4$  Hz, 8 Hz),  
6,93 (1H, s),  
7,1–7,3 (2H, pásmo s),  
9,67 (1H, d,  $J = 8$  Hz).

#### Příklad 49

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 2-[2-formamidothiazol-4-yl]-2-propargyloxyiminoacetamido-3-methoxy-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 1,27 g, a dále N,N-dimethylformamid v množství 400 mg, oxychlorid fosforečný v množství 850 mg a ethylester kyseliny octové v množství 11,2 ml zpracovávají běžným způsobem za účelem přípravy aktivního kyselinového roztoku. Tento aktivní kyselinový roztok se potom v další fázi tohoto postupu přidá k roztoku hydrochloridu kyseliny 7-amino-3-chlor-3-cefem-4-karboxylové v množství 2 gramů, trimethylsilylacetamidu v množství 6 g a bis(trimethylsilyl)acetamidu v množství 3 ml v ethylesteru kyseliny octové v množství 40 ml, přičemž se tento přírůstek provede jednorázově při teplotě  $-15^{\circ}\text{C}$ , a takto vzniklý roztok se potom míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od  $-5$  do  $-10^{\circ}\text{C}$  po dobu 1,5 hodiny. K tomuto výslednému roztoku se potom přidá voda v množství 30 ml, čímž se vytvoří ethylacetátová vrstva, která se oddělí a potom se podrobí extrakci nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. K takto získanému vodnému extraktu se potom přidá ethylester kyseliny octové, hodnota pH se upraví na 2,0 pomocí 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Takto vzniklá ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje vodou, usuší za pomoci síranu hořečnatého a na konec se zfiltruje. Takto získaný filtrát se zkoncentruje za použití vakua, čímž vznikne zbytek, a tento zbytek se potom krystaluje ze směsi ethylesteru kyseliny octové a diisopropyletheru. Vysrážený podíl se oddělí filtrací a usuší se, čímž vznikne konečný produkt tohoto provedení postupu podle



vynálezu, kterým je v tomto případě kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 1,5 g a produkt má podobu žlutého prášku.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3250—3300, 2500—2600, 2120, 1780, 1725, 1690, 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
3,45 (1H, m),  
3,57 (2H, AB-q,  $J = 20$  Hz),  
4,77 (2H, d,  $J = 2$  Hz),  
5,28 (1H, d,  $J = 4$  Hz),  
5,80 (1H, d, d,  $J = 4$  Hz, 8 Hz),  
8,42 (1H, s),  
8,52 (1H, s),  
9,78 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
12,72 (1H, pásmo s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs kyseliny 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylové ve formě syn isomeru a v množství 1,4 g, koncentrované kyseliny chlorovodíkové v množství 1,4 ml a methanolu v množství 20 ml zpracovává podobným způsobem, jako to bylo uvedeno v případě postupu podle příkladu 51-(2), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru, přičemž výtěžek tohoto produktu je 0,7 g a produkt má podobu žlutavě bílého prášku.

Charakteristika produktu:

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

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

#### Příklad 50

Podle toho toprovedení se postupuje tak, že se 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylát ve formě syn isomeru a v množství 5,0 g a dále 10% paládium nanesené na uhlí v množství 3,0 g, methanol v množství 100 ml, voda v množství 10 ml a tetrahydrofuran v množství 150 ml zpracovávají podobným způsobem, jako to

bylo uvedeno v případě postupu podle příkladu 37-(2), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-chlor-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a výtěžek takto získaného produktu je 1,28 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3330, 1775, 1675, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
3,72 (2H, m),  
5,24 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,80 (1H, d, d,  $J = 5,0$  Hz, 8,2 Hz),  
6,66 (1H, s),  
9,50 (1H, d).

#### Příklad 51

1. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se roztok kyseliny 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-oktyloxyiminoacetové ve formě syn isomeru a v množství 7,52 g, oxychloridu fosforečného v množství 5,4 g a N,N-dimethylformamidu v množství 2,58 g v tetrahydrofuranu v množství 16 ml, který byl připraven podobným způsobem, jako je postup uvedený v příkladu 30-(1), a roztok kyseliny 7-amino-4-cefem-4-karboxylové v množství 4 g ve směsi acetonu v množství 20 ml, vody v množství 20 ml a tetrahydrofuranu v množství 20 ml zpracují podobným způsobem, jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 30-(1), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-oktyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a výtěžek tohoto produktu je 8,1 g.

Charakteristika produktu:

I. R.  $\nu_{\max}$  (nujol):  
3280, 3200, 3060, 1795, 1705, 1660, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  
0,6—2,1 (15H, m),  
3,62 (2H, d,  $J = 4$  Hz),  
4,14 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
5,16 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,88 (1H, d, d,  $J = 5$  Hz, 8 Hz),  
6,51 (1H, t,  $J = 4$  Hz),  
7,42 (1H, s),  
8,54 (1H, s),  
9,63 (1H, d,  $J = 8$  Hz),  
12,66 (1H, s).

2. Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se kyselina 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-4-n-oktyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a v množství 8,0 g a dále koncentrovaná

kyselina chlorovodíková v množství 6,23 g, tetrahydrofuran v množství 15 ml a methanol v množství 120 ml zpracovávají podobným způsobem, jako je to uvedeno v případě postupu podle příkladu 21-(3), přičemž konečným produktem tohoto provedení postupu podle vynálezu je kyselina 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-oktyloxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylová ve formě syn isomeru a výtěžek tohoto produktu je 6,95 gramu.

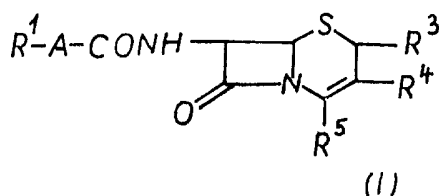
Charakteristika produktu:

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

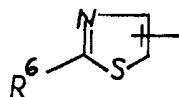
3320 (pásmo), 1785, 1660, 1630, 1535  $\text{cm}^{-1}$ .

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy syn isomeru 7-substituovaných-3-cefem(nebo cefam)-4-karboxylových kyselin obecného vzorce I,



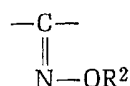
ve kterém  $R^1$  znamená thiadiazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém

$R^6$  je aminoskupina, trihalogen( $C_2-C_6$ )-alkanamidová skupina, alkanamidová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo halogenacetylovou skupinu,

A je methylenová skupina nebo skupina obecného vzorce



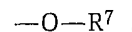
ve kterém substituent  $R^2$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, která může být substituována halogenem, karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkinyllovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku,

$R^3$  je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

N. M. R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm):

0,6—2,0 (15H, m),  
3,62 (2H, pásmo s),  
4,07 (2H, t,  $J = 6$  Hz),  
5,12 (1H, d,  $J = 5$  Hz),  
5,83 (1H, d, d,  $J = 5$  Hz, 9 Hz),  
6,48 (1H, pásmo s),  
6,72 (1H, s),  
7,22 (2H, s),  
9,53 (1H, d,  $J = 9$  Hz).

$R^4$  je atom vodíku, halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupina obecného vzorce



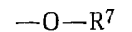
ve kterém  $R^7$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanosulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arensulfonylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku nebo alkanoylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$R^5$  je karboxyskupina nebo farmaceuticky přijatelný ester, výhodně ( $C_1-C_6$ )alkanoxyloxy( $C_1-C_6$ )alkoxykarbonylová skupina nebo nitrofenyl( $C_1-C_6$ )alkoxykarbonylová skupina, a

přerušovaná čára znamená případnou dvojnou vazbu mezi 3. a 4. pozicí,

s touto podmínkou, že

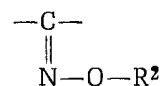
—  $R^4$  je atom vodíku nebo skupina obecného vzorce



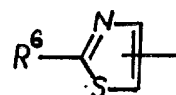
ve kterém  $R^7$  má stejný význam jako je uvedeno shora, v případě, že  $R^3$  je vodík;

—  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, v případě, že  $R^3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

— A je skupina obecného vzorce

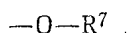


ve kterém  $R^2$  má již shora uvedený význam, v případě, že  $R^1$  je thiadiazolylová skupina nebo thiazolylová skupina obecného vzorce



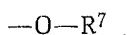
ve kterém  $R^6$  má již shora uvedený význam, a

— přerušovaná čára znamená dvojnou vazbu mezi 3. a 4. pozicí a  $R^4$  je atom vodíku, halogenu, nižší alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupina



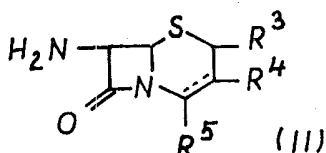
ve které  $R^7$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, v případě, že  $R^1$  je halogenacetylová skupina, a

—  $R^2$  není vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy  $R^4$  je halogen nebo skupina obecného vzorce

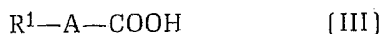


ve kterém  $R^7$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

a farmaceuticky přijatelných solí této sloučeniny, vyznačující se tím, že se do reakce uvádí 7-amino-3-cefem(nebo cefam)-ová sloučenina obecného vzorce II,



ve kterém mají substituenty  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  již shora uvedený význam, reaktivní derivát na aminoskupině této sloučeniny nebo sůl této sloučeniny s karboxylovou kyselinou obecného vzorce III,



ve kterém mají substituenty  $R^1$  a A již shora uvedený význam,

s reaktivním derivátem na karboxyskupině této sloučeniny nebo se solí této sloučeniny, přičemž potom popřípadě následuje

— reakce takto vzniklé sloučeniny, ve které substituent  $R^2$  znamená atom vodíku, s esterifikačním činidlem, za vzniku výsledné sloučeniny, ve které substituent  $R^2$  zna-

mená alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, která může být substituována halogenem, karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, dále cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkinylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nebo

— se výsledná sloučenina, ve které substituent  $R^6$  znamená trihalogenalkanamidovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkanamidovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, podrobí eliminační reakci trihalogenalkanoylové skupiny obsahu-

jící 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkanoylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; za vzniku výsledné sloučeniny, ve které substituent  $R^6$  znamená aminoskupinu, nebo

— se do reakce uvádí výsledná sloučenina, ve které substituent  $R^5$  znamená karboxyskupinu, nebo farmaceuticky přijatelný ester, s esterifikačním činidlem, za vzniku výsledné sloučeniny, ve které substituent  $R^5$  znamená  $(C_1-C_6)$ alkanoyloxy  $(C_1-C_6)$ alkoxykarbonylovou skupinu nebo nitrofenyl  $(C_1-C_6)$ alkoxykarbonylovou skupinu, nebo

— se převede ester výsledné sloučeniny, ve které je substituentem  $R^5$  farmaceuticky přijatelný ester, s výhodou  $(C_1-C_6)$ alkanoyloxy  $(C_1-C_6)$ alkoxykarbonylová skupina nebo nitrofenyl  $(C_1-C_6)$ alkoxykarbonylová skupina, na karboxyskupinu za vzniku výsledné sloučeniny, ve které substituent  $R^5$  je karboxyskupina.

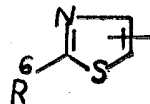
2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II, ve kterém

$R^4$  znamená atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

$R^3$  a  $R^5$  mají stejný význam, jako je uvedeno v bodě 1, a

přerušovaná čára znamená dvojnou vazbu mezi 3. a 4. pozicí, nebo reaktivní derivát této sloučeniny na aminoskupině nebo sůl této sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém

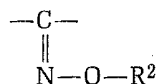
$R^1$  znamená thiadiazolylovou skupinu nebo thiazolylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém

$R^6$  je aminoskupina, trihalogenalkanamidová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkanamidová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

A je skupina obecného vzorce



ve kterém

$R^2$  znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, karboxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $(C_1-C_6)$ alkoxykarbonyl  $(C_1-C_6)$ alkylovou skupinu, nebo s reaktivním derivátem této sloučeniny na karboxyskupině nebo se solí této sloučeniny, s touto podmínkou, že

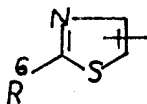
— substituent  $R^4$  je vodík, halogen nebo alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, v případě, kdy  $R^3$  je vodík,

— substituent  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy je  $R^3$  alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

— substituent  $R^2$  není alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy  $R^4$  je halogen nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

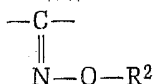
3. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II, ve kterém znamenají  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  stejné substituenty, jako bylo uvedeno v bodě 2, a přerušovaná čára má rovněž stejný význam jako v bodě 2, nebo reaktivní derivát na aminoskupině této sloučeniny nebo sůl této sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém

$R^1$  znamená thiazolylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém substituent  $R^6$  byl již definován v bodě 2,

A je skupina obecného vzorce



ve kterém je substituent  $R^2$  alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo s reaktivním derivátem této sloučeniny na karboxyskupině nebo se solí této sloučeniny, s tou podmínkou, že

— substituent  $R^4$  je vodík, halogen nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy substituent  $R^3$  je vodík,

— substituent  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy  $R^3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

— substituent  $R^2$  není alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy  $R^4$  je halogen nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II, ve kterém

$R^4$  znamená atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$R^3$  a  $R^5$  mají stejný význam, jako je uvedeno v bodě 1, a

přerušovaná čára znamená dvojnou vazbu mezi 3. a 4. pozicí, nebo reaktivní derivát na aminoskupině této sloučeniny nebo sůl této sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém

$R^1$  znamená halogenacetylovou skupinu, a

A je methylenová skupina, nebo s reaktivním derivátem této sloučeniny na karboxy-

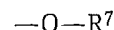
skupině nebo se solí této sloučeniny, s tou podmínkou, že

— substituent  $R^4$  je atom vodíku, halogenu nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy substituent  $R^3$  je atom vodíku, a

— substituent  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy je substituent  $R^3$  alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

5. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II, ve kterém

$R^4$  znamená atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



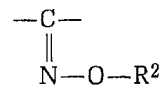
ve kterém

$R^7$  je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$R^3$  a  $R^5$  mají stejný význam jako v bodě 1 a

přerušovaná čára znamená dvojnou vazbu mezi 3. a 4. pozicí, nebo reaktivní derivát této sloučeniny na aminoskupině nebo sůl této sloučeniny, se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém

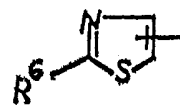
A znamená skupinu obecného vzorce



ve kterém

$R^2$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxy( $C_1-C_6$ )alkylová skupina nebo ( $C_1-C_6$ )alkoxykarbonyl( $C_1-C_6$ )alkylová skupina, a

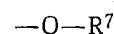
$R^1$  je thiadiazolylová skupina nebo skupina obecného vzorce



ve kterém

$R^6$  má stejný význam jako v bodě 1, nebo s reaktivním derivátem této sloučeniny na karboxyskupině nebo se solí této sloučeniny, s tou podmínkou, že

— substituent  $R^4$  je vodík, halogen nebo skupina obecného vzorce



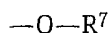
ve kterém

$R^7$  je vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, v případě, že substituent  $R^3$  je vodík,

— substituent  $R^4$  je alkylová skupina ob-

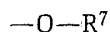
sahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, kdy  $R^3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

— substituent  $R^4$  je skupina obecného vzorce



ve kterém znamená  $R^7$  atom vodíku, v případě, kdy substituent  $R^2$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxy( $C_1-C_6$ )alkylová skupina nebo ( $C_1-C_6$ )alkoxykarbonyl( $C_1-C_6$ )alkylová skupina, a

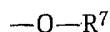
— substituent  $R^2$  není vodík v případě, kdy substituent  $R^4$  je halogen nebo skupina obecného vzorce



ve kterém substituent  $R^7$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

6. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II, ve kterém

$R^4$  znamená atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



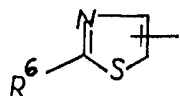
ve kterém je

$R^7$  atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$R^3$  a  $R^5$  mají stejný význam jako v bodě 1 a

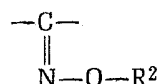
přerušovaná čára znamená dvojnou vazbu mezi 3. a 4. pozicí, nebo reaktivní derivát této sloučeniny na aminoskupině nebo sůl této sloučeniny, se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém

$R^1$  znamená thiadiazolylovou nebo thiazolylovou skupinu obecného vzorce



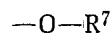
ve kterém má  $R^6$  stejný význam jako v bodě 1, a

A je skupina obecného vzorce



ve kterém je  $R^2$  cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku nebo alkinyllová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, nebo s reaktivním derivátem této sloučeniny na karboxyskupině nebo se solí této sloučeniny, s tou podmínkou, že

— substituent  $R^4$  je vodík, halogen nebo skupina obecného vzorce



ve kterém znamená  $R^7$  atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, v případě, že substituent  $R^3$  je atom vodíku, a

— substituent  $R^4$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v případě, že substituent  $R^3$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

7. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se do reakce uvádí 7-amino-3-cefem-4-karboxylová kyselina, reaktivní derivát na aminoskupině této sloučeniny nebo sůl této sloučeniny s kyselinou 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoctovou (syn isomer), s reaktivním derivátem této sloučeniny nebo se solí této sloučeniny, za vzniku 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve formě syn isomeru nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny.