



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228145
(11) (52)

(22) Přihlášeno 03 03 81
(21) [PV 1520-81]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 07 03 80
(128260), od 18 06 80 (160904),
od 22 08 80 (180295) Spojené státy
americké, od 01 10 80 (80/6068)
jihoafrická republika, od 09 12 80
(214785) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno **15 09 83**
(45) Vydáno 15 07 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/48
C 07 D 501/56
//A 61 K 31/545

(72)

Autor vynálezu

TERAJI TSUTOMU, OSAKA, SAKANE KAZUO, AMAGASAKI,
GOTO JIRO, KASHIKIRIYAMA (Japonsko)

(73)

Majitel patentu

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD, OSAKA (Japonsko)

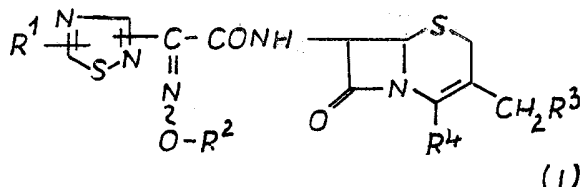
(54) **Způsob přípravy derivátů 7-[2-hydroxyimino nebo substituovaného oxyimino-2-(amino-substituovaného-1,2,4-thiadiazolyl)acetamido]-3-substituovaného methyl-3-cefem-4-karboxylátu nebo 7-[2-hydroxyimino- nebo substituované oxyimino-2-(amino-substituované-1,2,4-thiadiazolyl)acetamido]-3-substituované methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny**

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových cefemových sloučenin a jejich farmaceuticky vhodných solí, přičemž tyto nové cefemové sloučeniny a jejich farmaceuticky vhodné soli mají antimikrobiální účinnost a může se jich proto používat pro ošetřování infekčního onemocnění lidí i zvířat. Nové cefemové sloučeniny a jejich farmaceuticky vhodné soli jsou účinné proti četným patogenním mikroorganismům. Používá se jich proto jakožto účinné složky farmaceutických přípravků pro ošetřování nemocných lidí a zvířat.

Způsobem podle vynálezu se připravují nové cefemové sloučeniny, kterými jsou deriváty 7-[2-hydroxyimino- nebo substituovaného oxyimino-2-(amino-substituovaného-1,2,4-thiadiazolyl)acetamido]-3-substituovaného methyl-3-cefem-4-karboxylátu nebo 7-[2-hydroxyimino- nebo substituovaného oxyimino-2-(amino-substituovaného-1,2,4-thiadiazolyl)acetamido]-3-substituované methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I

2



kde znamená

R¹ aminoskupinu,

R² atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy-
podílu, fenyalkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy-
podílu, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinou nebo atomem halogenu, dá-
atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s

3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu s 3 až 6 atomy uhlíku nebo oxoskupinou substituovanou tetrahydrofurylovou skupinou,

R^3 skupinu obecného vzorce



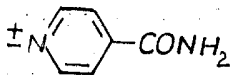
kde znamená

X atom vodíku nebo karbamoylovou skupinu a

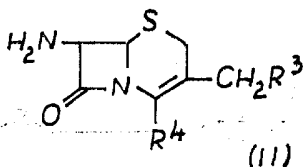
R^4 skupinu vzorce COO^- nebo znamená R^3 2-alkyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazinylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu a

R^4 karboxyskupinu,

vlnitá čára znamená, že jsou zahrnuty syn i anti isomery, za podmínky, že R^2 neznámá cyklopentylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo 1-methyl-1-karboxyethyllovou skupinu v případě, kdy R^3 znamená skupinu vzorce

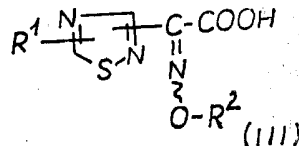


a jejich farmaceuticky vhodných solí, tak, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde

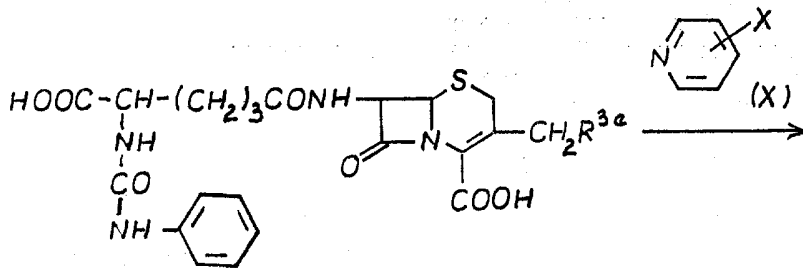
R^3 a R^4 mají shora uvedený význam, nebo její reaktivní derivát na aminoskupině nebo její sůl, se sloučeninou obecného vzorce III



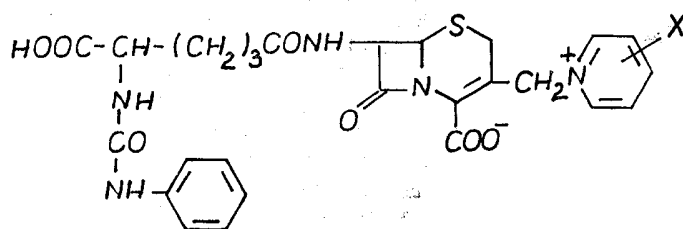
kde

R^1 a R^2 má shora uvedený význam, nebo jejím reaktivním derivátem na karboxyskupině nebo její soli a popřípadě se ze získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy podílu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo fenylalkoxykarbonylalkylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy podílu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, eliminuje skupina chránící karboxyskupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená karboxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nebo se ze získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená trifenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, eliminuje skupina chránící hydroxyskupinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 znamená atom vodíku.

Některé z výchozích látek, používaných při způsobu podle vynálezu, jsou nové. Některé sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravit následujícími způsoby:

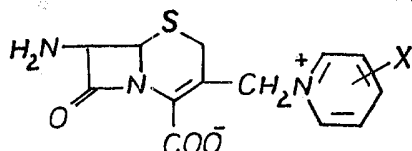


(IX) nebo její sůl



Eliminace
chráncí skupiny
aminoskupiny
v poloze 7

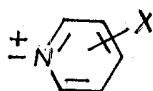
(XI) nebo její sůl



(XII) nebo její sůl

kde

X má shora uvedený význam a
R^{3e} znamená skupinu, která může být substituována skupinou obecného vzorce



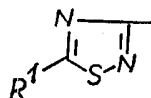
kde

X má shora uvedený význam.

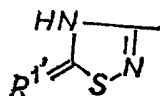
Ze shora uvedených sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce XI nové.

Pokud jde o sloučeniny obecného vzorce I a o výchozí látky obecného vzorce III, zahrnují tyto obecné vzorce také vždy tautomerní isomery.

To znamená, že v případě skupiny obecného vzorce

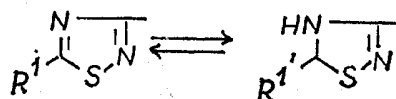


(kde R¹ má shora uvedený význam), obsažené v molekule připravované a výchozí látky, může být skupina tohoto vzorce také alternativně přítomna ve své tautomerní formě



(R^{1'} znamená iminoskupinu nebo chráněnou iminoskupinu). Obě tyto skupiny jsou ve

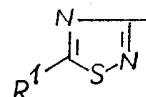
stavu rovnováhy vzájemné a takový tautomerismus může být vyjádřen rovnicí:



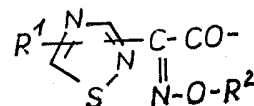
kde

R¹ a R^{1'} mají shora uvedený význam. Tyto typy tautomerismu mezi aminosloučeninou a odpovídající iminosloučeninou, jak shora uvedeno, jsou dobře známy z literatury a je zřejmě známé pracovníkům v oboru, že se obě tautomerní formy isomerů mohou navzájem snadno převádět a oba tautomerní isomery patří do téže kategorie sloučeniny jako takové.

Vynález se proto týká obou tautomerních forem připravovaných sloučenin a výchozích látek. Připravované i výchozí sloučeniny obsahující skupinu takových tautomerních isomerů jsou označovány však vždy jen pro skupinu vzorce

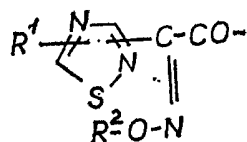


Kromě toho sloučeniny obecného vzorce I, a výchozí sloučeniny obecného vzorce III, zahrnují připravované sloučeniny a výchozí látky ve formě syn isomeru a anti isomeru a jejich směsi. Například v případě sloučeniny obecného vzorce I se syn isomerem míní geometrický isomer mající parciální strukturu odpovídající vzorci



kde

R¹ a R² mají vždy shora uvedený význam a antiisomerem se míní jiný geometrický isomer mající parciální strukturu odpovídající obecnému vzorci



kde

R^1 a R^2 mají vždy shora uvedený význam.

Pokud jde o jiné připravované a výchozí sloučeniny zahrnují syn isomer a anti isomer jako jsou geometrické isomery objasněné pro sloučeninu obecného vzorce I.

Vhodnými farmaceuticky přijatelnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou běžné netoxické soli, včetně kovových solí, jako jsou soli alkalických kovů, například sodné a draselné, soli kovů alkalických zemin, například soli vápenaté, hořečnaté, amoniové soli, soli organických zásad, jako například trimethylaminová sůl, triethylaminová sůl, pyridinová sůl, pikolinová sůl, dicyklohexylaminová sůl, N,N' -dibenzylethylendiaminová sůl, soli organických kyselin, jako jsou například octan, maleát, vinan, methansulfonát, benzensulfonát, formiát, toluensulfonát, soli anorganických kyselin, jako například hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, thiokyanát, sulfát, fosfát, nebo soli aminokyselin, jako např. arginin, sůl aspartové kyseliny nebo glutamové kyseliny a podobné soli.

Jakožto nižší alkylové skupiny ve významu symbolu R^2 se míní alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, terc.butylová, pentylová, terc.pentylová, hexylová skupina a jako jsou podobné skupiny a s výhodou se nižší alkylovou skupinou míní skupina s 1 až 4 atomy uhlíku.

Nižší alkylová skupina ve významu symbolu R^2 může být substituována jedním až třemi vhodnými substituenty, jako jsou například atomy halogenu, například atom chloru, bromu, fluoru nebo jodu, karboxy skupina, nižší alkylthioskupina, například methylthioskupina, ethylthioskupina, propylthioskupina, butylthioskupina, aryllová skupina, například skupina fenylová, tolylová, xylylová, mesitylová, kumenylová nebo jako jsou podobné skupiny.

Jakožto vhodné alkenylové skupiny se uvádějí skupina vinylová, allylová, isopropenylová, 1-propenylová, 2-butenylová, 3-pentenylová a podobné skupiny, které mají s výhodou 2 až 4 atomy uhlíku.

Vhodné nižší alkylylové skupiny mohou zahrnovat skupiny s 2 až 6 atomy uhlíku, jako jsou například skupina ethinylová, 2-propinylová, 2-butylylová, 3-pentinylová, 3-hexinylová skupina nebo jako jsou podobné skupiny, s výhodou skupiny s 2 až 4 atomy uhlíku.

Vhodné cyklo(nižší)alkylové skupiny mohou zahrnovat skupiny s 3 až 6 atomy uhlíku, jako jsou například skupiny cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová nebo podobné skupiny, s výhodou skupiny s 4 až 6 atomy uhlíku.

Vhodné cyklo(nižší)alkenylové skupiny mohou zahrnovat skupiny s 3 až 6 atomy uhlíku, jako jsou skupina cyklopentenylová, cyklohexenylová nebo podobné skupiny, s výhodou skupiny s 5 až 6 atomy uhlíku.

Symbol používaný v obecném vzorci I mezi atomem dusíku N a skupinou vzorce $O-R^2$ znamená, že jsou zahrnuty jak syn tak anti isomery dané sloučeniny.

Sloučenina obecného vzorce I se připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce II nebo jejího reaktivního derivátu na aminoskupině nebo její soli se sloučeninou obecného vzorce III nebo s jejím reaktivním derivátem na karboxyskupině nebo s její soli.

Vhodný reaktivní derivát na aminoskupině sloučeniny obecného vzorce II může zahrnovat běžné reaktivní deriváty používané při amidaci, jako například iminotyp nebo jeho tautomerní enamintypový isomer typu Schiffovy zásady, vytvořené reakcí sloučeniny obecného vzorce II s karbonylovou sloučeninou; silylový derivát vytvořený reakcí sloučeniny obecného vzorce II se silylovou sloučeninou, jako je bis(trimethylsilyl)acetamid, trimethylsilylacetamid nebo podobná sloučenina; derivát vytvořený reakcí sloučeniny obecného vzorce II s trichloridem fosforečným nebo s fosgenem a podobné sloučeniny.

Vhodná sůl sloučeniny obecného vzorce II může zahrnovat adiční sůl s kyselinou, jako je adiční sůl s organickou kyselinou, například acetát, maleát, tartrát, benzensulfonát, toluensulfonát, nebo s anorganickou kyselinou, jako je například hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, fosfát, kovovou sůl, jako je například sodná sůl, draselná sůl, vápenatá sůl a hořečnatá sůl, amoniovou sůl, sůl organického aminu, jako je například triethylaminová sůl, dicyklohexylaminová sůl a podobné soli.

Vhodné reakční deriváty na karboxyskupině sloučeniny obecného vzorce III mohou zahrnovat halogenidy kyseliny, anhydridy kyseliny, aktivovaný amid, aktivovaný ester a podobné deriváty. Jakožto vhodné příklady se uvádějí chlorid kyseliny, azid kyseliny, směsný anhydrid kyseliny s kyselinou jako je substituovaná fosforečná kyselina, jako je například dialkylfosforečná kyselina, fenylofosforečná kyselina, difenylfosforečná kyselina, dibenzylfosforečná kyselina, halogenovaná fosforečná kyselina; dialkylfosforitá kyselina, sířičitá kyselina, thiosírová kyselina, sírová kyselina, alkyluhličitá kyselina, alifatická karboxylová kyselina, jako je například pivalová kyselina, pentanová kyselina, isopentanová kyselina, 2-ethylmásečná kyselina, octová kyselina nebo trichlor-

octová kyselina nebo aromatická karboxylová kyselina, jako je například benzoová kyselina; symetrický anhydrid kyseliny; aktivovaný amidimidazol'em, dimethylpyrazolem, triazolem nebo tetrazolem; nebo aktivovaný ester, jako je například kyanomethylester, methoxymethylester, dimethylimi-

+
nomethyl[(CH₃)₂N=CH—]ester, vinylester, propargylester, p-nitrofenylester, 2,4-dinitrofenylester, trichlorfenylester, pentachlorfenylester, mesylfenylester, fenylazofenylester, fenylthioester, p-nitrofenylthioester, p-kresylthioester, karboxymethylthioester, pyranylester, pyridylester, piperidylester, 8-chinolythioester nebo ester s N,N-dimethylhydroxyaminem, 1-hydroxy-2-(1H)-pyridonem, N-hydroxysukcinimidem, N-hydroxyftalimidem nebo s 1-hydroxy-6-chlor-1H-benzotriazolem a podobné deriváty. Tyto reaktivní deriváty se mohou popřípadě volit z derivátů použitých v souvislosti se sloučeninou obecného vzorce III.

Solemi sloučenin obecného vzorce III mohou být soli s anorganickými zásadami, jako jsou soli s alkalickým kovem, například soli sodné a draselné, nebo soli s kovy alkalických zemin, například vápenatá a hořečnatá sůl, soli s organickými zásadami, jako je trimethylamin, triethylamin, pyridin, soli s kyselinou, jako je například kyselina chlorovodíková nebo bromovodíková nebo podobné soli.

Reakce se zpravidla provádí v běžném rozpouštědle, jako je voda, aceton, dioxan, acetonitril, chloroform, methylenchlorid, ethylenchlorid, tetrahydrofuran, ethylacetát, N,N-dimethylformamid, pyridin nebo jakékoliv organické rozpouštědlo, která nemá na průběh reakce nepříznivý vliv. Z těchto rozpouštědel se hydrofilní rozpouštědla mohou použít ve směsi s vodou.

Jestliže se sloučeniny obecného vzorce III použije ve formě volné kyseliny nebo ve formě její soli, provádí se reakce s výhodou v přítomnosti obvyklého kondenzačního činidla, jako je například N,N-dicyklohexylkarbodiimid, N-cyklohexyl-N'-morfolinethylkarbodiimid, N-cyklohexyl-N'-(4-diethylamino-cyklohexyl)karbodiimid, N,N-diethylkarbodiimid, N,N-diisopropylkarbodiimid, N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid, N,N-karbonylbis(2-methylimidazol), pentamethylenketen-N-cyklohexylimin, difenylketen-N-cyklohexylimin, ethoxyacetylen, ethylpolyfosfát, isopropylpolyfosfát, diethylfosforchlorid, oxychlorid fosforu, trichlorid fosforitý, pentachlorid fosforečný, thionylchlorid, oxalylchlorid, trifenylofosfin, N-ethyl-7-hydroxybenzisoxazoliumfluorborát, N-ethyl-5-fenylisoxazolium-3'-sulfonát, 1-(p-chlorbenzensulfonyloxy)-6-chlor-1H-benzotriazol, tak zvané Vilsmeierovo činidlo, např. (chlormethylen)dimethylamoniumchlorid připravený reakcí dimethylformamidu s thionylchloridem nebo s fosgenem, sloučenina připravená reakcí dimethylformamidu s oxy-

chloridem fosforu nebo v přítomnosti podobného činidla.

Reakce se také může provádět v přítomnosti anorganické nebo organické zásady, jako je hydroxid alkalického kovu, hydrogenuhlíčan alkalického kovu, uhlíčan alkalického kovu, octan alkalického kovu, tri-(nižší)-alkylamin, pyridin, N-(nižší)alkylmorfolin, N,N-di(nížší)alkylbenzylamin, N,N-di(nížší)alkylanilin, jak bude dále příkladně uvedeno nebo v přítomnosti podobných zásad. Jestliže jsou zásada nebo kondenzační činidlo kapalná, může se jich použít také jakožto rozpouštědla. Reakční teplota nemá rozhodujícího významu, reakce se zpravidla provádí za chlazení nebo při teplotě místnosti.

Při uvedené reakci se mohou získat syn-isomery sloučenin obecného vzorce I s výhodou při provádění reakce sloučeniny obecného vzorce II se syn-isomerem sloučeniny obecného vzorce III.

Při shora uvedených reakcích a/nebo při shora uvedeném dodatečném zpracování reakčních produktů podle vynálezu, se shora uvedený geometrický isomer a/nebo tautomerní isomer může popřípadě převádět na jiný geometrický isomer a/nebo na tautomerní isomer a tyto případy jsou rovněž zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu.

V případě, že připravená sloučenina obecného vzorce I má volnou karboxyskupinu a/nebo volnou aminoskupinu, může se převádět na farmaceuticky vhodnou sůl, jak shora uvedeno, o sobě známými způsoby.

Sloučenina obecného vzorce I, připravená způsobem podle vynálezu, má výrazné antimikrobiální vlastnosti a vysokou antibakteriální účinnost a inhibuje růst četných mikroorganismů včetně patogenních gram-pozitivních a gram-negativních bakterií.

Pro terapeutické podávání cefalosporinových sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, se jich používá ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I spolu s farmaceuticky vhodnými nosiči, jako jsou organické nebo anorganické pevné nebo kapalná látky, vhodné pro orální, parenterální nebo externální podávání.

Farmaceutické přípravky mohou mít pevnou formu, jako například formu kapslí, tablet, dražé, mastí nebo čípků, nebo mohou mít kapalnou formu, jako jsou roztoky, suspenze nebo emulze. Popřípadě mohou farmaceutické přípravky obsahovat vedle sloučeniny obecného vzorce I ještě pomocné látky, stabilizační činidla, smáčedla nebo emulgační činidla, pufrů a jiné běžně používané přísady.

Jakkoliv se dávka sloučeniny obecného vzorce I může měnit v závislosti na věku a stavu pacienta, osvědčila se jako střední jednotlivá dávka přibližně 50 mg, 100 mg, 250 mg a 500 mg sloučeniny obecného vzorce I jako účinná pro ošetřování infekčních

onemocnění způsobených četnými patogenními bakteriemi. Obecně se může podávat denní dávka 1 mg/jedinec, až 1000 mg/jedinec nebo i větší.

Pro doložení účinnosti sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I jsou dále uvedeny výsledky zkoušek antimikrobiální účinnosti reprezentativních sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu.

Zkušební metoda

Plná smyčka přes noc pěstované kultury každého zkoušeného kmene v sójové živné půdě s tryptikázou (10^8 živých buněk na mililitr) se v prozích nanese na infúzní agar (HI-agar) obsahující odstupňované koncentrace antibiotik a vyjádří se minimální inhibiční koncentrace (MIC) jako $\mu\text{m/ml}$ po inkubaci 20 hodin při teplotě 37°C .

Zkoušené sloučeniny

1) 7-[2-Ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)

2) 7-[2-Allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)

3) 7-[2-(2-Propinyloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)

4) 7-[2-cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)

5) 7-[2-(2-cyklopenten-1-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)

6) 7-[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)

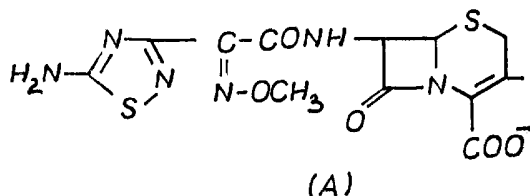
7) 7-[2-Isopropoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer)

8) 7-[2-Ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer)

Výsledky zkoušek

Zkoušená bakterie	Zkoušená sloučenina M. I. C. ($\mu\text{g/ml}$)							
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
E. coli NIHJ JC-2	0,10	0,10	0,20	0,78	1,56	0,39	0,39	0,05
Kl. pneumoniae 12	0,10	0,78	0,39	1,56	1,56	0,20	0,39	0,20
Pr. vulgaris 2	0,10	0,39	0,20	3,13	3,13	0,20	<0,025	0,20
Ps. aeruginosa NCTC-10490	1,56	1,56	1,56	6,25	6,25	1,56	1,56	3,13
B. subtilis ATCC 6633	0,78	0,78	0,78	0,20	0,39	0,78	3,13	0,78

Pokud se týká nomenklatury sloučenin (3-pyridiniummethyl sloučenin) připravených způsobem podle vynálezu, existuje určitá zavedená nomenklatura. Například sloučenina A se označuje jako 7-[2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer) nebo N-[7-(2-me-



Ostatní sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu a spadající do rozsahu vynálezu, se označují odborně.

Následující příklady způsob podle vynálezu toliko objasňují, nijak jej však neomezuji.

Příprava 1

Příprava methyl-5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-karboxylátu

Do roztoku hydrobromidu 1-ethoxykarbonylformamidinu (16,6 g) v absolutním methanolu (84 ml) se přidá roztok sodíku (1,93 gramu) v absolutním methanolu (42 ml) při teplotě 0 °C. Do směsi se přidává střídavě brom (12,8 g) a roztok sodíku (1,93 g) v absolutním methanolu (42 ml) při teplotě 0 °C a pak se do suspenze přidá thiokyanát draselný (8,1 g) v absolutním methanolu (100 ml). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a po dobu dalších šesti hodin při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje přes celulóзовý prášek a filtrát se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a vody a pak se ethylacetátová vrstva oddělí a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se trituruje diethyletherem, čímž se získá methyl-5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-karboxylát (9,0 g) o teplotě tání 202 až 205 °C.

IC (nujol):

3400, 3250, 3100, 1710, 1610, 1540 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO)

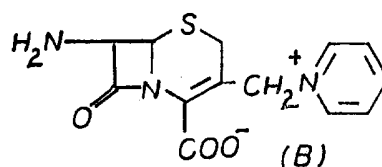
δ:

3,85 (3H, s),
8,25 (2H, s)

Příprava 2

Příprava methyl-5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-karboxylátu

thoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer). Dále sůl chlorovodíkové kyseliny sloučeniny (B) se označuje jako 1-[(7-amino-4-karboxy-3-cefem-3-yl)methyl]pyridiniumchlorid, nebo N-[7-amino-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxyláthydrochlorid.



Do směsi kyseliny mravenčí (33 g) a acetanhydridu (22 g) se přidá methyl-5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-karboxylát (6,2 g) a pak se směs míchá po dobu dvou dnů při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se trituruje se směsí diethyletheru a n-hexanu, čímž se získá methyl-5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-karboxylát (7,2 g) o teplotě tání 210 až 215 °C.

IC (nujol):

3100, 1720, 1680 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO)

δ:

3,90 (3H, s),
8,85 (1H, s)

Příprava 3

Příprava 5-formamido-3-(2-methylthio-2-methylsulfinylacetyl)-1,2,4-thiadiazolu

Do směsi methyl-5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-karboxylátu (9,2 g) a methylmethylthiomethylsulfoxidu (6,1 g) v N,N-dimethylformamidu (100 ml) se přidá 50% hydrid sodíku (7,1 g) za chlazení v ledové lázni. Směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí a po dobu další hodiny při teplotě 40 °C. Po ochlazení na teplotu okolí se přidá methylenchlorid (300 ml) do reakční směsi a vzniklá sraženina se shromáždí filtrací a promyje se methylenchloridem. Sraženina se přidá do míchané směsi chlorovodíkové kyseliny (14,7 ml), ledové vody (200 ml) a methylenchloridu (200 ml). Nerozpustná látka se odfiltruje a methylenchloridová vrstva se oddělí od filtrátu. Roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se trituruje s diethyletherem, čímž se získá 5-formamido-3-(2-methylthio-2-methylsulfinylacetyl)-1,2,4-thiadiazol (4,5 g) o teplotě tání 130 až 132 °C,

IČ (nujol):

3100, 1680, 1670 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

2,22 }
2,28 } (3H, 2s)

2,68 }
2,85 } (2H, 2s)

5,70
5,80 (1H, 2s)

8,86 (1H, s)

Příprava 4

Příprava 5-methyl-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylátu

Směs 5-formamido-3-(2-methylthio-2-methylsulfinylacetyl)-1,2,4-thiadiazolu (0,85 g) a jodistanu sodného (0,2 g) v ledové kyselině octové (10 ml) se míchá po dobu 45 minut při teplotě 70 °C. Reakční směs se odpaří a zbytek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a vody. Hodnota pH směsi se upraví na 7 vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a směs se zpracovává vodným roztokem thiosulfátu sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje s diethyletherem a petroletherem, čímž se získá 5-methyl-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylát (280 mg) o teplotě tání 186 až 187 °C.

IČ (nujol):

3100, 1680, 1660 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

2,55 (3H, s),
8,95 (1H, s)

Příprava 5

Příprava 2-methoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer)

Směs S-methyl-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylátu (231 mg) v methanolu (2 ml) a 1N vodného roztoku hydroxidu draselného (3,5 ml) se míchá po do-

bu jedné hodiny při teplotě okolí. Hodnota pH směsi se nastaví na 7,6 1N chlorovodíkovou kyselinou, načež se přidá O-methylhydroxylaminhydrochlorid (90 mg) a míchá se po dobu 30 minut při teplotě okolí. Reakční směs se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu a zkoncentruje se k odstranění methanolu. Hodnota pH koncentrovaného vodného roztoku se nastaví na 4 chlorovodíkovou kyselinou a promyje se ethylacetátem. Hodnota pH vodné vrstvy se nastaví na 1 chlorovodíkovou kyselinou, nasycenou chloridem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se odpaří k suchu a zbytek se trituruje diethyletherem, produkt se shromáždí filtrací a vysuší se, čímž se získá 2-methoxyimino-2-(5-formylamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (80 mg) o teplotě tání 185 až 186 stupňů Celsia.

IČ (nujol):

3150, 1720, 1690 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

3,98 (3H, s),
8,84 (1H, s)

Příprava 6

Příprava 2-methoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer)

Směs 5-formamido-3-(2-methylthio-2-methylsulfinylacetyl)-1,2,4-thiadiazolu (3,2 g) a jodistanu sodného (0,8 g) v ledové kyselině octové (32 ml) se míchá po dobu 45 minut při teplotě 70 °C. Reakční směs se odpaří a zbytek se promyje n-hexanem a pak se do něho přidá methanol (20 ml) a 1N vodný roztok hydroxidu draselného (40 ml). Roztok se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Hodnota pH reakční směsi se nastaví na 8 1N chlorovodíkovou kyselinou, načež se přidá O-methylhydroxylaminhydrochlorid (0,96 g) a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Reakční směs se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a zkoncentruje se k odstranění methanolu. Vzniklý vodný roztok se promyje ethylacetátem, hodnota pH se upraví na 10% chlorovodíkovou kyselinou nasycenou chloridem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se trituruje diisopropyletherem, čímž se získá 2-methoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (1,02 g) o teplotě tání 185 až 186 stupňů Celsia.

Příprava 7

Příprava 2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer)

Roztok 2-methoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer) (1,4 g) v 1N vodném roztoku hydroxidu sodného (19,1 ml) se udržuje na teplotě 50 až 55 °C po dobu jedné hodiny. Do roztoku se přidá koncentrovaná chlorovodíková kyselina (1,9 ml) za chlazení v ledové lázni. Směs se nasatí chloridem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se usuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje s diethylacetátem, čímž se získá 2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (0,9 g) o teplotě tání 180 až 182 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450, 3250, 3100, 1715, 1610, 1530 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

3,90 (3H, s),
8,10 (3H, široký s)

Příprava 8

Směs 5-formamido-3-(2-methylthio-2-methylsulfinylacetyl)-1,2,4-thiadiazolu (10 g) a jodistanu sodného (2,0 g) v ledové kyselině octové (50 ml) se míchá po dobu 50 minut při teplotě 70 °C. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se promyje n-hexanem. Do zbytku se přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (160 ml) a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Do reakční směsi se přidá O-ethylhydroxylaminhydrochlorid (3,5 g) a roztok se upraví na hodnotu pH 3 až 4 10% chlorovodíkovou kyselinou a pak se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Nerozpustný materiál se odfiltruje, filtrát se promyje ethylacetátem, hodnota pH se upraví na 1 10% chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje směsí diethyletheru a diisopropyletheru, čímž se získá 2-ethoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (4,5 g) o teplotě tání 165 až 168 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450, 3170, 3050, 1730, 1690, 1595,
1565 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,30 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$),
4,40 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$),
8,87 (1H, s)

Příprava 9

Následující sloučeniny se získají způsobem podobným jako podle přípravy 8.

1. 2-Propoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) o teplotě tání 168 až 170 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3250, 3140, 1720, 1690, 1590, 1530 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

0,90 (3H, t, $J = 6\text{Hz}$),
1,4 — 1,9 (2H, m),
4,17 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$),
8,85 (1H, s)

2. 2-Isopropoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) o teplotě tání 180 až 182 °C.

IČ (nujol):

3230, 1720, 1690, 1590, 1530 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,25 (6H, d, $J = 6\text{Hz}$),
4,2 — 4,7 (1H, m),
8,85 (1H, s)

Příprava 10

Směs 2-ethoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer) (4,4 g) a 1N vodný roztok hydroxidu sodného (54 ml) se míchá po dobu dvou hodin při teplotě 50 až 55 °C. Směs se ochladí na ledové lázni, okyselí se chlorovodíkovou kyselinou (5,4 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje diethylacetátem, čímž se získá 2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (2,92 g) o teplotě tání 168 až 170 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450, 3370, 3250, 3150, 1665, 1610,
1530 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,22 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$),
4,17 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$),
8,17 (2H, široké s)

Příprava 11

Podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 10, se připraví tyto sloučeniny:

1) 2-Propoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) o teplotě tání 100 až 103 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3620, 3520, 3350, 3120, 2600, 2500,
1720, 1620, 1550 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO) δ :

1,00 (3H, t, $J = 6\text{Hz}$),
1,3 — 2,0 (2H, m),
4,13 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$),
8,17 (2H, široké s)

2) 2-Isopropoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) o teplotě tání 152 až 155 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3450, 3300, 3200, 1730, 1620, 1530 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO) δ :

1,22 (6H, d, $J = 6\text{Hz}$),
4,1 — 4,6 (1H, m),
8,20 (2H, široké s)

Příprava 12

1) Směs N-hydroxyftalimidu (8,15 g), triethylaminu (5,05 g), N,N-dimethylformamidu (60 ml) a 1-brom-2-cyklohexenu (8,05 gramu) se míchá po dobu 3,5 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do vody (300 ml). Vysrážené krystaly se oddělí filtrací, promyjí se postupně vodou a n-hexanem a pak se usuší, čímž se získá N-(2-cyklohexen-1-yloxy)ftalimid (9,8 g) o teplotě tání 87 °C.

IČ (nujol):

1770, 1720, 1610 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO) δ :

1,50 — 2,17 (6H, m)

4,60 — 4,77 (1H, m),
5,73 — 6,27 (2H, m),
7,90 (4H, s)

2) Směs N-hydroxyftalimidu (58,2 g), 1-chlor-2-cyklopentenu (36,9 g), triethylaminu (53,9 g) v acetonitrilu (370 ml) se zpracovává stejným způsobem jako je popsáno v odstavci 1, čímž se získá N-(2-cyklopenten-1-yloxy)ftalimid (56,5 g)

IČ (nujol):

1780, 1730, 1610 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO) δ :

7,92 (3H, s),
6,28 (1H, m),
6,00 (1H, m),
5,42 (1H, m),
2,9 — 1,98 (4H, m)

Příprava 13

1) Směs N-(2-cyklopenten-1-yloxy)ftalimidu (22,9 g) a hydrazinhydrátu (4,75 g) v ethanolu (115 ml) se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 5 minut. Reakční směs se zfiltruje. Filtrát, obsahující (2-cyklopenten-1-yl)oxyamin se přidá do roztoku 2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)glyoxylátu sodného (22,4 g) ve vodě. Hodnota pH směsi se nastaví na 2 10% chlorovodíkovou kyselinou, míchá se po dobu dvou hodin a pak se zkoncentruje. Hodnota pH koncentráту se upraví na 1 10% chlorovodíkovou kyselinou. Sraženina se oddělí filtrací a vysuší se, čímž se získá 2-(2-cyklopenten-1-yl)oxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (20,0 g) o teplotě tání 150 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3100, 1720, 1690, 1540 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO) δ :

1,80 — 2,50 (4H, m),
5,30 — 5,50 (1H, m),
5,83 — 6,30 (2H, m),
8,90 (1H, s)

2) Směs N-(2-cyklohexen-1-yloxy)ftalimidu (40 ml), hydrazinhydrátu (1,5 g) v ethanolu (40 ml) se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 5 minut. Reakční směs se zchladí a zfiltruje se, čímž se získá filtrát obsahující (2-cyklohexen-1-yl)oxyamin (filtrát A). Odděleně se směs S-methyl 2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylátu (6,93 gramu) ve vodném 1N roztoku hyd-

roxidu sodného (90 mililitrů) míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směs, obsahující 2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)glyoxylát sodný se nastaví na hodnotu pH 7 10% chlorovodíkovou kyselinou a přidá se do ní filtrát A a pak se hodnota pH nastaví na 3 10% chlorovodíkovou kyselinou. Směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje a do koncentrátu se přidá ethylacetát. Hodnota pH směsi se nastaví na 1 10% chlorovodíkovou kyselinou. Sraženina se oddělí filtrací, čímž se získá 2-(2-cyklohexen-1-yl)oxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (2,5 g). Odděleně se z filtrátu oddělí ethylacetátová vrstva a odpaří se. Zbytek se trituruje s diethyletherem, čímž se získá tatáž sloučenina (1,5 g). Celkový výtěžek je 4,0 gramu. Produkt má teplotu tání 190 až 192 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3550, 3400, 3200, 2500, 1690, 1590,
1540 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,5 — 2,3 (6H, m),
4,73 — 5,0 (1H, m),
5,76 — 6,23 (2H, m),
8,97 (1H, s),
13,60 (1H, široké s)

3) Do roztoku hydroxidu sodného (11,2 g) ve vodě (140 ml) se přidá S-methyl 2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylát (27 g) při teplotě 10 °C a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 20 °C. Reakční směs, obsahující 2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)glyoxylát sodný se ochladí, její hodnota pH se nastaví na 7 10% chlorovodíkovou kyselinou a přidá se do ní roztok cyklopenyloxyaminu (15,3 g) v ethanolu (150 ml). Hodnota pH směsi se nastaví na 3 10% chlorovodíkovou kyselinou a míchá se po dobu 1,5 hodin. Hodnota pH reakční směsi se nastaví na 7 vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a pak se odpaří k odstranění ethanolu. Zbytek se promyje ethylacetátem. Do vodné vrstvy se přidá ethylacetát a hodnota pH směsi se 10% chlorovodíkovou kyselinou nastaví na 1. Sraženina se oddělí filtrací, čímž se získá 2-cyklopentyloxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (3,99 g). Filtrát se extrahuje ethylacetátem a extrakt se vysuší síranem hořečnatým a pak se zkoncentruje. Sraženina se oddělí filtrací a promyje se diethyletherem, čímž se získá tatáž sloučenina v množství 8,1 g. Celkový výtěžek je 12,09 g, teplota tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3130, 3040, 2680, 2610, 2520, 1720,
1690, 1660, 1550 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,33 — 2,10 (8H, m),
4,67 — 5,0 (1H, m),
8,88 (1H, s),
13,50 (1H, s)

Příprava 14

Směs 2-(2-cyklopenten-1-yl)oxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer) (20,0 g) a 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (200 ml) se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 50 až 55 °C. Reakční směs se ochladí, její hodnota pH se 10% kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 7 a přidá se do ní ethylacetát. Hodnota pH směsi se 10% chlorovodíkovou kyselinou nastaví na 1 a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se práškují s diisopropyletherem, čímž se získá 2-(2-cyklopenten-1-yl)oxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) o teplotě tání 150 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3300, 3150, 1710, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,80 — 2,50 (4H, m),
5,30 — 5,50 (1H, m),
5,83 — 6,30 (2H, m),
8,20 (2H, s)

Příprava 15

Následující sloučeniny se získají podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 14:

1) 2-(2-cyklohexen-1-yl)oxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 173 °C.

IČ (nujol):

3400, 3300, 3200, 1720, 1620, 1600,
1520 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,50 — 2,17 (6H, m),
4,53 — 4,83 (1H, m),
5,57 — 6,13 (2H, m),
8,18 (2H, s)

2) 2-Cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina [syn isomer], teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3470, 3290, 3200, 2400, 1715, 1615, 1600,
1520 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO) δ :

1,17 — 2,10 (8H, m),
4,60 — 4,97 (1H, m),
8,22 (2H, s)

Příprava 16

Směs 5-formamido-3-(2-methylthio-2-methylsulfinylacetyl)-1,2,4-thiadiazolu (10 g) a jodistanu sodného (2,0 g) v ledové kyselině octové (50 ml) se míchá po dobu 50 minut při teplotě 70 °C. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se promyje n-hexanem. Do zbytku se přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (160 ml) a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Do reakční směsi se přidá O-allylhydroxylaminhydrochlorid (4,31 gramu) a hodnota pH roztoku se nastaví 10% chlorovodíkovou kyselinou na 3 až 4 a pak se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Pak se nerozpustný materiál odfiltruje, filtrát se promyje ethylacetátem a jeho hodnota pH se 10% kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 1 a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje se směsí diethyletheru a diisopropyletheru, čímž se získá 2-allyloxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina [syn isomer] (5,6 g), teplota tání 169 až 172 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3130, 2500, 1720, 1690, 1590, 1550 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO) δ :

4,79 (2H, d, $j = 6\text{Hz}$),
5,1 — 5,6 (2H, m),
5,8 — 6,4 (1H, m),
8,88 (1H, s)

Příprava 17

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 16:

1) 2-(2-Propinyloxyimino)-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina [syn isomer], teplota tání 150 až 155 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3570, 3360, 3260, 1720, 1670, 3120, 1550,
1530 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO) δ :

3,55 (1H, t, $J = 2\text{Hz}$),
4,88 (2H, d, $j = 2\text{Hz}$),
8,85 (1H, s)

2) 2-Hydroxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina [syn isomer], teplota tání 240 až 241 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3550, 3460, 1665, 1635, 1560 cm^{-1}

Příprava 18

Roztok S-methyl-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylátu (6,64 g) v 1N vodném roztoku hydroxidu sodného (80 ml) se upraví 10% chlorovodíkovou kyselinou na hodnotu pH 8,5 a míchá se po dobu 30 minut při teplotě okolí. Odděleně se směs N-(2,2,2-trifluorethoxy)ftalimidu (8,78 g) a hydrazinhydrátu (1,7 g) v ethanolu (40 ml) udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 5 minut a pak se ochladí v ledové lázni. Vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje se ethanolem. Filtrát a promývací roztok se spojí a tento spojený roztok, obsahující O-(2,2,2-trifluorethyl)hydroxylamin se přidá do shora připraveného vodného roztoku. Hodnota pH směsi se 10% chlorovodíkovou kyselinou upraví na 3 až 4 a směs se míchá po dobu jedné a půl hodiny při teplotě okolí. Roztok se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, zkoncentruje se na poloviční objem ve vakuu a promyje se ethylacetátem. Vodný roztok se okyslí 10% chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se k suchu a zbytek se trituruje s diisopropyletherem, čímž se získá 2-(2,2,2-trifluorethoxyimino-2)-5-(formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina [syn isomer] (2,46 g), teplota tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

NMR (d₆-DMSO) δ :4,80 a 5,07 (2H, ABq, $J = 9\text{Hz}$),
8,85 (1H, s)

Příprava 19

Podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 18, se připraví následující sloučenina:

2-Methylthiomethoxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 146 až 148 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 2600, 2550, 1730, 1705, 1680, 1600,
1530 cm^{-1} NMR (d₆-DMSO) δ :2,23 (3H, s),
5,40 (2H, s),
8,87 (1H, s)

Příprava 20

Směs S-methyl-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylátu (6 g) a vodného roztoku (50 ml) hydroxidu sodného (4,2 g) se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 50 až 55 °C. Směs se ochladí na teplotu okolí a hodnota pH se 10% chlorovodíkovou kyselinou upraví na 7. Odděleně se směs N-(ethoxykarbonylmethoxy)ftalimidu (12,9 gramu) a hydrazinhydrátu (2,08 g) v ethanolu (60 ml) udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 5 minut a pak se ochladí v ledové lázni. Vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje se ethanolem. Filtrát a promývací roztok se spojí a spojený roztok, obsahující O-(ethoxykarbonylmethyl)hydroxylamin se přidá do shora uvedeného vodného roztoku. Hodnota pH směsi se 10% kyselinou chlorovodíkovou upraví na 3 až 4 a míchá se po dobu jedné a půl hodiny při teplotě okolí. Roztok se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, zkoncentruje se na poloviční objem ve vakuu a promyje se ethylacetátem. Vodný roztok se okyslí 10% kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se k suchu a zbytek se trituruje diisopropyletherem, čímž se získá 2-ethoxykarbonylmethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (1,8 g), teplota tání 135 až 140 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3500, 3330, 3210, 2670, 2550, 1740, 1610,
1540 cm^{-1} NMR (d₆-DMSO)1,24 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$),
4,14 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$),
4,80 (2H, s),
8,15 (2H, široké s)

Příprava 21

Následující sloučenina se připraví obdobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 20:

2-(1-Ethoxykarbonyl-1-methylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 165 až 168 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450, 3350, 3240, 1750, 1730, 1530 cm^{-1} NMR (d₆-DMSO) δ :1,18 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$),
1,50 (6H, s),
4,15 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$),
8,23 (2H, široké s)

Příprava 22

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 14:

1) 2-Allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 93 až 95 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3430, 3100, 1710, 1615, 1525 cm^{-1} NMR (d₆-DMSO) δ :4,72 (2H, d, $J = 6\text{Hz}$),
5,1 — 5,5 (2H, m),
5,7 — 6,3 (1H, m),
8,17 (1H, široké s)

2) 2-(2-Propinyloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 155 až 157 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3500, 3310, 3160, 2600, 2480, 1745, 1610,
1535 cm^{-1} NMR (d_6 -DMSO) δ :3,53 (1H, t, $J = 2\text{Hz}$),
4,87 (2H, d, $J = 2\text{Hz}$),
8,23 (2H, široké s)

3) 2-(2,2,2-Trifluorethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) o teplotě tání 140 až 143 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3450, 3350, 3260, 1745, 1670, 1645, 1615,
1515 cm^{-1} NMR (d_6 -DMSO) δ :4,72 a 4,95 (2H, ABq, $J = 9\text{Hz}$),
8,25 (2H, široké s)

4) 2-Methylthiomethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 140 až 143 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3500, 3300, 3150, 2670, 2580, 1740, 1615,
1605, 1530 cm^{-1} NMR (d_6 -DMSO) δ :2,22 (3H, s),
5,33 (2H, s),
8,20 (2H, široké s)

5) 2-Trityloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 173 až 174 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3450, 1735, 1620, 1540 cm^{-1} NMR (d_6 -DMSO) δ :7,35 (15H, s),
8,22 (2H, s)

Příprava 23

Do směsi 2-hydroxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn

isomer) (9,5 g) a dimethylformamidu (80 mililitrů) se přidá za míchání při teplotě okolí tritylchlorid (22,8 g) a triethylamin (4,1 g) se pak postupně přidává po 3minutovém míchání. Vzniklá směs se míchá po dobu 10 minut a pak se přidá ethylacetát (250 ml). Směs se promyje třikrát vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se. Do zbytku se přidá vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a diisopropylether (100 ml). Sraženiny se oddělí filtrací a vodná vrstva se oddělí z filtrátu. Oddělené sraženiny se suspendují v oddělené vodné vrstvě a do suspenze se přidá ethylacetát. Hodnota směsi se upraví 10% kyselinou chlorovodíkovou na 2 a pak se směs extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se promyje hexanem, čímž se získá 2-trityloxyimino-2-(5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (17,1 g), teplota tání 175 až 176 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3180, 3070, 1700, 1600, 1540 cm^{-1} NMR (d_6 -DMSO) δ :7,35 (15H, s),
8,83 (1H, s),
13,52 (1H, široké s)

Příprava 24

Následující sloučeniny se získají podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 12-(1).

1) N-(1-terc.Butoxykarbonylethoxy)ftalimid, teplota tání 80 až 82 °C

NMR (d_6 -DMSO) δ :1,42 (9H, s),
1,48 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$),
4,72 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$),
7,86 (4H, s)

2) N-(1-terc.Butoxykarbonyl-1-methylethoxy)ftalimid, teplota tání 96 až 100 °C

NMR (d_6 -DMSO) δ :1,42 (9H, s),
1,48 (6H, s),
7,87 (4H, s)

3) N-(1-Benzoyloxykarbonylethoxy)ftalimid, teplota tání 65 až 68 °C

IČ (nujol):

1790, 1740, 1450, 1210, 1190, 1110, 1080, 980, 880, 735, 700 cm^{-1}

4) N-(2-Oxo-3-tetrahydrofuryloxy)ftalimid, teplota tání 140 až 142 °C

IČ (nujol):

1785, 1760, 1720, 1605, 1215, 1185, 870, 695 cm^{-1}

Příprava 25

Následující sloučeniny se získají podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 20.

1) 2-(terc.Butoxykarbonylmethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 150 až 155 stupňů Celsia (za rozkladu)

IČ (nujol):

3420, 3230, 3100, 1725, 1610, 1530 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,45 (9H, s),
4,70 (2H, s),
8,12 (2H, široké s)

2) 2-(1-terc.Butoxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 155 až 156 stupňů Celsia (za rozkladu)

IČ (nujol):

3400, 3300, 3200, 1720, 1710, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,2 — 1,7 (12H, m),
4,72 (1H, q, $J = \text{Hz}$),
8,2 (2H, široké s)

3) 2-(1-terc.Butoxykarbonyl-1-methylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 180 až 181 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3400, 3300, 3200, 1745, 1715, 1630, 1530 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,38 (9H, s),
1,43 (6H, s),
8,15 (2H, široké s)

4) 2-(1-Benzoyloxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 129 až 133 °Celsia (za rozkladu)

IČ (nujol):

3300, 3200, 1720, 1620, 1530 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,45 (3H, d, $J = 6\text{Hz}$),
4,97 (1H, q, $J = 6\text{Hz}$),
5,18 (2H, s),
7,31 (5H, s),
8,17 (2H, široké s)

Příprava 26

S-methyl (5-formamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)thioglyoxylát (64,8 g) a 1-karboxy-3-hydroxypropoxyamin, které se připraví udržováním na teplotě zpětného toku směsi N-(2-oxo-3-tetrahydrofuryloxy)ftalimidu (65 g), koncentrované chlorovodíkové kyseliny a vody (200 ml) po dobu jedné hodiny, se zpracovává podobným způsobem, jako je uvedeno v přípravě 20, čímž se získá 2-(1-karboxy-3-hydroxypropoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (33,2 g), teplota tání 186 až 188 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3400, 3250, 3100, 1710, 1620, 1540 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,73 — 2,10 (2H, m),
3,50 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$),
4,73 (1H, t, $J = 6\text{Hz}$),
8,13 (2H, s)

Příprava 27

Do roztoku 2-(1-karboxy-3-hydroxypropoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octové kyseliny (syn isomer) (33,0 g) v methanolu (2,8 litru) se přidá bezvodý síran hořečnatý (120 g) a acetanhydrid (60 g). Směs se míchá při teplotě okolí po dobu 30 minut, zfiltruje se a filtrát se odpaří k suchu. Zbytek se tříturuje v acetonu (200

mililitrů) a ethylacetátu (1 litr) se přidá do této směsi. Směs se míchá při teplotě okolí po dobu jedné hodiny a sraženina se oddělí filtrací a promyje se ethylacetátem.

Sraženina se rozpustí ve vodě (200 ml) a pak se přidá ethylacetát (500 ml), aceton (200 ml) a 6N chlorovodíková kyselina (40 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se spojí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje v diethyletheru, zfiltruje se a promyje se diisopropyletherem, čímž se získá 2-(2-oxo-3-tetrahydrofuryloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (26,5 g), teplota tání 185 až 187 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3300, 3200, 1775, 1730, 1640, 1605, 1535 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

2,27 — 2,70 (2H, m),
4,17 — 4,50 (2H, m),
5,27 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$),
8,22 (2H, s)

Příprava 28

Následující sloučenina se připraví podobným způsobem, jako je popsáno v přípravě 20:

2-Methoxykarbonyl-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer), teplota tání 190 až 193 °C (za rozkladu)

IČ (nujol):

3380, 3280, 3180, 1750, 1710, 1610, 1510, 1260, 1230 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

3,73 (3H, s),
4,87 (2H, s),
8,2 (2H, bs)

Příprava 29

Do směsi jodidu sodného (80 g) a pyridinu (11,36 g) ve vodě (40 ml) se přidá 7-[D-5-karboxy-5-(3-fenylureidovaleramido)]cefalosporanát sodný (40 g) při teplotě 50 °C za míchání a v míchání se pak pokračuje při teplotě 60 °C po dobu 4,5 hodin. Teplá reakční směs se zředí vodou (80 ml), hodnota pH se upraví 6N chlorovodíkovou kyselinou na 3,5 a podrobí se sloupcové chro-

matografii na neiontové adsorpční pryskyřici „Diaion HP-20“ (obchodní značka produktu společnosti Mitsubishi Chemical Industries) (600 ml). Po promytí sloupce vodou (2,4 litry) se eluát vyjme 35% vodným isopropylalkoholem, ohřátým předem na teplotu 45 °C. Do eluátu (1 litr) se přidá N,N-dimethylformamid (100 ml) a směs se zkoncentruje na 120 ml za sníženého tlaku. Do zbytku se přidá isopropylalkohol (1 litr) za míchání, ve kterém se pokračuje po dobu jedné hodiny. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se isopropylalkoholem a vysuší se, čímž se získá 7-[D-5-karboxy-5-(3-fenylureido)valeramido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (22,0 g), teplota tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 1780, 1720, 1680, 1610, 1540, 1500 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO + D_2O)

δ :

1,4 — 1,8 (4H, m),
2,0 — 2,3 (2H, m),
3,14, 3,54 (2H, ABq, $J = 17\text{Hz}$),
4,0 — 4,2 (1H, m),
5,04 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$),
5,24, 5,62 (2H, ABq, $J = 14\text{Hz}$),
5,60 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$),
6,7 — 7,5 (5H, m),
8,0 — 8,2 (2H, m),
8,45 — 8,70 (1H, m),
9,28 — 9,42 (2H, m).

Příprava 30

Do směsi 7-[D-5-karboxy-5-(3-fenylureido)valeramido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (2,77 g) a N,N-dimethylanilinu (4,2 g) v methylenchloridu (30 ml) se nakape trimethylsilylchlorid (3,3 g) při teplotě okolí za míchání, ve kterém se pokračuje po dobu 30 minut. Směs se ochladí na teplotu -30 °C a přidá se chlorid fosforečný (2,1 g) za míchání, ve kterém se pokračuje po dobu jedné hodiny při teplotě -30 až -25 °C. Reakční směs se přidá do roztoku 1,3-butandiolu (4,5 g) v methylenchloridu (30 ml) při teplotě -20 °C za míchání, ve kterém se pokračuje po dobu 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se methylenchloridem, čímž se získá ve formě surového produktu (2,1 g) 1-[(7-amino-4-karboxy-3-cefem-3-yl)methyl]pyridiniumchlorid hydrochlorid dihydrát. Do surového produktu se přidá 1N chlorovodíková kyselina (8 ml) a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě okolí. Nerozpustný materiál se odfiltruje a filtrát se ochladí v ledové lázni, načež se přidá isopropylalkohol (20 ml) za míchá-

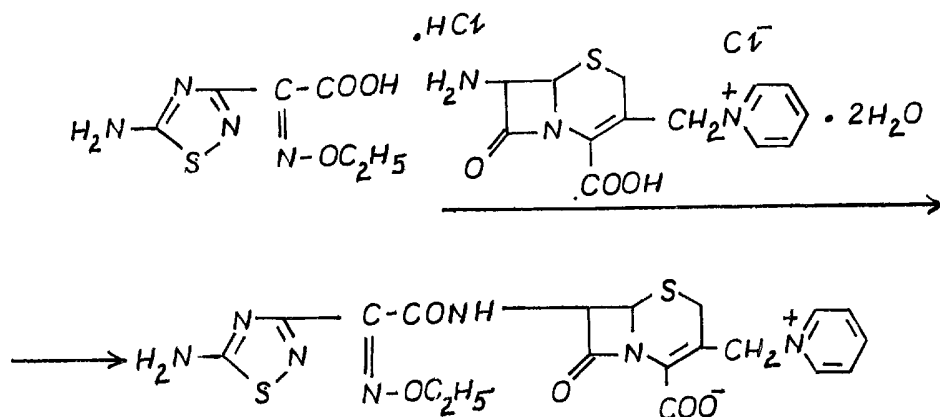
ní. Do směsi se přidá isopropylalkohol (25 mililitrů) a vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se týmž rozpouštědlem a acetone a vysuší se, čímž se získá čistý produkt (1,15 gramu), teplota tání 140 až 145 °C (za rozkladu).

NMR (D₂O)

δ:

3,53, 3,80 (2H, ABq, J = 18Hz),
5,30 (1H, d, J = 4Hz),
5,45 (1H, d, J = 4Hz),
5,53, 5,83 (2H, ABq, J = 14Hz),
8,00 — 8,33 (2H, m),
8,50 — 8,33 (1H, m),
8,90 — 9,13 (2H, m).

Příklad 1



Do studeného roztoku chloridu fosforečného (2,64 g) v methylenchloridu (25 ml) se přidá 2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina [syn isomer] (2,48 g) při teplotě -20 °C a směs se míchá po dobu 35 minut při -20 až -14 °C. Do směsi se přidá studený diisopropylether (75 mililitrů) při teplotě pod -10 °C za míchání, ve kterém se pokračuje až do zahřátí směsi na teplotu okolí. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje se diisopropyletherem a udržuje se v exsikátoru po dobu několika minut.

Odděleně se zahřívá směs 1-[7-amino-4-karboxy-3-cefem-3-yl)methyl]pyridiniumchloridhydrochloriddihydrátu (3,27 g) a trimethylsilylacetamidu (16 g) v methylenchloridu (30 ml) na teplotu 35 °C až do vzniku roztoku, který se pak ochladí na teplotu -20 °C. Studený roztok se přidá do shora připravené sraženiny a směs se míchá po dobu 25 minut při teplotě -18 až -12 °C a po dobu dalších 10 minut při teplotě -12 až -3 °C. Roztok hydrogenuhlčitanu sodného (4 g) ve vodě (30 ml) se přidá do reakční směsi a vodná vrstva se oddělí, hodnota pH se 6N chlorovodíkovou kyselinou upraví na 1, promyje se ethylacetátem a pak se hodnota pH vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného upraví na 4. Vodný roztok se nechá projít kolonou naplněnou oxidem hlinitým (10 g) a pak se podrobí sloupcové chromatografii na neiontové adsorpční pryskyřici Diaion HP-20 (obchodní značka produktu společnosti Mitsubishi Chemical Industries) (100 ml). Po promytí kolony vodou, se eluuje 20% vodným methano-

lem. Eluáty, obsahující připravovanou sloučeninu se spojí, odpaří se k odstranění methanolu za sníženého tlaku a lyofilizují se k získání bílého prášku, kterým je 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer) (2,39 g), teplota tání 155 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400 — 3150, 1770, 1660, 1610, 1530 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO)

δ:

1,21 (3H, t, J = 7Hz),
2,9 — 3,7 (2H, m),
4,12 (2H, q, J = 7Hz),
5,05 (1H, d, J = 5Hz),
5,19, 5,68 (2H, ABq, J = 14Hz),
5,7 (1H, m),
8,1 (4H, m),
8,6 (1H, m),
9,4 (3H, m)

Příklad 2

Do studeného roztoku chloridu fosforečného (1,25 g) v methylenchloridu (30 ml) se přidá 2-(2-cyklopenten-1-yl-oxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina [syn isomer] (1,5 g) při teplotě -15 °C a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě -13 až -10 °C. Odděleně se

směs N-[7-amino-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylátdihydrochloridu (1,82 gramu) a trimethylsilylacetamidu (10 g) v methylenchloridu (50 ml) míchá po dobu 10 minut při teplotě místnosti a pak se ochladí na teplotu -10°C . Studený roztok se přidá do shora aktivované směsi a směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě -10 stupňů Celsia. Reakční směs se vlije do vodného roztoku (100 ml) hydrogenuhličitanu sodného (3,6 g) a míchá se po dobu 15 minut při teplotě místnosti. Vodná vrstva se oddělí, její hodnota pH se 10% kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 2 a promyje se ethylacetátem. Vodný roztok se podrobí sloupcové chromatografii za použití neiontové adsorpční pryskyřice Diaion HP-20 (obchodní značka produktu společnosti Mitsubishi Chemical Industries) (100 ml). Po promytí kolony vodou se eluce provede 40% vodným methanolem. Eluáty, obsahující připravovanou sloučeninu se shromáždí, odpa-

ří se k odstranění methanolu za sníženého tlaku a lyofilizují se za vzniku bílého prášku, kterým je N-[7-{2-[2-cyklopenten-1-yl-oxyimino]-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 190 až 195°C (za rozkladu), (1,5 g).

IČ (nujol):

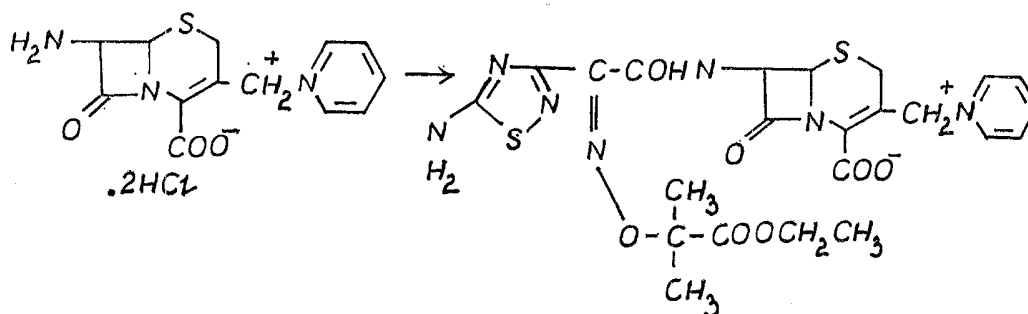
3350, 3200, 1780, 1660, 1620, 1530 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$)

δ :

1,9 — 2,5 (4H, m),
3,23, 3,60 (2H, ABq, $J = 16\text{Hz}$),
5,2 — 6,1 (7H, m),
7,9 — 9,1 (5H, m).

Příklad 3



Do studeného roztoku chloridu fosforečného (1,46 g) v methylenchloridu (30 ml) se přidá 2-[1-methyl-1-ethoxykarbonylethoxyimino]-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-octová kyselina (syn isomer) (2,11 g) při teplotě -18°C a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě -14°C až -11°C . Do reakční směsi se přidá suchý n-hexan (90 ml) při teplotě -10°C a směs se míchá po dobu několika minut a rozpouštědlo se odstraní dekantací. Zbytek se trituruje s n-hexanem a oddělí se filtrací, čímž se získá prášek aktivované kyseliny.

Odděleně se směs N-[7-amino-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylátdihydrochloridu (2 g) a trimethylsilylacetamidu (10 g) v methylenchloridu míchá po dobu 10 minut při teplotě místnosti a ochladí se na -18°C .

Do studeného roztoku se přidá prášek shora připravený a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě -13 až -10°C a po dobu 30 minut při teplotě -5 až 0°C . Reakční směs se vlije do vodného roztoku (100 ml) hydrogenuhličitanu sodného (3,6 g) a míchá se po dobu 15 minut při teplotě místnosti a pak se hodnota pH nastaví 6N chlorovodíkovou kyselinou na 1. Vodná vrstva se oddělí, promyje se ethylacetátem a podrobí se sloupcové chromatografii na neionto-

vé adsorpční pryskyřici Diaion HP-20 (100 mililitrů). Po promytí sloupce vodou, 5% vodným ethanolem a 10% vodným ethanolem následně po sobě se eluce provádí 20% vodným ethanolem. Eluáty, obsahující připravovanou sloučeninu, se shromáždí, odpaří se k odstranění ethanolu za sníženého tlaku a lyofilizují se k získání N-[7-{2-[1-methyl-1-ethoxykarbonylethoxyimino]-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylátu (syn isomer) (1,30 g) ve formě bílého prášku o teplotě tání 164 až 168°C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350 — 3150, 1770, 1720, 1670, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

1,15 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$),
1,45 (6H, s),
3,03 a 3,55 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
4,10 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$),
5,11 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),

5,20 a 5,67 (2H, ABq, $J = 13\text{Hz}$),
 5,75 (1H, 2d, $J = 5$ a 8Hz),
 8,20 (4H, m),
 8,57 (1H, m),
 9,47 (3H, m).

Příklad 4

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1 až 3.

1) 7-[2-Propoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 230 až 240 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400 — 3200, 1770, 1670 — 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

0,85 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$),
 1,6 (2H, m),
 3,06, 3,55 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
 4,04 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$),
 5,06 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 5,18, 5,70 (2H, ABq $J = 14\text{Hz}$),
 5,74 (1H, dd, $J = 5$ a 8Hz),
 8,2 (4H, m),
 8,6 (1H, m),
 9,5 (3H, m).

2) 7-[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 250 až 260 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400 — 3100, 1770, 1650, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO)

δ :

3,07 — 3,57 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
 3,86 (3H, s),
 5,06 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 5,19, 5,69 (2H, ABq, $J = 14\text{Hz}$),
 5,73 (1H, dd, $J = 5$, 8Hz),
 8,0 — 8,3 (4H, m),
 8,4 — 8,7 (1H, m),
 9,3 — 9,6 (3H, m).

3) 7-[2-Isopropoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3270, 3180, 1770, 1660, 1610, 1525 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO + D_2)

δ :

1,22 (6H, d, $J = 6\text{Hz}$),
 3,15, 3,57 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
 4,17 — 4,60 (1H, m),
 5,12 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 5,33, 5,70 (2H, ABq, $J = 14\text{Hz}$),
 5,78 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 8,0 — 8,4 (2H, m),
 8,47 — 8,83 (1H, m),
 9,53 — 9,67 (2H, m).

4) N-[7-[2-(terc.butoxykarbonylmethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-2-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 150 až 155 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1770, 1680, 1620, 1530 cm^{-1}

5) N-[7-[2-Karboxymethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 150 až 155 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1780, 1680, 1530 cm^{-1}

6) N-[7-[2-Cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1780, 1670, 1620, 1530 cm^{-1}

7) N-[7-[2-(1-karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 170 až 175 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3160, 1770, 1680, 1610, 1560,
 1520 cm^{-1}

8) N-[7-[2-(1-terc.Butoxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3290, 3160, 1770, 1725, 1670, 1620,
 1525 cm^{-1}

NMR (CD₃OD + D₂O) δ :

1,2 — 1,6 (12H, m),
 3,20 a 3,67 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
 4,40 — 4,90 (1H, m),
 5,20 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 5,33 — 5,80 (2H, m),
 5,92 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 7,9 — 9,4 (5H, m).

9) N-[7-[2-(1-Karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 175 až 180 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1775, 1670, 1620, 1520 cm⁻¹

10) N-[7-[2-(1-Benzoyloxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 178 až 182 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3250, 3150, 1770, 1670, 1620, 1520 cm⁻¹NMR (d₆-DMSO + D₂O) δ :

1,45 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$),
 3,10 a 3,60 (2H, ABq, $J = 16\text{Hz}$),
 4,87 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$),
 5,20 (2H, s),
 4,97 — 5,10 (2H, m),
 5,25 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 5,83 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 7,43 (5H, s),
 8,27 (2H, m),
 8,63 (1H, m),
 9,38 (2H, m).

11) N-[7-[2-Ethoxykarbonylmethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 184 až 188 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400 — 3100, 1770, 1670, 1610, 1520 cm⁻¹NMR (d₆-DMSO) δ :

1,17 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$),
 3,05 a 3,53 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
 4,13 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$),
 4,70 (2H, s),
 5,08 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),

5,17 a 5,70 (2H, ABq, $J = 13\text{Hz}$),
 5,72 (1H, dd, $J = 5$ a 8Hz),
 8,16 (4H, m),
 8,62 (1H, m),
 9,50 (3H, m).

12) N-[7-[2-(2-Cyklohexen-1-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 150 až 155 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1775, 1660, 1610, 1520 cm⁻¹NMR (d₆-DMSO) δ :

1,5 — 2,0 (6H, m),
 3,13, 3,57 (2H, ABq, $J = 17\text{Hz}$),
 4,6 — 4,7 (1H, m),
 5,07 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$),
 5,27, 5,60 (2H, ABq, $J = 14\text{Hz}$),
 5,80 (1H, 2d, $J = 4$ a 8Hz),
 5,77 — 6,0 (2H, m),
 8,17 (2H, s),
 8,0 — 8,4 (2H, m),
 8,43 — 8,80 (1H, m),
 9,4 — 9,5 (2H, m),
 9,55 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$).

13) N-[7-[2-Karboxymethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 175 až 180 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1775, 1680, 1615, 1565, 1525 cm⁻¹

14) N-[7-[2-Methoxykarbonylmethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 165 až 170 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300 — 3150, 1760, 1670, 1620, 1520 cm⁻¹NMR (D₂O) δ :

3,17, 3,70 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
 3,80 (3H, s),
 4,93 (2H, s),
 5,30 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 5,44, 5,73 (2H, ABq, $J = 14\text{Hz}$),
 5,93 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 8,10 (2H, m),
 8,60 (1H, m),
 8,98 (2H, m).

15) N-[7-{2-(1-Methyl-1-karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido}-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), bílý prášek, teplota tání 176 až 180 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400 — 3150, 1770, 1670, 1620, 1520 cm^{-1}

16) N-[7-{2-(1-Methyl-1-terc.butoxykarbonylethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido}-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 176 až 180 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1780, 1730, 1680, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO} + \text{D}_2\text{O}$)

δ :

1,40 (15H, bs),
3,08, 3,42 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
5,13 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
5,40 (2H, m),
5,80 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
8,17 (2H, m),
8,65 (1H, m),
9,37 (2H, m).

17) N-[7-{2-Cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido}-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 230 až 235 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1770, 1680, 1610, 1560, 1510 cm^{-1}

18) N-[7-{2-(2-Cyklopenten-1-yl-oxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido}-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 155 až 160 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3150, 1770, 1675, 1610, 1560, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$)

δ :

2,0 — 2,4 (4H, m),
3,17 — 3,67 (2H, m),
5,08 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
5,23 — 6,30 (6H, m),
8,27 (2H, široké s),
8,57 (2H, d, $J = 7\text{Hz}$),
9,53 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$),
9,70 (2H, d, $J = 7\text{Hz}$).

19) N-[7-{2-(1-Methyl-1-karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido}-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 1770, 1680, 1620, 1560, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$)

δ :

1,40 (6H, s),
3,0 — 3,6 (2H, m),
5,10 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$),
5,3 — 5,7 (2H, m),
5,80 (1H, dd, $J = 4$ a 8Hz),
9,18 (2H, d, $J = 7\text{Hz}$),
9,50 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$),
9,63 (2H, d, $J = 7\text{Hz}$).

20) 7-[2-Allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinio-methyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3290, 3180, 1770, 1660, 1610, 1525 cm^{-1}

NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO} + \text{D}_2\text{O}$)

δ :

3,12, 3,50 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
4,44 — 4,76 (2H, m),
5,10 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
5,0 — 6,1 (6H, m),
8,0 — 8,4 (2H, m),
8,44 — 8,76 (1H, m),
9,32 — 9,68 (2H, m).

21) 7-[2-(2-Propinyloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinomethyl)-3-cefem-4-karboxylát syn isomer, teplota tání 145 až 150 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3250, 2100, 1770, 1660, 1630, 1610, 1525 cm^{-1}

NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$)

δ :

3,10, 3,55 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
3,47 (1H, t, $J = 2\text{Hz}$),
4,73 (2H, d, $J = 2\text{Hz}$),
5,08 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
5,25, 5,65 (2H, ABq, $J = 14\text{Hz}$),
5,60 — 5,93 (1H, m),
8,0 — 8,4 (4H, m),
8,4 — 8,8 (1H, m),
9,3 — 9,7 (3H, m).

22) 7-[2-Hydroxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 170 až 175 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1780, 1620, 1530, 1490 cm⁻¹

23) 7-[2-Methylthiomethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 195 až 205 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350 — 3150, 1770, 1670, 1620, 1520, 1150 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO + D₂O)

δ:

2,17 (3H, s),
3,00, 3,67 (2H, ABq, J = 18Hz),
5,10 (1H, d, J = 5Hz),
5,22 (2H, s),
5,73 (1H, d, J = 5Hz),
5,00 — 5,83 (2H, m),
8,13 (2H, m),
8,53 (1H, m),
9,33 (2H, m).

24) 7-[2-Trityloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 165 až 170 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450, 1780, 1670, 1620, 1530, 1490 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO)

δ:

3,18, 3,64 (2H, ABq, J = 18Hz),
5,18 (1H, d, J = 5Hz),
5,34, 5,74 (2H, ABq, J = 12Hz),
5,92 (1H, dd, J = 5 a 8Hz),
7,28 (15H, s),
7,94 — 8,30 (4H, m),
8,42 — 8,66 (1H, m),
9,22 — 9,54 (2H, m),
9,78 (1H, d, J = 8Hz).

25) 7-[2-(2,2,2-Trifluoroethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 150 až 155 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 1780, 1675, 1630, 1530 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO + D₂O)

δ:

3,23, 3,50 (2H, ABq, J = 18Hz),
4,63, 4,93 (2H, ABq, J = 9Hz),
5,17 (1H, d, J = 5Hz),
5,37, 5,73 (2H, ABq, J = 14Hz),
5,83 (1H, d, J = 5Hz),
8,1 — 8,4 (2H, m),
8,5 — 8,8 (1H, m),
9,3 — 9,6 (2H, m).

26) 7-[2-Ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1780, 1680, 1620, 1570, 1530 cm⁻¹

27) 7-[2-(2-Oxotetrahydrofuran-3-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 140 až 145 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 1780, 1670, 1620, 1530, 1490 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO + D₂O)

δ:

2,43 — 2,83 (2H, m),
3,27, 3,63 (2H, ABq, J = 18Hz),
4,23 — 4,67 (2H, m),
5,17 — 5,37 (1H, m),
5,20 (1H, d, J = 5Hz),
5,38, 5,73 (2H, ABq, J = 13Hz),
5,87 (1H, d, J = 5Hz),
8,07 — 8,43 (2H, m),
8,53 — 8,80 (1H, m),
9,23 — 9,50 (2H, m).

28) 7-[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 165 až 170 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1780, 1690, 1610, 1570, 1530 cm⁻¹

29) 7-[Propoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 170 až 175 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1780, 1690, 1610, 1570,
1530 cm^{-1}

30) 7-[2-Isopropoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 155 až 160 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3220, 1780, 1680, 1615, 1570,
1530 cm^{-1}

31) 7-[2-Allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 161 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400 — 3150, 1770, 1670, 1610, 1560,
1520 cm^{-1}

32) 7-[2-(2,2,2-Trifluorethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3150, 1780, 1680, 1610, 1580,
1520 cm^{-1}

33) 7-[2-Methylthiomethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 160 až 165 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3150, 1770, 1680, 1610, 1560,
1520 cm^{-1}

34) 7-[2-(2-Propinyloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(4-karbamoyl-1-pyridiniomethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 155 až 160 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3250, 3150, 2120, 1770, 1685, 1610,
1560, 1525 cm^{-1}

35) 7-[2-Cyklopentyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát sodný (syn isomer), teplota tání 169 až 174 stupňů Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3600 — 3100, 1760, 1690, 1665, 1640, 1610,
1520, 1005 cm^{-1}

36) 7-[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-oxido-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát dvojsodný (syn isomer), teplota tání 220 až 225 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400 — 3150, 1760, 1660, 1640 — 1560,
1520, 1040 cm^{-1}

37) 7-[2-Ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-oxido-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)-thiomethyl-3-cefem-4-karboxylát dvojsodný (syn isomer), teplota tání 155 až 265 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400 — 3150, 1760, 1660, 1600, 1500, 1400,
1030 cm^{-1}

38) 7-[2-(2-Cyklopenten-1-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina, (syn isomer), teplota tání 158 až 164 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450 — 3150, 1770, 1680, 1630, 1510, 1260,
1180, 1100, 1030, 1010 cm^{-1} NMR (d_6 -DMSO) δ :

2,0 — 2,6 (4H, m),
3,2 — 4,0 (2H, m),
3,62 (3H, s),
4,13, 4,45 (2H, ABq, $J = 13\text{Hz}$),
5,13 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
5,2 — 5,5 (1H, m),
5,7 — 6,0 (2H, m),
6,0 — 6,2 (1H, m),
8,20 (2H, široké s),
9,50 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$).

39) 7-[2-Isopropoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer), teplota tání 160 až 167 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400, 3280, 3180, 1780, 1770, 1630, 1515,
1410, 1240, 1009 cm^{-1}

NMR (d₆-DMSO + D₂O) δ :

1,27 (6H, d, $J = 6\text{Hz}$),
 3,62 (3H, s),
 3,5 — 3,9 (2H, m),
 4,13, 4,41 (2H, ABq, $J = 14\text{Hz}$),
 4,40 (1H, t, $J = 6\text{Hz}$),
 5,17 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),

5,83 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$).

40) 7-[2-(2-Propinyloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer), teplota tání 161 až 166 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3260, 3180, 1770, 1670, 1620, 1520,
 1335 cm^{-1}

NMR (d₆-DMSO + D₂O) δ :

3,48 (1H, s),
 3,61 (3H, s),
 3,3 — 3,9 (2H, m),
 4,10, 4,38 (2H, ABq, $J = 14\text{Hz}$),
 4,77 (2H, s),
 5,12 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 5,78 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$).

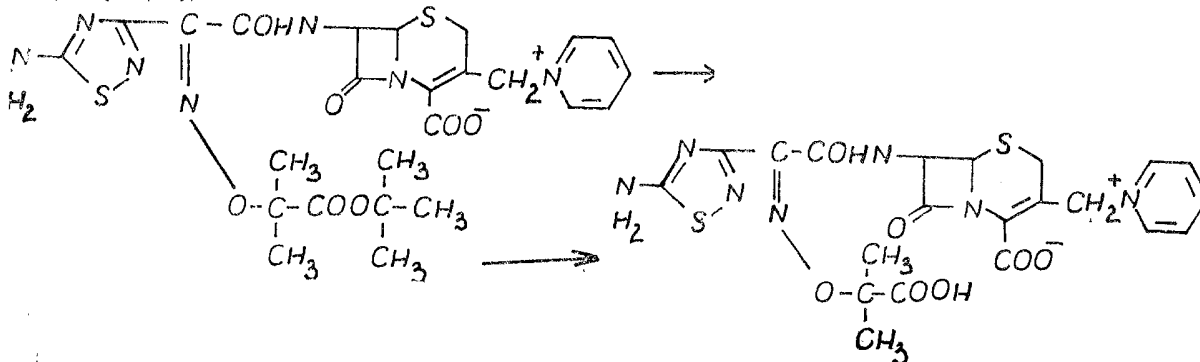
41) 7-[2-Allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(2-methyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiomethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina (syn isomer), teplota tání 169 až 173 °Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3360, 3210, 1775, 1670, 1625, 1560, 1520,
 1250, 1175, 1100, 1020 cm^{-1}

NMR (d₆-DMSO) δ :

3,3 — 4,0 (2H, m),
 3,58 (3H, s),



4,0 — 4,6 (2H, m),
 4,5 — 4,8 (2H, m),
 5,13 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 5,0 — 5,6 (3H, m),
 5,81 (1H, dd, $J = 5$ a 9Hz),
 8,18 (2H, široké s),
 9,53 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$).

Příklad 5

Do roztoku N-[7-(2-terc.butoxykarbonylmetoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylátu (syn isomer) (1,8 g) v kyselině mravenčí (18 ml) se přidá koncentrovaná chlorovodíková kyselina (0,5 ml) a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se převede na prášek pomocí acetonu, oddělí se filtrací, promyje se acetonem a diisopropyletherem, čímž se získá prášek. Prášek se rozpustí ve vodě (5 ml) a podrobí se sloupcové chromatografii na neiontové pryskyřici adsorpční Diaion HP-20 (obchodní značka produktu společnosti Mitsubishi Chemical Industries) (50 ml). Kolona se promyje vodou (500 ml) a eluce se provádí 40% vodným methanolem. Eluáty, obsahující připravovanou sloučeninu, se shromáždí, odpaří se k odstranění methanolu za sníženého tlaku a lyofilizují se, čímž se získá bílý prášek N-[7-(2-karboxymethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido)-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylátu (syn isomer) (800 mg) o teplotě tání 150 až 155 °Celsia (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1780, 1680, 1530 cm^{-1} NMR (D₂O + NaHCO₃) δ :

3,27 a 3,63 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
 4,70 (2H, s),
 5,30 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$),
 5,40 a 5,60 (2H, ABq, $J = 14\text{Hz}$),
 5,93 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$),
 8,0 — 9,1 (5H, m).

Příklad 6

Do studené směsi trifluoroctové kyseliny (22 ml) a anisolu (4,4 ml) se přidá N-[7-[2-(1-methyl-1-t-butoxykarbonyloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (3,18 g) a směs se míchá po dobu 40 minut při teplotě místnosti.

Směs se odpaří k odstranění trifluoroctové kyseliny a zbytek se trituruje s isopropyletherem, čímž se získá žlutý prášek. Prášek se rozpustí ve vodném hydrogenuhličitanu sodném, hodnota pH se 6N chlorovodíkovou kyselinou upraví na 1 a promyje se ethylacetátem. Vodný roztok se podrobí sloupcové chromatografii za použití neiontové adsorpční pryskyřice Diaion HP-20 (140 mililitrů). Sloupec se promyje vodou a eluuje se 5% a 10% vodným isopropylalkoholem. Eluáty, obsahující připravovanou sloučeninu se shromáždí, odpaří se k odstranění isopropylalkoholu za sníženého tlaku a lyofilizují se, čímž se získá N-[7-[2-(1-methyl-1-karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer) (2,20 gramu) ve formě bílého prášku o teplotě tání 176 až 180 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3400 až 3150, 1770, 1670, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO + D_2O)

δ :

1,48 (6H, s),
3,10, 3,62 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
5,12 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
5,45 (2H, m),
5,78 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
8,13 (2H, m),
8,58 (1H, m),
9,38 (2H, m).

Příklad 7

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 10 a 11.

1) N-[7-[2-(1-Karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 170 až 175 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3160, 1770, 1680, 1610, 1560,
1520 cm^{-1}

2) N-[7-[2-(1-karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]pyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 175 až 180 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1775, 1670, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR (D_2O + NaHCO_3)

δ :

1,50 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$),
3,25 a 3,67 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
4,40 — 4,90 (1H, m),
5,32 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
5,42 a 5,60 (2H, ABq, $J = 15\text{Hz}$),
5,83 — 6,00 (1H, m),
7,9 — 9,1 (5H, m).

3) N-[7-[2-Karboxymethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 175 až 180 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1775, 1680, 1615, 1565,
1525 cm^{-1}

4) N-[7-[2-(1-Methyl-1-karboxyethoxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-cefem-3-ylmethyl]-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylát (syn isomer), teplota tání 180 až 185 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 1770, 1680, 1620, 1560, 1520 cm^{-1}

Příklad 8

Směs 7-[2-trityloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomer) (5,55 g) a koncentrované chlorovodíkové kyseliny (2,3 ml) v kyselině mravenčí (60 mililitrů) se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin.

Vodný, nerozpustný materiál se odfiltruje, filtrát se odpaří k suchu a zbytek se převede na prášek za pomoci acetonu, oddělí se filtrací. Prášek se rozpustí ve vodě (13 mililitrů) a podrobí se sloupcové chromatografii na neiontové adsorpční pryskyřici Diaion HP-20 (obchodní označení společnosti Mitsubishi Chemical Industries) (100 mililitrů) za použití vody jako elučního prostředku. Eluáty, obsahující připravovanou sloučeninu, se shromáždí a lyofilizují se za vzniku žlutavě bílého prášku 7-[2-hydroxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomer) (675 mg), teplota tání 170 až 175 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3350, 3200, 1780, 1610, 1530, 1490 cm^{-1}

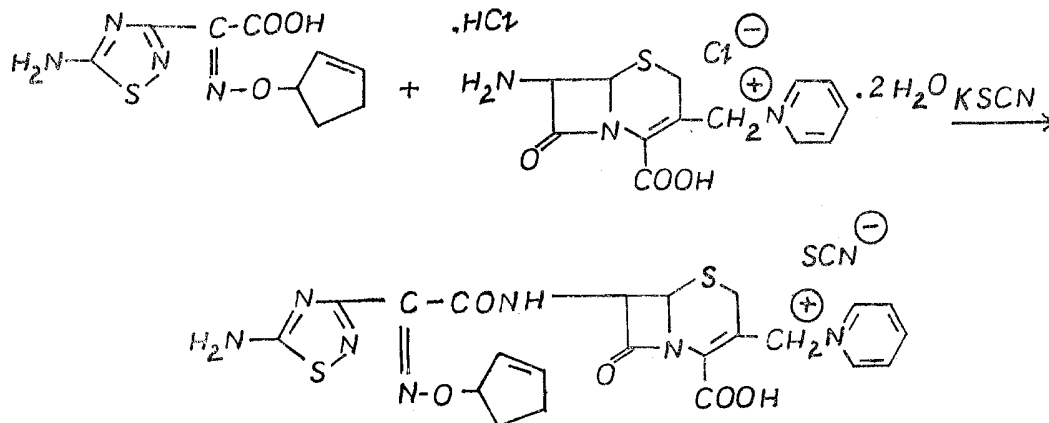
NMR (d_6 -DMSO + D_2O)

δ :

3,14, 3,54 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
 5,08 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 5,28, 5,62 (2H, ABq, $J = 12\text{Hz}$),
 5,86 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),

7,96 — 8,24 (2H, m),
 8,40 — 8,68 (1H, m),
 9,16 — 9,42 (2H, m).

Příklad 9



Do studeného roztoku chloridu fosforečného (20,8 g) v methylenchloridu (375 ml) se přidá 2-[(2-cyklopenten-1-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)]octové kyseliny (syn isomer) (25,4 g) při teplotě -18°C a směs se míchá po dobu 40 minut při teplotě -12 až -10°C . Do reakční směsi se přidá diisopropylether (1,2 litru) při teplotě -10°C za míchání, ve kterém se pokračuje až do ohřátí směsi na teplotu místnosti. Sraženina se odfiltruje, promyje se diisopropyletherem a udržuje se v exsikátoru po dobu několika minut.

Odděleně se směs 1-[(7-amino-4-karboxy-3-cephem-3-yl)methyl]pyridiniumchlorid hydrochloriddihydrátu (30,77 g) a trimethylsilylacetamidu (154,5 g) v methylenchloridu (800 ml) zahřívá na teplotu 35°C k dosažení rozpuštění, načež se roztok ochladí na teplotu -18°C . Do studeného roztoku se přidá shora připravená sraženina a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě -12 až -10°C . Přidá se roztok hydrogenuhličitanu sodného (26 g) ve vodě (400 mililitrů) do reakční směsi a vodná vrstva se oddělí, hodnota pH se upraví 6N chlorovodíkovou kyselinou na 1,5 a promyje se ethylacetátem. Hodnota vodného roztoku se upraví na 4 vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vede se sloupcem vyplněným kyselým oxidem hlinitým (117 g). Do eluátu (1,2 litru) se přidá thiokyanát draselný (56,2 g) a chlorid sodný (171,5 g) a pak se hodnota pH směsi upraví 1N chlorovodíkovou kyselinou na 2,6 za chlazení v ledové lázni. Po odfiltrování nerozpuštěného materiálu se přidá chlorid sodný (171,5 gramu) do filtrátu a hodnota pH roztoku se 1N chlorovodíkovou kyselinou upraví na 1,6 za míchání a za chlazení na ledové lázni. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se studenou vodou (dvakrát vždy 150 ml) a vysuší se, čímž se získá 1-[(7-2-(2-cyklo-

penten-1-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)]acetamido-4-karboxy-3-cephem-3-yl/methyl]pyridiniumthiokyanát (syn isomer) (28,1 g), o teplotě tání 151 až 156°C (za rozkladu).

IČ (nujol):

2050, 1780, 1670, 1630, 1610, 1530 cm^{-1} NMR (d_6 -DMSO + D_2O) δ :

1,6 — 2,7 (4H, m),
 3,33 — 3,66 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
 5,20 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 4,9 — 6,3 (5H, m),
 5,86 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 8,2 (2H, m),
 8,7 (1H, m),
 9,15 (2H, m).

Příklad 10

1-[(7-2-(2-Cyklopenten-1-yloxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)]acetamido-4-karboxy-3-cephem-3-yl/methyl]pyridiniumjodid (syn isomer) se získá podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 14, za použití jodidu sodného místo thiokyanátu draselného.

IČ (nujol):

3400 — 3100, 1775, 1670, 1620, 1520 cm^{-1} NMR (d_6 -DMSO + D_2O) δ :

1,6 — 2,8 (4H, m),

3,35, 3,80 (2H, ABq, $J = 19\text{Hz}$),
 5,31 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 5,93 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 5,0 — 6,4 (5H, m),
 8,28 (2H, m),
 8,74 (1H, m),
 9,15 (2H, m).

Příklad 11

Do roztoku 1-[7-(2-(2-cyklopenten-1-yl-oxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-acetamido)-4-karboxy-3-cefem-3-yl/methyl]-pyridiniumthiokyanátu (syn isomer) (11,7 gramu) v dimethylformamidu (30 ml) se přidá roztok chloridu lithného (1,7 g) v methanolu (20 ml) za míchání, ve kterém se pokračuje 10 minut při teplotě okolí. Nerozpustný materiál se odfiltruje, promyje se dimethylformamidem (6 ml) a pak se filtrát a promývací roztok spojí. Spojený roztok se přidá do acetonu (300 ml) za míchání, ve kterém se pokračuje po dobu 5 minut při teplotě místnosti. Vzniklé sraženiny se odfiltrují, promyjí se acetone (třikrát vždy 40 ml) a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 1-[7-(2-(2-cyklopenten-1-yl-oxyimino)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-acetamido)-4-karboxy-3-cefem-3-yl/methyl]pyridiniumchlorid (syn isomer) (11,0 g).

IČ (nujol):

3400 — 3100, 1780, 1660, 1530, 1530 cm^{-1} NMR (d_6 -DMSO) δ :

1,6 — 2,6 (4H, m),
 3,39, 3,61 (2H, ABq, $J = 18\text{Hz}$),
 5,19 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 4,9 — 5,6 (2H, m),
 5,64 (1H, široké s),
 5,81 (1H, dd, $J = 5$ a 8Hz),
 5,7 — 6,2 (2H, m),
 8,20 (2H, m),
 8,64 (1H, m),
 9,22 (2H, m),
 9,48 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$).

Příklad 12

Čištění připravované sloučeniny

Prášek (0,2 g) 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomer) se rozpustí ve vodě (0,8 ml), přikape se aceton (1,6 ml) a míchá se při teplotě okolí. Po pěti minutách se míchání ukončí a roztok se nechá stát po dobu 1,5 hodiny při teplotě okolí k vykrystalování. Vzniklé bezbarvé jehlice se odfiltrují, promyjí se 90% vodným acetone (2krát vždy 1 ml) a acetone (3krát vždy 1 ml) a suší se po dobu 9 hodin za sníženého tlaku, čímž

se získají bezbarvé jehlice 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátacetonevého aduktu ve formě monohydrátu (syn isomer) (120 mg) o teplotě tání vyšší než 155°C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3430 — 3120, 1760, 1700, 1680, 1615, 1531 cm^{-1} NMR (D_2O) δ :

1,32 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$),
 2,26 (6H, s),
 3,20 a 3,72 (2H, ABq, $J = 17\text{Hz}$),
 4,37 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$),
 5,30 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 5,35 a 5,66 (2H, ABq, $J = 14\text{Hz}$),
 5,91 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$),
 8,12 (2H, m),
 8,61 (1H, m),
 8,98 (2H, m).

Analýza pro:

 $C_{19}H_{19}N_7O_5S_2 \cdot C_3H_6O \cdot H_2O$

vypočteno:

46,72 C, 4,81 H, 17,34 N, 3,18 H_2O

nalezeno:

46,79 C, 4,79 H, 16,72 N, 3,24 H_2O

Příklad 13

Čištění připravované sloučeniny

2-Ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)octová kyselina (syn isomer) (11,4 g) a 1-[[7-amino-4-karboxy-3-cefem-3-yl)methyl]pyridiniumchlorid hydrochlorid dihydrát (24 g) se nechává reagovat podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1.

Do reakční směsi se přidá voda (300 ml) a hodnota pH směsi se nastaví vodným roztokem hydroxidu sodného na 1,5 a směs se podrobí sloupcové chromatografii na neiontové adsorpční pryskyřici Diaion HP-20 (960 mililitrů). Kolona se promyje vodou (3,6 litrů) a eluuje se 30% vodným methanolem (1,26 litrů). Eluáty se shromáždí, zkoncentrují se za sníženého tlaku na objem 110 ml. Roztok se podrobí sloupcové chromatografii na kyselém oxidu hlinitém (120 g) a eluuje se vodou. Eluáty, obsahující 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer) (310 ml) se shromáždí a přidá se aceton (1,1 litru) za míchání při teplotě okolí po dobu 5 minut. Směs se míchá po dobu 1,5 hodiny za chlazení ledem a sraženiny se oddělí filtrací, promyjí se 90% vodným roztokem acetonu (80 ml) a

acetone (240 ml) a suší se za sníženého tlaku, čímž se získají krystaly (20 g) 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátacetonového aduktu (syn isomer). Krystaly se rozpustí ve vodě (40 mlilitrů) a roztok se vede sloupcem vyplněným kyselým oxidem hlinitým (40 g). Eluce se provádí vodou a eluáty (140 ml) se shromáždí. Do roztoku se přidá aceton (300 mlilitrů) při teplotě okolí a za míchání, které se v minutě ukončí. Směs se nechá stát po dobu 20 minut při teplotě okolí a po dobu 1,5 hodiny v lednici. Vzniklé bezbarvé jehlice se odfiltrují, promyjí se 90% vodným acetone (25 ml) a acetone (25 ml), a to vodným acetone i acetone vždy třikrát, a suší se po dobu 3,5 hodiny za sníženého tlaku, čímž se získají čisté, bezbarvé jehlice 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátacetonového aduktu (syn isomer) o teplotě tání vyšší než 157 °C.

Příklad 14

Čištění připravované sloučeniny

Roztok 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátacetonového aduktu (syn isomer) (1,0 g) ve vodě (1 ml) se nechá stát po dobu 5 dní v mrazáku při teplotě -20 °C. Směs ledu a sraženiny se nechá stát při teplotě okolí až do roztání ledu. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou (0,3 ml) a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylát (syn isomer) (0,52 g) ve formě bezbarvých jehlic, o teplotě tání 165 až 170 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3450 — 3200, 3070, 1765, 1665, 1630, 1600, 1530, 1485 cm⁻¹

NMR (D₂O)

δ:

1,32 (3H, t, J = 7Hz),
3,20 a 3,72 (2H, ABq, J = 17Hz),
4,33 (2H, q, J = 7Hz),
5,27 (1H, d, J = 5Hz),
5,34 a 5,65 (2H, ABq, J = 14Hz),
5,89 (1H, d, J = 5Hz),
8,10 (2H, m),
8,60 (1H, m),
8,97 (2H, m).

Příklad 15

Čištění připravované sloučeniny

Do roztoku 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátacetonového aduktu (syn isomer) (40 g) ve vodě (50 mlilitrů) se přidá malé množství bezbarvých jehlic 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomer) a směs se míchá po dobu jedné hodiny na ledové lázni. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací, promyje se studenou vodou (33 ml) a suší se ve vakuu po dobu 10 hodin, čímž se získá 7-[2-ethoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátdihydrát (syn isomer) (24,7 g), ve formě bezbarvých jehlic o teplotě tání 170 až 175 °C (za rozkladu).

Obsah vody (způsob K. F.)

vypočteno:

6,72 %

nalezeno:

6,20 %

Příklad 16

Čištění připravované sloučeniny

Prášek 7-[2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomer) (7,7 g) se rozpustí ve vodě (15,4 ml) a roztok se nechá stát přes noc v ledniče. Sraženina se odfiltruje a promyje se 80% isopropylalkoholem (5 ml) a isopropylalkoholem (5 ml), suší se na vzduchu po dobu jedné hodiny a pak se suší ve vakuu po dobu dvou hodin, čímž se získají bezbarvé jehlice 7-[2-methoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acetamido]-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu (syn isomer) (4,2 g), o teplotě tání 165 až 170 °C (za rozkladu).

IČ (nujol):

3300, 3200, 1765, 1670, 1630, 1605, 1550 — 1520 cm⁻¹

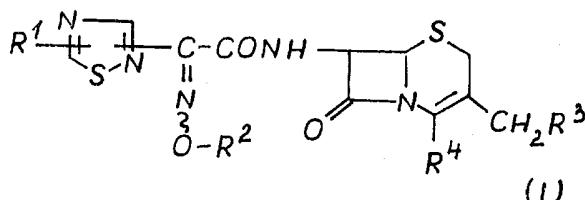
NMR (D₂O)

δ:

3,24, 3,70 (2H, ABq, J = 18Hz),
4,06 (3H, s),
5,28 (1H, d, J = 5Hz),
5,36, 5,60 (2H, ABq, J = 14Hz),
5,87 (1H, d, J = 5Hz),
8,06 (2H, m),
8,54 (1H, m),
8,95 (2H, m).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy derivátů 7-[2-hydroxyimino- nebo substituovaného oxyimino-2-(amino- substituovaného-1,2,4-thiadiazolyl)-acetamido]-3-substituovaného methyl-3-cefem-4-karboxylátu nebo 7-[2-hydroxyimino- nebo substituované oxyimino-2-(amino-substituované-1,2,4-thiadiazolyl)acetamido]-3-substituované methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I

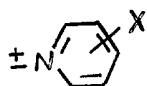


kde znamená

R¹ aminoskupinu

R² atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy- podílu, fenylalkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy- podílu, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl- lovou skupinou nebo atomem halogenu, dále znamená alkenylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkenylovou sku- pinu s 3 až 6 atomy uhlíku nebo oxoskupi- nou substituovanou tetrahydrofurylovou sku- pinu,

R³ skupinu obecného vzorce



kde znamená

X atom vodíku nebo karbamoylovou sku- pinu a

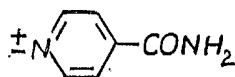
R⁴ skupinu vzorce COO⁻ nebo znamená

R³ 2-alkyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro- -1,2,4-triazinylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu a

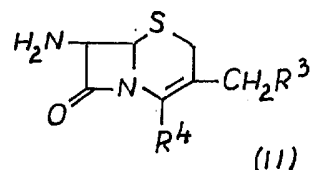
R⁴ karboxyskupinu,

vlnitá čára znamená, že jsou zahrnuty syn i anti isomery,

za podmínky, že R² neznámá cyklopenty- lovou skupinu, cyklopentenyllovou skupinu nebo 1-methyl-1-karboxyethyllovou skupinu v případě, kdy R³ znamená skupinu vzorce

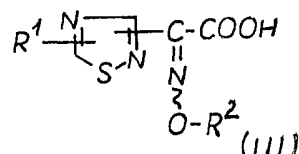


a jejich farmaceuticky vhodných solí a aduk- tů, vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde

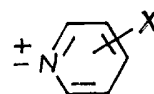
R³ a R⁴ mají shora uvedený význam, nebo její reaktivní derivát na aminoskupině nebo její sůl se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R¹ a R² mají shora uvedený význam, ne- bo s jejím reaktivním derivátem na karbo- xyskupině nebo s její solí, a popřípadě se ze získané sloučeniny obecného vzorce I, kde R² znamená alkoxykarbonylalkylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy- podílu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nebo fenylalkoxykarbonylalkylovou skupinu s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy- podílu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu eliminuje skupina chránící karboxy- skupinu za vzniku sloučeniny obecného vzor- ce I, kde R² znamená karboxyalkylovou sku- pinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém po- dílu, nebo se ze získané sloučeniny obec- ného vzorce I, kde R² znamená trifenylalky- lovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alky- lovém podílu eliminuje skupina chránící hydroxyskupinu za vzniku sloučeniny obec- ného vzorce I, kde R² znamená atom vodí- ku.

2. Způsob podle bodu 1, pro přípravu slou- čeniny obecného vzorce I, kde R¹ a R² mají v bodu 1 uvedený význam a kde R³ zname- ná skupinu obecného vzorce



kde

X znamená atom vodíku nebo karbamo- ylovou skupinu a

R^4 skupinu vzorce COO^- , vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III, přičemž jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 1, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 má v bodu 1 uvedený význam, R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R^3 znamená skupinu obecného vzorce



kde

X znamená atom vodíku a

R^4 skupinu vzorce COO^- , vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III, přičemž jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

4. Způsob podle bodu 1, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 mají v bodu 1 uvedený význam, R^3 znamená 2-alkyl-5-oxo-6-hydroxy-2,5-dihydro-1,2,4-triazinylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu a R^4 karboxyskupinu, vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III, přičemž jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

5. Způsob podle bodu 1, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 má v bodu 1 uvedený význam, R^2 znamená ethylovou, propylovou nebo isopropylovou skupinu, R^3 znamená skupinu obecného vzorce

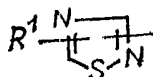


kde

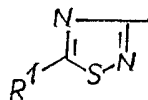
X znamená vodík a

R^4 skupinu COO^- , vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III, přičemž jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

6. Způsob podle bodu 5, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde podíl

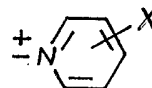


má vzorec



R^2 znamená ethylovou skupinu a R^1 , R^3 , R^4 má význam uvedený v bodu 5, ve formě synisomeru, vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III, přičemž jednotlivé symboly mají shora uvedený význam a přičemž výchozí látky jsou ve formě syn isomerů.

7. Způsob podle bodu 1, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam uvedený v bodu 1 za podmínky, že R^2 neznámá alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jestliže R^3 znamená skupinu obecného vzorce



kde

X má v bodu 1 uvedený význam, vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III, přičemž jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

8. Způsob podle bodu 2, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 má v bodu 1 uvedený význam, R^2 znamená 1-methyl-1-ethoxykarbonylethylovou, karboxymethylovou, methoxykarbonylmethylovou, cyklohexenylovou, 1-methyl-1-karboxyethylovou nebo 1-methyl-1-terc.butoxykarbonylethylovou skupinu a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam, vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III, přičemž jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

9. Způsob podle bodu 3, pro přípravu bezbarvých jehlic syn isomeru 7-(2-ethoxyimino-2-)-5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl(acetamido)-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu, jeho acetonového adičního produktu, monohydrátu nebo dihydrátu jeho acetonového adičního produktu nebo bezbarvých jehlic syn isomeru 7-(2-methoxyimino-2-)-5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl(acetamido)-3-(1-pyridinimethyl)-3-cefem-4-karboxylátu, vyznačený tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III, kde jednotlivé symboly mají odpovídající význam.