



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236493

(11)

(B2)

- (22) Přihlášeno 24 09 81  
(21) (PV 7531-82)  
(32) (31)(33) Právo přednosti od 25 09 80  
(132253) Japonsko  
(40) Zveřejněno 17 09 84  
(45) Vydáno 16 03 87

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 501/18  
7/A 61 K 31/545

(72) Autor vynálezu

SADAKI HIROSHI, NARITA HIROKAZU, IMAIZUMI HIROYUKI, TOYAMA,  
KONISHI YOSHINORI, TAKAOKA, INABA TAKIHIRO, NAMERIKAWA,  
HIRAKAWA TATSUO, TOYAMA, TAKI HIDEO, SAGAMIHARA, TAI MASARU,  
WATANABE YASUO, SAIKAWA ISAMU, TOYAMA (Japonsko)

(73) Majitel patentu

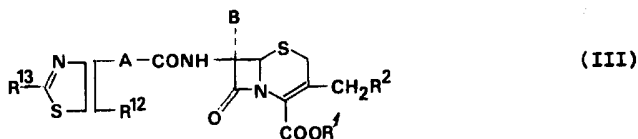
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., TOKIO (Japonsko)

(54) Způsob přípravy 7-amino-3-substituovaný methyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylové  
kyseliny

Vynález se týká způsobu přípravy 7-amino-  
-3-substituovaný metyl-  $\Delta^3$ -cefem-4-  
-karboxylových kyselin, které jsou důle-  
žitými meziprodukty pro výrobu nových  
cefalosporinů.

Tento vynález se týká způsobu přípravy cefalosporinových meziproduktů.

7-amino-3-substituovaný metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylové kyseliny dále uvedeného obecného vzorce I nebo jejich soli jsou vhodnými meziprodukty pro různé cefalosporiny, např. pro nové cefalosporiny obecného vzorce III nebo jejich soli.



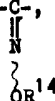
kde

$R^1$  a  $R^2$  mají dále uvedený význam;

$R^{12}$  znamená atom vodíku nebo halogenu

$R^{13}$  znamená atom vodíku nebo aminoskupinu, která může být chráněna nebo substituována.

A znamená skupinu vzorce  $-\text{CH}_2-$  nebo skupinu vzorce  $-\text{C}-$ , kde  $R^{14}$  představuje atom



vodíku nebo alkylovou skupinu a vazba  $\sim$  znamená syn nebo anti-izomer nebo jejich směs, a

B znamená atom vodíku.

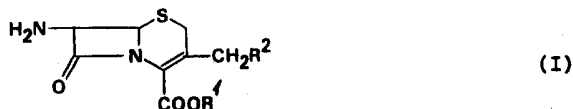
Tyto sloučeniny mají antibakteriální spektrum vykazující vynikající antibakteriální aktivitu vůči gram pozitivním a gram negativním bakteriím, jsou stále vůči beta-laktamázám produkováným bakteriemi, jsou málo toxické, současně se dobře absorbují při orálním nebo parenterálním podání a mají vynikající terapeutický účinek na nemoci lidí a zvířat.

Předmětem vynálezu je nový způsob přípravy 7-amino-3-substituovaný metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylové kyseliny nebo jejich soli.

Dále se vynález týká výroby nových meziproduktů cefalosporinů získaných dále uvedeným postupem.

Další předměty a výhody vynálezu jsou popsány dále.

Podle tohoto vynálezu se provádí způsob výroby 7-amino-3-substituovaný metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I



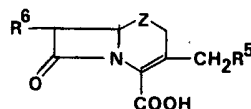
kde

$R^1$  znamená atom vodíku nebo  $\text{C}_{1-5}$ alkyl, difenylmetyl, p-nitrobenzyl, 1'-pivaloxyloxybenzyl, ftalidyl,  $\text{C}_{1-7}$ acyloxy- $\text{C}_{1-5}$ alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce  $-\text{CHOR}^3$  nebo  $-\text{CHOCOOR}^3$ ,



kde  $R^3$  znamená  $\text{C}_{1-5}$ alkyl, cyklohexyl nebo fenylovou skupinu a  $R^4$  znamená atom vodíku nebo  $\text{C}_{1-5}$ alkylovou skupinu, a

$R^2$  znamená triazolylovou nebo tetrazolylovou skupinu připojenou k exometylenové skupině v poloze 3 cefemového kruhu vazbou uhlík-dusík, která může být substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující atomy halogenu,  $C_{1-5}$ alkylové skupiny,  $C_{1-5}$ alkyltio skupiny,  $C_{1-5}$ alkoxykarbonylové skupiny, fenylovou skupinu,  $C_{2-6}$ alkanoylamínové skupiny,  $C_{1-5}$ alkoxykarbonyl- $C_{1-5}$ alkylové skupiny, kyanoskupinu a aminoskupinu, nebo jejich solí, reakcí cefalosporanové kyseliny obecného vzorce II

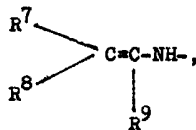


(II)

kde

$R^5$  znamená  $C_{2-6}$ alkanoyloxyskupinu,

$R^6$  znamená aminoskupinu, skupinu vzorce  $R^7$  ve které  $R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$ , které



mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atomy vodíku, organické zbytky, které se neúčastní reakce, nebo skupinu vzorce  $R^{10}$  kde  $R^{10}$  a  $R^{11}$ , které mohou být



stejně nebo rozdílné, znamenají atomy vodíku nebo organické zbytky, které se neúčastní reakce, a  $>Z$  znamená  $>S$  nebo  $>S \rightarrow O$ ,

nebo jejich derivátů na karboxylové skupině nebo jejich solí s triazolem nebo tetrazolem, který může být substituován alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující atomy halogenu,  $C_{1-5}$ alkylové skupiny,  $C_{1-5}$ alkyltio skupiny,  $C_{1-5}$ alkoxykarbonylové skupiny, fenylovou skupinu,  $C_{2-6}$ alkanoylamínoskupiny,  $C_{1-5}$ alkoxykarbonyl- $C_{1-5}$ alkylovou skupinu, kyanoskupinu a aminoskupinu, v organickém rozpouštědle v přítomnosti kyseliny nebo komplexní sloučeniny kyseliny a pak se, je-li to žádoucí, odstraní chránicí skupiny karboxylové a aminové skupiny nebo se získaný produkt převede na sůl.

V tomto popise, pokud není uvedeno jinak, znamená výraz "alkyl" přímý nebo rozvětvený  $C_{1-14}$ alkylový řetězec, například metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, dodecyl a podobné skupiny.

$R^1$  znamená atom vodíku nebo  $C_{1-5}$ alkyl, difenylmetyl, p-nitrobenzyl, ftalidyl, 1'-pivaloxyloxybenzyl,  $C_{1-7}$ acyloxy- $C_{1-5}$ alkyl nebo skupinu vzorce  $-CHOR^3$  nebo  $-CHOCOOR^3$ , ve

které  $R^3$  znamená  $C_{1-5}$ alkyl, cyklohexyl nebo fenyl a  $R^4$  znamená atom vodíku nebo  $C_{1-5}$ alkylovou skupinu.

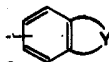
V definici  $R^1$ ,  $R^3$  a  $R^4$  znamená výraz " $C_{1-5}$ alkyl" například metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, terc.butyl, pentyl a podobné skupiny, výraz " $C_{1-7}$ acyloxy- $C_{1-5}$ alkyl" znamená například acetoxymetyl, pivaloyloxymetyl, propionyloxymetyl, n-butyryloxymetyl, iso-butyryloxymetyl, valeryloxymetyl, 1-acetoxy-n-propyl, 1-pivaloyloxymetyl, 1-pivaloyloxy-n-propyl a podobné skupiny.

Deriváty sloučenin obecného vzorce II na karboxylové skupině zahrnují sloučeniny, které mají chránicí skupiny karboxylové skupiny běžně užívané v oblasti penicilinů a

cefalosporinů a zahrnují skupiny tvořící ester, které lze za mírných podmínek odstranit katalytickou redukcí, chemickou redukcí nebo jiným zpracováním; skupiny tvořící ester snadno odstranitelné v živých organismech a jiné známé skupiny tvořící ester, které lze snadno odstranit zpracováním vodou nebo alkoholem, jako jsou organické silylové skupiny, organické skupiny obsahující fosfor, organické skupiny obsahující cín nebo podobné skupiny

Příklady typických chránících skupin karboxylové skupiny jsou:

- a) alkylové skupiny,
- b) substituované nižší alkylové skupiny, které jsou substituované alespoň jedním z následujících substituentů: atom halogenu, nitroskupina, karbalkoxylová skupina, acyl, alkoxy, oxoskupina, kyanoskupina, cykloalkyl, aryl, alkyltioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkoxykarbonyl, 5-alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl, 1-indanyl, 2-indanyl, furyl, pyridyl, 4-imidazolyl, ftalimidová, sukcinimidová, acetidínová, aziridinová, pyrrolidinová, piperidinová, morfolinová, tiomorfolinová, pyrrolidinová, pyrazolylová, tiazolylová, isotiazolylová, oxazolylová, isoxazolylová, tiadiazolylová, oxadiazolylová, tistiazolylová, oxetiazolilová, triazolylová, tetrazolylová, pyridylová, chinolylová, fenazinylová, benzofurylová, benzotienylová, benzoxazolylová, benzotiazolylová, kumerinylová, N-nižší alkylpiperazinová skupina, 2,5-dimethylpyrrolidinová, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinová, 4-methylpiperidinová, 2,6-dimethylpiperidinová, 3-(2-methyl-4-pyrrolinyl), 3-(4-pyrrolinyl), N-(methylpiperidinyl), 1,3-benzodioxolanyl, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, acyloxyskupina, acylaminoskupina, acyltioskupina, dialkylaminokarbonylová skupina, alkoxykarbonylaminová skupina, alkenyloxyskupina, arylloxyskupina, aralkyloxyskupina, alicyklooxyskupina, heterocyklooxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, alkenyloxykarbonyloxyskupina, aryloxykarbonyloxyskupina, aralkyloxykarbonyloxyskupina; alicyklooxykarbonyloxyskupina, heterocyklooxykarbonyloxyskupina, alkenyloxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, alicyklooxykarbonyl, heterocyklooxykarbonyl, alkylanilová a alkylanilinová skupina substituovaná halogenem, nižším alkylem nebo nižším alkoxyem;
- c) cykloalkylové skupiny, nižší alkyl-substituované cykloalkylové skupiny, nebo (2,2-di-(nižší alkyl)-1,3-dioxolan-4-yl/metylové skupiny;
- d) alkenylové skupiny;
- e) alkinylové skupiny;
- f) fenylové skupiny, substituované fenylové skupina, kde alespoň jeden ze substituentů je vybrán ze substituentů uvedených dříve u b); nebo arylová skupina obecného vzorce



kde

- X je skupina  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CO}=\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$  nebo  $-\text{CO}-\text{CO}=\text{CH}=\text{CH}-$ , nebo jejich substituované deriváty, jejichž substituenty jsou vybrány ze substituentů uvedených dříve u b), nebo skupina obecného vzorce



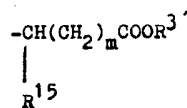
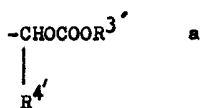
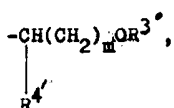
kde

- Y je nižší alkylenová skupina jako je  $-(\text{CH}_2)_3-$  a  $-(\text{CH}_2)_4-$ ; nebo jejich substituované deriváty, kde substituenty jsou vyráběny z příkladů uvedených pod b);
- g) aralkylové skupiny, které mohou být substituovány alespoň jedním substituentem vybraným z příkladu uvedených pod b);

- ) heterocyklické skupiny, které mohou být substituovány alespoň jedním substituentem vybraným z příkladů uvedených pod b);
- ) alicyklické indanylové nebo ftalidylové skupiny nebo jejich substituované deriváty, jejichž substituenty jsou halogen nebo metyl; alicyklické tetrahydronaftyllové skupiny nebo jejich substituované deriváty, jejichž substituentem je halogen nebo metyl; tritylová skupina, cholesterylová skupina nebo bicyklo[4,4,0]-decylová skupina.
- ) alicyklické ftalidylden-nižší alkylové skupiny nebo jejich substituované deriváty, jejichž substituentem je halogen nebo nižší alkylová skupina.

Uváděné karboxylovou skupinu chránící skupiny jsou typickými příklady těchto skupin. lze použít jakékoli skupiny, které jsou uvedeny v USA patentech 3499909, 3573296 a 3641018, DE-DOS 2301014, 2253287 a 2337105.

Ze shora uvedených chránících skupin karboxylové skupiny jsou výhodnými ty chránící skupiny, které lze snadno odstranit v živých organismech, jako jsou například 5-nižší alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yllové skupiny, acyloxyalkylové skupiny, acylytioalkylové skupiny, ftalidylová skupina, indanylová skupina, fenylová skupina, substituované nebo nesubstituované ftalidylden-nižší alkylové skupiny nebo skupiny obecných vzorců



kde

$\text{R}^3$  znamená přímou nebo rozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou, alkenylovou, arylovou, aralkylovou, alicyklickou nebo heterocyklickou skupinu,

$\text{R}^4$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

$\text{R}^{15}$  znamená atom vodíku, atom halogenu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou, cykloalkylovou, arylovou nebo heterocyklickou skupinu  $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^3$ , kde  $\text{R}^3$  má dříve uvedený význam,

$n$  znamená číslo 0, 1 nebo 2 a

$m$  znamená číslo 0, 1 nebo 2.

Mezi uvedené výhodné chránící skupiny karboxylové skupiny patří 5-nižší alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yllové skupiny, jako je 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yllová, 5-etyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yllová, 5-propyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yllová a podobné skupiny; acyloxyalkylové skupiny jako je acetoxymetyl, pivaloyloxymetyl, propionyloxymetyl, butyryloxymetyl, isobutyryloxymetyl, valeryloxymetyl, 1-acetoxyetyl, 1-acetoxy-n-propyl, 1-pivaloyloxy-etyl, 1-pivaloyloxy-n-propyl a podobné skupiny; acylytioalkylové skupiny jako je acetyltiometyl, pivaloyltiometyl, benzoyltiometyl, p-chlorbenzoyltiometyl, 1-acetyltioetyl, 1-pivaloyltioetyl, 1-benzoyltioetyl, 1-(p-chlorbenzoyltio)etyl a podobné skupiny; alkoxyetylové skupiny jako je metoxymetyl, etoxymetyl, propoxymetyl, isopropoxymetyl, butyloxymetyl a podobné skupiny; alkoxykarbonyloxymetylové skupiny jako je metoxykarbonyloxymetyl, etoxykarbonyloxymetyl, propoxykarbonyloxymetyl, isopropoxykarbonyloxymetyl, n-butyloxykarbonyloxymetyl, terc.butyloxykarbonyloxymetyl, 1-metoxykarbonyloxyetyl, 1-etoxykarbonyloxyetyl, 1-propoxykarbonyloxyetyl, 1-isopropoxykarbonyloxyetyl, 1-butyloxykarbonyloxyetyl a podobné skupiny; alkoxykarbonylalkylové skupiny jako je metoxykarbonylmetyl, etoxykarbonylmetyl a podobné skupiny; ftalidylová skupina; indanylová skupina; fenylová skupina a ftalidyldenalkylové skupiny jako je 2-(ftalidylden)-etyl, 2-(5-fluorftalidylden)-etyl, 2-(6-chlorftalidylden)-etyl, 2-(6-metoxyftalidylden)-etyl a podobné skupiny.

Jako soli sloučenin obecného vzorce I nebo II lze uvést soli bázeických nebo kyselých skupin, které jsou obvykle známe v oblasti penicilinů a cefalosporinů. Zvláště sem patří soli s minerálními kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová a podobné kyseliny, soli s organickými karboxylovými kyselinami, jako je kyselina šťavelová, kyselina jantarová, kyselina mravenčí, trichloroctová kyselina, trifluoroctová kyselina a podobné kyseliny; soli se sulfonovými kyselinami, jako je metansulfonová kyselina, etansulfonová kyselina, benzensulfonová kyselina, toluen-2-sulfonová kyselina, toluen-4-sulfonová kyselina, mesitylensulfonová kyselina, 2,4,6-trimetylbenzensulfonová kyselina, naftalen-1-sulfonová kyselina, naftalen-2-sulfonová kyselina, fenylnaftsulfonová kyselina, benzen-1,3-disulfonová kyselina, naftalen-2,6-disulfonová kyselina, naftalen-1,5-disulfonová kyselina, benzen-1,3,5-trisulfonová kyselina, benzen-1,2,4-trisulfonová kyselina, naftalen-1,3,5-trisulfonová kyselina a podobné kyseliny (jako je soli s bázeickou skupinou) a soli s alkalickými kovy jako je sodík, draslík a podobné, soli s kovy žiravých zemin, jako je vápník, hořčík a podobné kovy; amonné soli; soli s organickými bázei, které obsahují atom dusíku, jako je prokain, dibenzylamin, N-benzyl-beta-fenetylamin, 1-efenamin, N,N-dibenzyletylendiamin, trietylamin, trimetylamin, tributylamin, pyridin, dimetylanilin, N-metylpiperidin, N-metylmorfolin, dietylamín, dicyklohexylamin a podobné (jako soli s kyselou skupinou).

$R^2$  znamená triazolylovou nebo tetrazolylovou skupinu připojenou na exometylenovou skupinu v poloze 3 cefemového kruhu vazbou C-N.

Mezi shora uvedené triazolylové nebo tetrazolylové skupiny patří 1,2,3-triazolylová, 1,2,4-triazolylová a 1,2,3,4-tetrazolylová skupina. Ačkoliv tyto triazolylové a tetrazolylové skupiny mají izomery, mohou být na 3-etoxymetylenovou skupinu vázány kterýmkoliv atomem dusíku kruhu. Tento výsledek zahrnuje všechny případy. Specifickými příklady jsou 1,2,3-triazol-1-yllová, 1,2,3-triazol-2-yllová, 1,2,4-triazol-1-yllová, 1,2,4-triazol-2-yllová, 1,2,4-triazol-4-yllová, 1,2,3,4-tetrazol-1-yllová a 1,2,3,4-tetrazol-2-yllová skupina.

Dále triazolové a tetrazolové skupiny ve významu  $R^2$  mohou být substituovány alespoň jedním substituentem vybraným ze souboru, který zahrnuje atomy halogenu,  $C_{1-5}$ alkylové skupiny,  $C_{1-5}$ alkyltiolové skupiny,  $C_{1-5}$ alkoxykarbonylové skupiny, fenylovou skupinu,  $C_{2-6}$ -alkanoylamínové skupiny,  $C_{1-5}$ alkoxykarbonyl- $C_{1-5}$ alkylové skupiny a aminoskupinu.

Ve významu  $R^2$  výraz " $C_{1-5}$ alkyl" má význam stejný jako je uvedeno u  $R^1$ ,  $R^3$  a  $R^4$ ; výraz " $C_{1-5}$ alkyltio" znamená  $-S-C_{1-5}$ alkyl, kde  $C_{1-5}$ alkylová skupina má význam uvedený dříve; výraz " $C_{1-5}$ alkoxykarbonyl" znamená  $-C(=O)-C_{1-5}$ alkyl, kde  $C_{1-5}$ alkyl má význam uvedený již dříve; výraz " $C_{2-6}$ alkanoylamino" znamená například acetylamínovou, propionylamínovou, butyrylamínovou a podobné skupiny, výraz " $C_{1-5}$ alkoxykarbonyl- $C_{1-5}$ alkyl" znamená skupinu obsahující  $C_{1-5}$ alkoxykarbonylové skupiny dříve uvedeného významu a  $C_{1-5}$ alkylové skupiny výše uvedeného významu.

$R^5$  znamená  $C_{2-6}$ alkanoyloxykupinu jako je acetoxy, propionyloxy, n-butyryloxy, iso-butyryloxykupina a podobné skupiny.

$R^6$  znamená aminoskupinu, skupinu vzorce

$$\begin{array}{c} R^7 \\ \diagdown \\ C=NH- \\ \diagup \\ R^8 \\ | \\ R^9 \end{array}$$

kde

$R^7$ ,  $R^8$  a  $R^9$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atomy vodíku nebo organické zbytky, které se účastní reakce, nebo skupinu vzorce

$$\begin{array}{c} R^{10} \\ \diagdown \\ C=N-, \\ \diagup \\ R^{11} \end{array}$$

kde

$R^{10}$  a  $R^{11}$ , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atomy vodíku nebo organické zbytky, které se neúčastní reakce.

Jako organický zbytek  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  a  $R^{11}$ , který se neúčastní reakce, uvedený ve shora uvedených vzorcích, lze použít substituované nebo nesubstituované alifatické, alicyklické, aromatické, aralifatické, heterocyklické a acylové zbytky.

Zvláště je třeba uvést následující skupiny:

1. alifatické zbytky: například alkylové a alkenylové skupiny,
2. alicyklické zbytky: například cykloalkylové skupiny a cykloalkenylové skupiny,
3. aromatické zbytky: například arylové skupiny,
4. aralifatické zbytky: například aralkylové skupiny,
5. heterocyklické zbytky: například heterocyklické skupiny,
6. acylové skupiny: acylové skupiny, které mohou být odvozeny od organických karboxylových kyselin.

Příklady těchto kyselin jsou alifatické karboxylové kyseliny, alicyklické karboxylové kyseliny, alicykloalifatické karboxylové kyseliny, aromatickou skupinou substituované oxyalifatické karboxylové kyseliny, aromatickou skupinou substituované tioalifatické karboxylové kyseliny, heterocyklickou skupinou substituované alifatické karboxylové kyseliny, heterocyklickou skupinou substituované oxyalifatické karboxylové kyseliny, heterocyklickou skupinou substituované tioalifatické karboxylové kyseliny, organické karboxylové kyseliny, ve kterých je aromatický kruh, alifatická skupina nebo alicyklická skupina napojena na karboxylovou skupinu atomem kyslíku, dusíku nebo síry, aromatické karboxylové kyseliny, heterocyklické karboxylové kyseliny a podobné kyseliny.

Jako shora uvedené alifatické karboxylové kyseliny lze zde uvést kyselinu mravenčí, octovou, propionovou, butanovou, isobutanovou, pentanovou, metoxyoctovou, metyltiooctovou, akrylovou, krotonovou a podobné kyseliny. Jako shora uvedené alicyklické karboxylové kyseliny lze uvést kyselinu cyklohexanovou a podobné. Jako shora uvedené alicykloalifatické karboxylové kyseliny lze uvést kyselinu cyklopentanooctovou, cyklohexanooctovou, cyklohexanpropionovou, cyklohexadienooctovou a podobné kyseliny.

Jako aromatický zbytek ve shora uvedených organických karboxylových kyselinách lze použít shora uvedené příklady arylových skupin. Jako shora uvedený heterocyklický kruh lze použít shora uvedené příklady heterocyklických skupin.

Jednotlivé skupiny, z nichž tyto organické karboxylové kyseliny sestávají, mohou být dále substituovány substituentem, jako je atom halogenu, hydroxylová skupina, chráněná hydroxylová skupina, alkylová, alkoxylová a acylová skupina, nitroskupina, aminová skupina, chráněná aminová skupina, karboxylová skupina, chráněná karboxylová skupina nebo podobné skupiny.

Jako chránicí skupiny hydroxylové skupiny lze použít všechny skupiny, které jsou obvykle používány pro chránění hydroxylové skupiny. Zvláště sem patří snadno odstranitelné acylové skupiny, jako je benzyloxykarbonylová, 4-nitrobenzyloxykarbonylová, 4-brombenzyloxykarbonylová, 4-metoxybenzyloxykarbonylová, 3,4,-dimetoxybenzyloxykarbonylová, 4-fenylazobenzyloxykarbonylová, 4-(4-metoxyfenylazo)-benzyloxykarbonylová, terc.butoxykarbonylová, 1,1-dimetylpropoxykarbonylová, iso-propoxykarbonylová, difenylmetoxykarbonylová, 2,2,2-trichloretoxykarbonylová, 2,2,2-tribrometoxykarbonylová, 2-furfuryloxykarbonylová, 1-adamantyloxykarbonylová, 1-cyklopropyletoxykarbonylová, 3-chinolyloxykarbonylová, acetylová, trifluoracetylová a podobné skupiny a také benzylová, tritylová, metoxymetylová, 2-nitrofenyltioskupina, 2,4-dinitrofenyltioskupina, 2,4-dinitrofenyltioskupina a podobné skupiny.

Jako chránicí skupiny aminoskupiny lze použít skupiny, které se běžně používají pro chránění aminových skupin. Zvláště sem patří snadno odstranitelné acylové skupiny, jako je například trichloretoxykarbonylová, tribrometoxykarbonylová, benzyloxykarbonylová, p-toluensulfonylová, p-nitrobenzyloxykarbonylová, o-brombenzyloxykarbonylová, o-nitrofenylsulfonylová, mono-, di-, nebo tri-chloracetylová, trifluoracetylová, formylová, terc. amyloxykarbonylová, p-metoxybenzyloxykarbonylová, 3,4-dimetoxybenzyloxykarbonylová, 4-(fenylazo)benzyloxykarbonylová, 4-(4-metoxyfenylazo)benzyloxykarbonylová, 4-(4-metoxyfenylazo)benzyloxykarbonylová, pyridin-1-oxid-2-yl-metoxycarbonylová, 2-furyloxykarbonylová, difenylmetoxykarbonylová, 1,1-dimetylpropoxykarbonylová, iso-propoxykarbonylová, 1-cyklopropyletoxykarbonylová, ftaloylová, sukciaylová, 1-adamantylloxykarbonylová, 8-chinolylloxykarbonylová a podobné skupiny, a také takové snadno odstranitelné skupiny jako je tritylová skupina, 2-nitrofenylthioskupina, 2,4-dinitrofenylthioskupina, 2-hydroxybenzylidenová, 2-hydroxy-5-chlorbenzylidenová, 2-hydroxy-1-naftylmetylanová, 3-hydroxy-4-pyridylmetylanová, 1-metoxycarbonyl-2-propylidenová, 1-etoxycarbonyl-2-propylidenová, 3-etoxycarbonyl-2-butyldenová, 1-acetyl-2-propylidenová, 1-benzoyl-2-propylidenová, 1-(N-(2-metoxyfenyl)karbamoyl)-2-propylidenová, 1-(N-(4-metoxyfenyl)karbamoyl)-2-propylidenová, 2-etoxycarbonylcyklohexylidenová, 2-etoxycarbonylcyklopentylidenová, 2-acetylcyklohexylidenová, 3,3-dimetyl-5-oxocyklohexylidenová a podobné skupiny, a jiné chránicí skupiny aminoskupiny, jako je například di- nebo tiralkylsilylová a podobné skupiny.

Jako chránicí skupiny karboxylové skupiny je možno použít všechny skupiny, které se obvykle pro chránění karboxylové skupiny používají. Zvláště jsou to takové skupiny jako metylová, etylová, n-propylová, isopropylová, terc.butylová, n-butylová, benzylová, difenylmetylová, tritylová, p-nitrobenzylová, p-metoxybenzylová, benzoylmetylová, acetylmetylová, p-nitrobenzoylmetylová, p-brombenzoylmetylová, p-metansulfonylbenezoylmetylová, ftalimidometylová, trichloretylová, 1,1-dimetyl-2-propenylová, 1,1-dimetylpropylová, acetoxymetylová, propionyloxymetylová, pivaloyloxymetylová, 3-metyl-3-butylnylová, sukcinimidometylová, 1-cyklopropyletylová, metylsulfenylmetylová, fenylthiometylová, dimetylaminometylová, chinolin-1-oxid-2-yl-metylová, pyridin-1-oxid-2-yl-metylová, bis(p-metoxifenyl)metylová a podobné skupiny; nekovové sloučeniny jako chlorid titaničitý, a silylové sloučeniny jako dimetylchlorsilan, jak je uvedeno v japonském patentovém vykládacím spisu č. 7073/71 a holandské patentové přihlášce č. 71 05259 (vykládací spis).

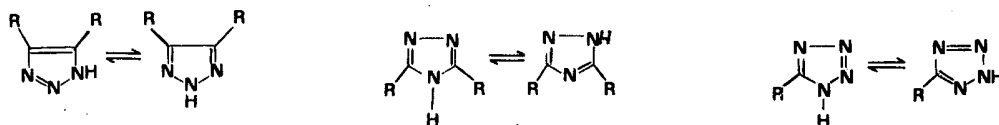
7-amino-3-substituovaný metyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I (nebo jejich sole) lze vyrábět konverzí v poloze 3 cefalosporanové kyseliny obecného vzorce II nebo jejího derivátu na karboxylové skupině či její soli zpracováním a triazolem nebo tetrazolem, které mohou mít na kruhových atomech uhlíku substituenty, v organickém rozpouštědle za přítomnosti kyselin nebo kyselých komplexních sloučenin a pak se, je-li to žádoucí, odstraní chránicí skupina karboxylové skupiny nebo se karboxylová skupina převede na sůl. Je-li to žádoucí, lze substituent na 7-aminové skupině odstranit běžným způsobem za vzniku 7-nesubstituované aminosloučeniny.

Podle tohoto způsobu výroby se sloučenina obecného vzorce II, její derivát na karboxylové skupině nebo její sůl může zpracovat a triazolem nebo tetrazolem, který může mít na kruhových atomech uhlíku výše uvedené substituenty, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl, kde  $R^2$  znamená odpovídající substituovanou nebo nesubstituovanou triazolylovou nebo tetrazolylovou skupinu. Ve všech uvedených příkladech se reakce provádí průmyslově snadným postupem, takže se produkt vyrábí ve vysokém výtěžku a ve vysoké čistotě.

Jako triazol nebo tetrazol, který může mít na kruhovém atomu uhlíku substituenty, lze použít triazol nebo tetrazol odpovídající substituované triazolové nebo tetrazolové skupině pro  $R^2$ , jmenovitě triazol nebo tetrazol obecného vzorce  $R^2H$ , kde  $R^2$  znamená substituovanou triazolylovou nebo tetrazolylovou skupinu uvedenou dříve pro  $R^2$ .



V těchto triazolech a tetrazolech existují tautomery, jak je uvedeno dále. V reakci se může použít jakákoliv jejich směs nebo kterýkoli z těchto izomerů.



kde

R znamená atom vodíku nebo substituenty shora uvedené u  $R^2$ . Pokud vzorec obsahuje dvě skupiny R, mohou být tyto skupiny stejné nebo rozdílné.

Triazoly a tetrazoly, které mají substituenty na atomech uhlíku kruhu mohou být, je-li to nutné, použity při reakci ve formě bázičských nebo kyselých solí. Jako shora uvedené bázičské a kyselé sole mohou být použity stejné sole, jako jsou sole sloučenin obecného vzorce I nebo II. Salí sloučenin obecného vzorce II lze nejdříve izolevat a pak použít, nebo mohou být připraveny in situ.

Jako kyseliny nebo kyselé komplexní sloučeniny se ve shora uvedené reakci mohou použít protonické kyseliny, Lewisovy kyseliny a komplexní sloučeniny Lewisových kyselin. Příkladem protonických kyselin jsou kyseliny sírové, sulfenové a super-kyseliny (výraz "super-kyselina" znamená kyseliny, které jsou silnější než 100% kyselina sírová, patří sem též některé shora uvedené kyseliny sírové a sulfenové). Zvláště lze použít kyselinu sírovou, chlor-sírovou, fluorsírovou a podobné, alkylmone- nebo alkyldisulfenové kyseliny, například metansulfenovou kyselinu, trifluormetansulfenovou kyselinu a podobné, arylmone-, arylid-, například aryltrisulfenové kyseliny, například p-toluensulfenovou kyselinu a podobné kyseliny; kyselinu chloristou, magickou kyselinu ( $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_3$ ), kyselinu vzorce  $\text{FSO}_3\text{H-AsF}_5$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H-SbF}_5$ ,  $\text{HF-BF}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SO}_3$  a podobné superkyseliny.

Jako příklady Lewisových kyselin lze uvést fluorid beritý. Jako komplexní sloučeniny Lewisových kyselin lze uvést komplexní soli fluoridu beritého s dialkylétery, jako je například dietyléter, di-n-propyléter, di-n-butyléter a podobné, komplexní soli fluoridu beritého s aminy, jako je například etylamin, n-propylamin, n-butylamin, trietanelamin a podobné, komplexní soli fluoridu beritého s estery karboxylových kyselin, jako je například mravenčan etylnatý, octan etylnatý a podobné, komplexní soli fluoridu beritého s alifatickými kyselinami, jako je například kyselina octová, propionová a podobné, a komplexní soli fluoridu beritého s nitrily, jako je například acetonitril, propionitril a podobné.

Jako organická rozpouštědla lze použít všechna rozpouštědla, která neovlivňují nepříznivě reakci. Zvláště zde lze uvést nitroalkany, jako je například nitrometan, nitroetan, nitropropan a podobné, organické karboxylové kyseliny, jako je kyselina mravenčí, octová, trifluoroctová, dichloroctová, propionová a podobné kyseliny, ketony, jako je například aceton, metyletylketon, metylisobutylketon a podobné ketony; étery, jako je například dietyléter, diisopropyléter, dioxan, tetrahydrofuran, etylenglykoldimetyletér, anisol a podobné; estery, jako je například etylformiát, dietylkarbonát, metylacetát, etylacetát, etylchloracetát, butylacetát a podobné; nitroly, jako je například acetonitril, butyronitril a podobné; a sulfolany, jako je například sulfolan a podobné.

Tato rozpouštědla lze používat samotná nebo ve směsi dvou nebo více rozpouštědel. Jako rozpouštědla se mohou také použít komplexní sloučeniny tvořené těmito rozpouštědly a Lewisovými kyselinami. Kyseliny nebo komplexní sloučeniny kyseliny se používá v množství 1 mol nebo více na mol sloučeniny obecného vzorce II nebo jejího derivátu na karboxylové skupině nebo její soli. Tento poměr se může měnit podle podmínek. Zvláště je výhodné používat 2 až 10 mol kyseliny nebo komplexní sloučeniny kyseliny na mol sloučeniny obecného

vzorci II. Jestliže se používá komplexní sloučenina kyseliny, lze ji použít jako takovou, jako rozpouštědlo nebo jako směs dvou nebo více komplexních sloučenin.

Ve shora uvedené reakci se používá 1 nebo více mol triazolu nebo tetrazolu jako reakční složky na mol sloučeniny obecného vzorce II jejího derivátu na karboxylové skupině nebo její soli. Zvláště výhodný je poměr 1,0 až 5,0 mol na 1 mol.

Tato reakce se provádí obvykle při teplotě 0 až 80 °C. Obvyklou reakční dobou je několik minut až několik desítek hodin. Jeli v reakční směsi přítomna voda, mohlo by docházet k nežádoucím vedlejším reakcím, jako je například laktonisace výchozí sloučeniny nebo produkt a štěpení beta-laktamového kruhu.

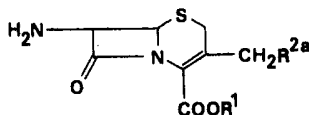
Z těchto důvodů se reakční systém udržuje s výhodou v bezvodém stavu. Splnění tohoto požadavku lze dosáhnout tak, že se k reakčnímu systému může přidat příslušné dehydratační činidlo, jako je například sloučenina fosforu (například oxid fosforečný, kyselina polyfosforečná, chlorid fosforečný, chlorid fosforitý, oxychlorid fosforečný a podobně), organické silylační činidlo (například N,O-bis(trimetylsilyl)acetamid, trimetylsilylacetamid, trimethylchlorosilan, dimetyldichlorosilan a podobně), chlorid organické kyseliny (například anhydrid acetylchlorid, p-toluensulfonylchlorid a podobně), anhydrid kyseliny (například anhydrid octové, kyseliny trifluoroctové a podobně), anorganické sušidlo (například bezvodý síran hořečnatý, bezvodý chlorid vápenatý, molekulární síto, karbid vápníku a podobně), nebo podobná činidla.

Jestliže se ve shora uvedené reakci jako výchozí sloučenina použije derivát karboxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce II, pak se může v některých případech získat, podle způsobu zpracování po reakci, odpovídající sloučenina obecného vzorce III, která má v poloze 4 cefemového kruhu volnou karboxylovou skupinu. Odpovídající sloučenina obecného vzorce III, který má v poloze 4 cefemového kruhu volnou karboxylovou skupinu, se může získat také odstraněním skupiny na karboxylové skupině běžným způsobem.

Jestliže se touto reakcí získá sloučenina obecného vzorce III, kde R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, pak lze tuto sloučeninu běžným způsobem esterifikovat nebo převést na sůl. Jestliže se vyrobí sloučenina obecného vzorce III, v němž R<sup>1</sup> znamená esterovou skupinu, lze tuto sloučeninu zpracovat běžným způsobem tak, že se připraví sloučenina obecného vzorce III, v němž R<sup>1</sup> znamená atom vodíku. Tuto sloučeninu lze pak dále převést na sůl nebo popřípadě na jiný ester. Jestliže se připraví sloučenina obecného vzorce III, v němž R<sup>1</sup> znamená solitvornou skupinu, lze ji běžným způsobem podrobit reakci, při níž se se soli vyrobí sloučenina obecného vzorce III, v němž R<sup>1</sup> znamená atom vodíku a popřípadě se dále může vyrobit sloučenina obecného vzorce III, v němž R<sup>1</sup> znamená esterovou skupinu.

Jestliže substituent na atomu uhlíku v kruhu tetrazolu nebo triazolu, který je reakční složkou ve shora uvedené reakci, je substituován aminoskupinou, pak se žádaná sloučenina vyrobí tak, že se nejdříve tato skupina chrání shora uvedenými chránicími skupinami. Pak se podrobí reakci. Po skončení reakce se chránicí skupina odstraní běžným způsobem.

Mezi sloučeninami získanými postupem podle vynálezu je 7-amino-3-substituovaný metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylová kyselina obecného vzorce IV



(IV)

kde

$R^1$  má význam uvedený dříve, a  $R^{2a}$  znamená 1,2,4-triazolyl nebo 2-(1,2,3,4-tetrazolylovou) skupinu, která může být substituována výše uvedenými substituenty, uvedené 1,2,4-triazolylové nebo 2-(1,2,3,4-tetrazolylové) skupiny jsou připojeny k exometylenové skupině v poloze 3 cefemového kruhu vazbou uhlík-dusík; novým meziproduktem pro cefalosporin.

Tento vynález je blíže osvětlen a doložen následujícími příklady, které jej však žádným způsobem neomezuji.

#### Příklad 1

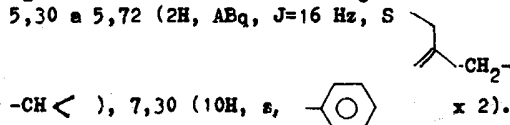
1. Ve 13 ml sulfolanu se suspenduje 2,72 g 7-ACA a 14,2 g komplexu dietyléteru a fluoridem boritým. K výsledné suspenzi se přidá 1,0 g 5-metyl-1,2,3,4-tetrazolu, načež se výsledná směs zpracovává 17 hodin při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se reakční směs vlije do 15 ml ledové vody. Přidáním 28% vodného (hmot. %) amoniaku za chlazení ledem se upraví pH směsi na 3,5. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí 5 ml vody, acetonem a vysuší. Získá se 1,76 g směsi 7-amino-3-(2-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny a 7-amino-3-(1-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny ve formě krystalů.

2. V 18 ml metanolu se suspenduje 1,76 g shora vyrobených krystalů (v odst. 1) a k suspenzi se přidá 1,13 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové. Vytvoří se roztok, ke kterému se pomalu přidá 4,6 g difenyldiazometanu. Výsledná směs se zpracovává 15 minut při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestiluje. Takto získaný zbytek se rozpustí ve směsi 30 ml etylacetátu a 30 ml vody. pH výsledného roztoku se upraví hydrogenuhličitánem sodným na hodnotu 8. Organická vrstva se pak oddělí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Takto získaný odparek se vyčistí chromatografií na sloupci (Wako silikagel C-200, eluce směsí benzen-ethylacetát 4:1 obj/obj.). Získá se 0,79 g difenylmetylésteru 7-amino-3-(2-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, t. t. 157 až 160 °C (rozkl.) a 0,14 g difenylmetylésteru 7-amino-3-(1-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, t. t. 92 °C (rozkl.).

Difenylmetyléster 7-amino-3-(2-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny:

IR spektrum (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$ ): 1 770, 1 720.

NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 1,75 (2H, široký s,  $\text{NH}_2$ ), 2,48 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3,20 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4,70 (1H, d,  $J=5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4,87 (1H, d,  $J=5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5,30 a 5,72 (2H, ABq,  $J=16$  Hz, S), 6,92 (1H, s,



Difenylmetyléster 7-amino-3-(1-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny:

IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{C=O}}$  1 770, 1 725

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1,80 (2H, s,  $-\text{NH}_2$ ), 2,15 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3,30 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4,70 (1H, d,  $J=5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4,85 (1H, d,  $J=5$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5,00, 5,38 (2H, ABq,  $J=16$  Hz, S), 6,90 (1H, s,  $-\text{CH}<$  ), 7,30 (10H, s,  x 2).

3. Ve směsi 0,5 ml anisolu a 5 ml kyseliny trifluoroctové se rozpustí 0,462 g difenylmetylesteru 7-amino-3-(2-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny. Výsledný roztok se nechá 1 hodinu reagovat při teplotě místnosti. Po ukončení se rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestiluje. Ke zbytku se přidá 10 ml vody a 10 ml etylacetátu. pH roztoku se upraví 28% vodným amoniakem (hmotnostní %) na hodnotu 8, přičemž se roztok chladí ledem. Vodná vrstva se oddělí a pH se za chlazení ledem upraví 2N kyselinou chlorovodíkovou na 3,5. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí se nejdříve 5 ml vody, potom 5 ml acetonu a vysuší se. Získá se 0,26 g 7-amino-3-(2-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, t. t. 178 °C (rozl.).

IR spektrum (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ): 1 790, 1 610, 1 530.

NMR ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ , ppm): 2,70 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3,73 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5,40 (2H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5,80, 6,12 (2H, ABq,  $J=16$  Hz, S ).

Stejným způsobem jak je uvedeno shora se z 0,462 g difenylmetylesteru 7-amino-3-(1-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny vyrobí 0,25 g 7-amino-3-(1-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, t. t. 195 °C (rozl.).

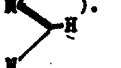
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1 795, 1 615, 1 530.

NMR ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ , ppm): 2,95 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3,90 (2H, široký s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5,45 (2H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$  a  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5,57 a 5,92 (2H, ABq,  $J=16$  Hz, S ).

#### Příklad 2

V 19 ml trifluoroctové kyseliny se rozpustí 2,72 g 7-ACA a 7,1 g komplexu diethyléru a fluoridem boritým. K výslednému roztoku se přidá 0,75 g 1,2,4-triazolu. Výsledná směs se nechá reagovat za teploty místnosti 7 hodin. Po ukončení reakce se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. K výslednému odparu se přidá 15 ml vody a pH roztoku se upraví na 3,5 přidáním 28% (hmot. %) vodného amoniaku za chlazení ledem. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí 5 ml vody, potom 5 ml acetonu a pak se vysuší. Získá se 2,5 g 7-amino-3-(1-(1,2,4-triazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, t. t. 149 °C (rozl.).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1 790, 1 610, 1 530.

NMR spektrum ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ , ppm): 4,00 (2H, široký s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5,47 (4H, široký s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 8,10 (1H, s, N )  $-\text{CH}_2-$ , 9,80 (1H, s, N ).

#### Příklad 3

Jestliže se následující tetrazoly upravují stejným způsobem jako v příkladu 1 odst. 1 nebo v příkladu 2, pak se získají produkty, které jsou uvedeny v tabulce 1. Z těchto produktů se pak esterifikací a deesterifikací stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1 odst. 2 a 3 získají estery a karboxylové kyseliny, které jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 1

Výchozí  
sloučenina

7-ACA



Reakční podmínky

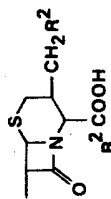
(g)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$   
(g)

Reakční  
rozpuštědlo  
(ml)

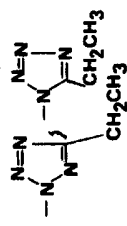
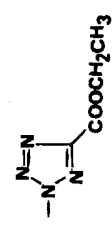
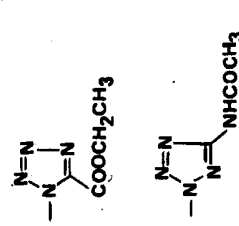
Reakční  
teplota  
(°C)

Výtěžek  
(g)

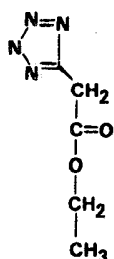
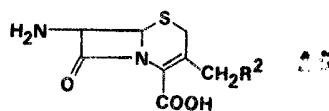
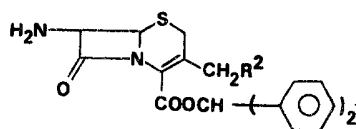
Surový produkt



|      |                                         |      |     |                                |                |   |      |  |
|------|-----------------------------------------|------|-----|--------------------------------|----------------|---|------|--|
| 2,72 | $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ | 1,72 | 7,1 | $\text{CF}_3\text{COOH}$<br>19 | tepl.<br>míst. | 7 | 0,8  |  |
| 2,72 | $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ | 1,72 | 7,1 | $\text{CF}_3\text{COOH}$<br>19 | tepl.<br>míst. | 7 | 0,85 |  |
| 2,72 | -H                                      | 0,77 | 7,1 | sulfolan                       | tepl.<br>míst. | 7 | 1,4* |  |
| 2,72 | -Br                                     | 1,65 | 7,1 | $\text{CF}_3\text{COOH}$<br>19 | tepl.<br>míst. | 7 | 2,2* |  |
| 2,72 | $-\text{SCH}_3$                         | 1,3  | 7,1 | $\text{CF}_3\text{COOH}$<br>19 | tepl.<br>míst. | 7 | 2,0* |  |
| 2,72 | $-\text{NH}_2$                          | 0,94 | 7,1 | $\text{CF}_3\text{COOH}$<br>19 | tepl.<br>míst. | 7 | 1,3  |  |

| Východí<br>sloučenina | Reakční podmínky                    |                                           |                                 |                            |                        |                | Surový produkt    |                                                                                   |
|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|------------------------|----------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                       | (g)                                 | BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O<br>(g) | Reakční<br>rozpouštědlo<br>(ml) | Reakční<br>teplota<br>(°C) | Reakční<br>dobu<br>(h) | Výtěžek<br>(g) |                   |                                                                                   |
| 7-ACA                 |                                     |                                           |                                 |                            |                        |                |                   |                                                                                   |
| 2,72                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 1,08                                      | 14,2                            | sulfolan                   | 50                     | 7              | 1,36 <sup>+</sup> |  |
| 2,72                  | -COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 1,56                                      | 14,2                            | sulfolan<br>13             | 50                     | 7              | 2,86 <sup>+</sup> |  |
| 2,72                  | -NHCOCH <sub>3</sub>                | 1,4                                       | 7,1                             | CF <sub>3</sub> COOH<br>19 | tepl.<br>míst.         | 7              | 1,0               |  |

Poznámka: <sup>+</sup>Tyto produkty byly získány jako směs 1-substituovaného a 2-substituovaného produktu. Surové produkty byly zpracovány stejným způsobem jako v příkladu 1-(2), izolují se estery 1-substituovaných, popřípadě 2-substituovaných produktů. Vlastnosti těchto sloučenin jsou uvedeny v tabulce 2.

-R<sup>2</sup>

teplota tání: 107 až 110 °C (rozkl.)

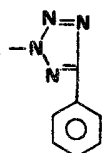
IR spektrum (KBr, cm<sup>-1</sup>, ν<sub>C=O</sub>):

1 770, 1 725

NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, ppm):

1,20 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,88 (2H, široký s, NH<sub>2</sub>), 3,14 (2H, s, C<sub>2</sub>-H) 3,85 (2H, s, CH<sub>2</sub>COO), 4,10 (2H, kvartet, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,55 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 4,75 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>7</sub>-H) 5,27 a 5,68 (2H, AB kvartet, J=16 Hz, S-CH<sub>2</sub>-),

6,90 (1H, s, -CH<), 7,23 (10H, 2 x fenylová skupina)



t.t.: 73 až 75 °C (rozkl.)

IR: 1 770, 1 725

NMR: 1,80 (2H, široký s, -NH<sub>2</sub>), 3,22 (2H, s, C<sub>2</sub>-H) 4,65 (1H, s, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H) 4,85 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>7</sub>-H) 5,35 a 5,80 (2H, AB kvartet, J=16 Hz, S-CH<sub>2</sub>-), 6,90 (1H, s, -CH<), 7,23 (15 Hz, s, 3x fenylová skupina)

t.t.: 79 až 83 °C (rozkl.)

IR: 1 770, 1 720

NMR: 1,85 (2H, s, -NH<sub>2</sub>), 3,12 (2H, singlet, C<sub>2</sub>-H), 4,60 (1H, dublet, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 4,80 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5,37 a 5,80 (2H, AB kvartet, J=16 Hz, S-CH<sub>2</sub>-), 6,97 (1H, s, -CH<), 7,30 (10H, s, 2x fenylová skupina), 8,43 (1H, s, N=CH)

8,43 (1H, s, N=CH)

teplota tání: 177 °C (rozkl.)

IR spektrum (KBr, cm<sup>-1</sup>, ν<sub>C=O</sub>):

1 795, 1 735, 1 610, 1 535

NMR spektrum (CF<sub>3</sub>COOD, ppm): 1,35 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,67 (2H, široký s, C<sub>2</sub>-H), 4,20 (2H, s, CH<sub>2</sub>COO), 4,35 (2H, kvartet, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,40 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 5,96 (2H, široký s, S-CH<sub>2</sub>-),

t.t.: 171 °C (rozkl.)

IR: 1 790, 1 610, 1 530

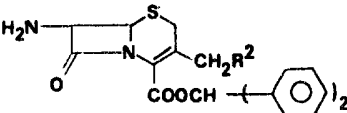
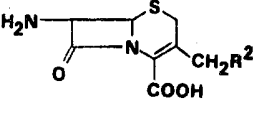
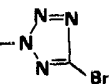
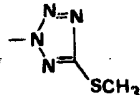
NMR: 3,75 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 5,38 (2H, s, C<sub>6</sub>-H), C<sub>7</sub>-H), 6,02 (2H, široký s, S-CH<sub>2</sub>-),

7,40 až 7,65 (3H, m, fenylové protony v poloze meta a para) 7,85 až 8,10 (2H, m, fenylové protony v poloze orto)

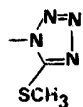
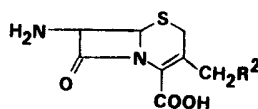
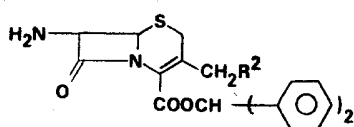
t.t.: 220 °C (rozkl.)

IR: 1 800, 1 610, 1 530.

NMR: 3,70 (2H, široký s, C<sub>2</sub>-H), 5,40 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 6,03 (2H, široký s, S-CH<sub>2</sub>-), 8,60 (1H, s, N=CH)

| R <sup>2</sup>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>t.t.: 75 až 77 °C (rozk.).<br/> IR: 1 770, 1 720<br/> NMR: 1,87 (2H, s, -NH<sub>2</sub>), 3,24 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4,68 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 4,87 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5,30 (2H, AB kvartet, J=16 Hz, 5,77 S-CH<sub>2</sub>-), 6,92 (1H, s, -CH&lt;), 7,27 (10H, s, 2x fenylová skupina)</p>                                          | <p>t.t.: 165 °C (rozk.).<br/> IR: 1 790, 1 610, 1 530<br/> 3,60 (2H, široký s, C<sub>2</sub>-H), 5,40 (2H, s, C<sub>6</sub>-H a C<sub>7</sub>-H) 5,94 (2H, široký s, S-CH<sub>2</sub>-),</p>                         |
|    | <p>t.t.: 96 až 98 °C (rozk.).<br/> IR: 1 770, 1 720.<br/> NMR: 1,85 (2H, s, -NH<sub>2</sub>), 3,20 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4,75 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 4,88 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5,03 a 5,67 (2H, AB kvartet, J=16 Hz) S-CH<sub>2</sub>-), 6,98 (1H, s, -CH&lt;), 7,30 (10H, s, 2x fenylová skupina)</p>                                       |                                                                                                                                                                                                                      |
|  | <p>t.t.: 64 až 68 °C (rozk.).<br/> IR: 1 770, 1 720.<br/> NMR: 1,95 (2H, široký s, -NH<sub>2</sub>), 2,58 (3H, s, -SCH<sub>3</sub>), 3,18 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4,60 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 4,80 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5,25, 5,72 (2H, AB kvartet, J=16 Hz, S-CH<sub>2</sub>-), 6,90 (1H, s, -CH&lt;), 7,25 (10H, s, 2x fenylová skupina)</p> | <p>t.t.: 195 °C (rozk.).<br/> IR: 1 790, 1 610, 1 530.<br/> NMR: 2,68 (3H, s, -SCH<sub>3</sub>), 3,62 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 5,28 (2H, s, C<sub>6</sub>-H), C<sub>7</sub>-H), 5,80 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>-)</p> |



R<sup>2</sup>

T: T.: 158 až 162 (rozkl.)

IR: 1 760, 1 710.

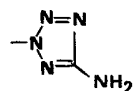
NMR: 1,75 (2H, široký s, -NH<sub>2</sub>), 2,58 (3H, s, -SCH<sub>3</sub>), 3,10 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4,60 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 4,80 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 4,97, 5,47 (2H, AB kvartet, J=16 Hz, S-CH<sub>2</sub>-),

6,93 (1H, s, -CH<), 7,25 (10H, s, 2x fenylová skupina)

t.t.: 174 (rozkl.)

IR: 1 795, 1 610, 1 530.

NMR: 2,87 (3H, s, -SCH<sub>3</sub>), 3,63 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 5,35 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 5,60 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>-),

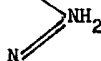


t.t.: 115 °C (rozkl.)

IR: 1 770, 1 720,

NMR: 3,10 (2H, široký s, -NH<sub>2</sub>), 3,43 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4,85 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,05 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5,30 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>-), 6,06 (2H, široký s, S-CH<sub>2</sub>-),

6,90 (1H, s, -CH<),

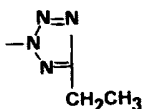


7,35 (10H, s, 2x fenylová skupina)

t.t.: 195 °C (rozkl.)

IR: 1 795, 1 615, 1 530.

NMR: 3,75 (2H, široký s, C<sub>2</sub>-H), 5,35 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 5,80 (2H, široký s, S-CH<sub>2</sub>-),



t.t.: 142 až 143 °C (rozkl.)

IR: 1 775, 1 725.

NMR: 1,32 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,75 (2H, široký s, -NH<sub>2</sub>), 2,85 (2H, kvartet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,17 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4,67 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,27, 5,70 (2H, AB kvartet, J=16 Hz, S-CH<sub>2</sub>-),

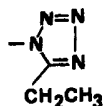
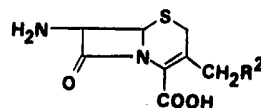
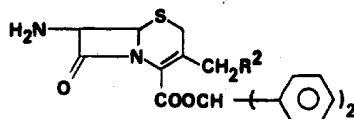
6,93 (1H, s, -CH<), 7,30 (10H, s, 2x fenylová skupina)

t.t.: 198 až 202 °C (rozkl.)

IR: 1 795, 1 615, 1 530.

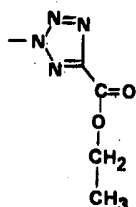
NMR: 1,48 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,10 (2H, kvartet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,75 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 5,40 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 5,85, 6,10 (2H, AB kvartet, S-CH<sub>2</sub>-),



R<sup>2</sup>

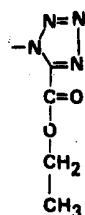
t.t.: 82 až 83 °C (rozkl.)  
 IR: 1 770, 1 720.  
 NMR: 1,20 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 1,90 (2H, široký s, -NH<sub>2</sub>),  
 2,50 (2H, kvartet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 3,25 (2H, s, C<sub>2</sub>-H), 4,70 (1H,  
 d, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 4,90 (1H, d,  
 J=5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5,02, 5,40 (2H,  
 AB kvartet, J=16 Hz,  
 S-CH<sub>2</sub>-), 6,90 (1H, s, -CH<),  
 7,28 (10H, s, 2x fenylová  
 skupina)

t.t.: 195 až 197 °C (rozkl.)  
 IR: 1 795, 1 610, 1 530.  
 NMR: 1,57 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,30 (2H,  
 kvartet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,83 (2H, s, C<sub>2</sub>-H),  
 5,40 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 5,53, 5,92  
 (2H, AB kvartet, J=16 Hz, S-CH<sub>2</sub>-)  
 6,90 (1H, s, -CH<),  
 7,28 (10H, s, 2x fenylová  
 skupina)



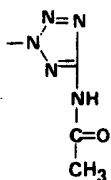
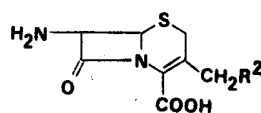
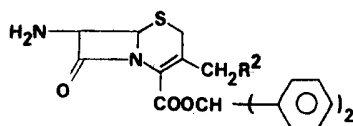
t.t.: 165 až 167 °C (rozkl.)  
 IR: 1 775, 1 735, 1 710.  
 NMR: 1,38 (3H, triplet,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,72 (2H, s, -NH<sub>2</sub>),  
 3,25 (2H, široký s, C<sub>2</sub>-H),  
 4,32 (2H, kvartet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 4,70 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H),  
 4,82 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>7</sub>-H),  
 5,40, 5,90 (2H, AB kvartet,  
 J=16 Hz, S-CH<sub>2</sub>-), 6,90  
 (1H, s, -CH<), 7,30  
 (10H, s, 2x fenylová skupina)

t.t.: 158 °C (rozkl.)  
 IR: 1 800, 1 735, 1 610, 1 530.  
 NMR: 1,50 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,55, 3,90  
 (2H, AB kvartet, J=16 Hz, C<sub>2</sub>-H), 4,60  
 (2H, kvartet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,40 (2H, s,  
 C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H), 6,05 (2H, široký s, S-CH<sub>2</sub>-),  
 6,90 (1H, s, -CH<),  
 7,28 (10H, s, 2x fenylová  
 skupina)



t.t.: 140 až 142 °C (rozkl.)  
 IR: 1 770, 1 735, 1 720.  
 NMR: 1,42 (3H, triplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 1,80 (2H, s, -NH<sub>2</sub>), 3,20 (2H, s,  
 C<sub>2</sub>-H), 4,45 (2H, kvartet,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,70 (1H, d, J=5 Hz,  
 C<sub>6</sub>-H), 4,85 (1H, d, J=5 Hz,  
 C<sub>7</sub>-H), 5,90 (2H, AB kvartet,  
 J=16 Hz, S-CH<sub>2</sub>-), 6,90 (1H,  
 s, -CH<), 7,30 (10H, s,  
 2x fenylová skupina)

t.t.: 142 °C (rozkl.)  
 IR: 1 800, 1 740, 1 610, 1 530.  
 NMR: 1,50 (3H, triplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,70  
 (2H, široký s, C<sub>2</sub>-H), 4,55 (2H, kvartet,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,40 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H),  
 6,02 (2H, široký s, S-CH<sub>2</sub>-),  
 6,90 (1H, s, -CH<),  
 7,28 (10H, s, 2x fenylová  
 skupina)

R<sup>2</sup>

t.t.: 106 až 108 °C (rozkl.)

IR: 1 770, 1 720, 1 700.

NMR: 1,95 (2H, široký s, -NH<sub>2</sub>),  
2,20 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>), 3,20  
(2H, široký s, C<sub>2</sub>-H), 4,67 (1H,  
d, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,32, 5,68 (2H,  
AB kvartet, J=16 Hz, S-CH<sub>2</sub>-),

6,90 (1H, s, -CH<), 7,25  
(10H, s, 2x fenylová skupina),  
9,75 (1H, široký s, >NH)

t.t.: 179 °C (rozkl.)

IR: 1 790, 1 690, 1 610, 1 530.

NMR: 2,42 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3,70 (2H, s,  
C<sub>2</sub>-H), 5,40 (2H, s, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H),  
5,95 (2H, široký s, S-CH<sub>2</sub>-)



t.t.: 147 až 150 °C (rozkl.)

IR: 1 770, 1 720.

NMR: +3,30 (2H, široký s, -NH<sub>2</sub>),  
3,47 (2H, široký s, C<sub>2</sub>-H), 4,87  
(1H, d, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,04 (1H,  
d, J=5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5,35 (2H, širo-  
ký s, S-CH<sub>2</sub>-), 6,91 (1H, s,

>CH-), 7,34 (10H, s, 2x feny-  
lová skupina), 9,22 (1H, s,



Poznámka: + měřeno v DMSO-d<sub>6</sub> jako rozpouštědlo.

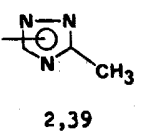
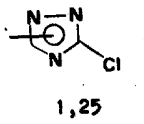
## Příklad 4

Jestliže se následující triazoly zpracují stejným způsobem, jak je uvedeno v příkladu 1 odst. 1 nebo v příkladu 2, získají se sloučeniny, které jsou uvedeny v tabulce 3. Karboxylové kyseliny se esterifikují stejným způsobem jako v příkladu 1 odst. 2. Získají se sloučeniny, které jsou uvedeny v tabulce 4 (jako výchozí materiál bylo použito 2,72 g 7-AGA).

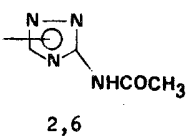
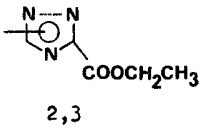
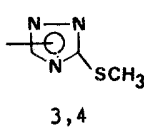
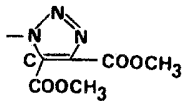
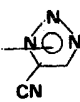
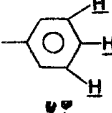
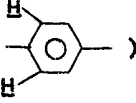
(Poznámka: Poloha vazby 1,2,4-triazolylové skupiny není specifikována, protože 1,2,4-triazolylová skupina je na exometylenovou skupinu v poloze 3 cefemového kruhu nepojena vazbou uhlík-dusík, ale nebylo potvrzeno, který z atomů dusíku 1,2,4-triazolylové skupiny, je na exometylenovou skupinu v poloze 3 cefemového kruhu napojen. Navíc, poloha substituentu 1,2,4-triazolylové skupiny je specifikována odkazem na polohu substituentu v použité výchozí sloučenině.

Totéž platí v tomto popise, kdy není potvrzeno, který atom dusíku 1,2,4-triazolylové skupiny je nepojen na exometylenovou skupinu v poloze 3 cefemového kruhu. Například podle nomenklatury sloučeniny, ve kterých je 3-metyl-1,2,4-triazolyl, 3-metyltio-1,2,4-triazolyl, 3-acetamido-1,2,4-triazolyl, 3-chlor-1,2,4-triazolyl, 3-etoxykarbonyl-1,2,4-triazolyl nebo podobná skupina připojena na exometylenovou skupinu v poloze 3 cefemového kruhu, jsou pojmenovány "-- 3-/ (3-metyl-1,2,4-triazolyl)metyl/ --", "-- 3-/ (3-metyltio-1,2,4-triazolyl)metyl/ --", "-- 3-/ (3-metyltio-1,2,4-triazolyl)metyl/ --", "-- 3-/ (3-acetamido-1,2,4-triazolyl)metyl/ --", "-- 3-/ (3-chlor-1,2,4-triazolyl)metyl/ --", resp. "-- 3-/ (3-etoxykarbonyl-1,2,4-triazolyl)metyl/ --". Nomenklatura 1,2,3-triazolylovou skupinou substituovaných sloučenin je stejná jako je uvedeno shora pro 1,2,4-triazolylovou skupinou substituované sloučeniny.

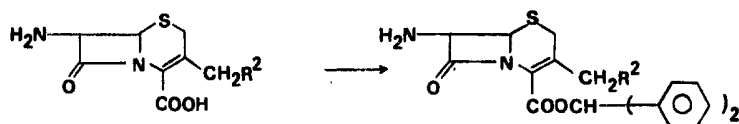
Tabulka 3

| Výchozí triazol (g)           | Sloučenina (g)<br>R <sup>2</sup>                                                            | Teplota tání (°C) | IR(KBr) cm <sup>-1</sup><br>ν <sub>C=O</sub> | NMR (*CF <sub>3</sub> COOD, ppm)<br>**CF <sub>3</sub> COOD + D <sub>2</sub> O, ppm)                                                                                                                  |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3-metyl-1,2,4-triazol<br>0,91 | <br>2,39 | 195<br>(rozkl.)   | 1 790,<br>1 610,<br>1 530                    | **2,60 (3H, s, -CH <sub>3</sub> ), 3,93 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 5,30 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5,10, 5,75 (2H, AB kvartet, J=16 Hz, S-CH <sub>2</sub> -), 9,45 (1H, s, N-H) |
| 3-chlor-1,2,4-triazol<br>1,14 | <br>1,25 | 191<br>(rozkl.)   | 1790,<br>1 610,<br>1 530                     | *3,75 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 5,40 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5,47, 5,80 (2H, AB kvartet, J=16 Hz, S-CH <sub>2</sub> -), 8,50 (1H, s, N-H)                                   |

## Pokračování tabulky č. 3

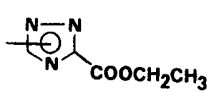
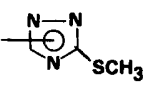
| Výchozí<br>triazol<br>(g)                                   | Sloučenina<br>(g)<br>R <sup>2</sup>                                                                       | Teplota<br>tání<br>(°C)   | IR(KBr)<br>cm <sup>-1</sup><br>C=O          | NMR (+CF <sub>3</sub> COOD, ppm)<br>++CF <sub>3</sub> COOD + D <sub>2</sub> O, ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3-acetamido-<br>-1,2,4-tris-<br>zol<br>2,52                 | <br>2,6                  | 150 až<br>155<br>(rozkl.) | 1 795,<br>1 680,<br>1 610,<br>1 540         | +2,43 (3H, s, -CH <sub>3</sub> ), 3,19 (2H, s,<br>C <sub>2</sub> -H), 5,35 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H),<br>5,30 až 5,95 (2H, m, S-CH <sub>2</sub> -), 9,45<br>(1H, s, N=CH-)<br>                                                                                                                                                                        |
| 3-etoxy-<br>karbonyl-<br>-1,2,4-<br>-triazol<br>1,55        | <br>2,3                  | 176<br>(rozkl.)           | 1 795,<br>1 720,<br>1 610,<br>1 530         | ++1,50 (3H, t, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,72 (2H,<br>široký s, C <sub>2</sub> -H), 4,65 (2H, kvartet,<br>-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5,35 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H),<br>5,95 (2H, široký s, S-CH <sub>2</sub> -), 8,65<br>(1H, s, N=CH-)<br>                                                                                       |
| 3-metyl-<br>tio-1,2,4-<br>-triazol<br>1,3                   | <br>3,4                  | 147<br>(rozkl.)           | 1 770,<br>1 605,<br>1 530                   | +2,75 (3H, s, -SCH <sub>3</sub> ), 4,00 (2H, s,<br>C <sub>2</sub> -H), 5,40 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H),<br>5,23, 5,85 (2H, AB kvartet, J=16 Hz,<br>S-CH <sub>2</sub> -), 9,55 (1H, s, N=CH-)<br>                                                                                                                                                         |
| 4,5-dime-<br>toxy-karbo-<br>nyl-1,2,3 -<br>-triazol<br>1,94 | <br>COOCH <sub>3</sub> | 161<br>(rozkl.)           | 1 795,<br>1 725,<br>1 610,<br>1 530         | +3,55 (2H, široký s, C <sub>2</sub> -H), 4,10<br>(6H, s, -CH <sub>2</sub> x 2), 5,35 (2H, s,<br>S-CH <sub>2</sub> -), 5,90 (2H, s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H)<br>                                                                                                                                                                                              |
| 4-kyano-5-<br>-fenyl-<br>-1,2,3-<br>-triazol<br>1,9         | <br>CN                 | 204<br>(rozkl.)           | 2 220,<br>(CN)<br>1 790,<br>1 610,<br>1 530 | +3,75 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 5,35 (2H, s,<br>C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5,85 (2H, široký s,<br>S-CH <sub>2</sub> -), 7,40 až 7,70 (3H, m,<br><br><br>(H), 7,80 až 8,10 (2H, m,<br> |

Tabulka 4



| $-R^2$ | Teplota<br>tání<br>(°C) | IR(KBr)<br>$\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$ | NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|-------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | 61 až 65<br>(rozkl.)    | 1 775,<br>1 720                                  | 2,00 (2H, s, $-\text{NH}_2$ ), 3,43 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4,70 (1H, d, $J=5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4,88 (1H, d, $J=5$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5,00 (2H, s, $\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 6,95 (1H, s, $-\text{CH} <$ ), 7,30 (10H, s, $-\text{C}_6\text{H}_4-$ x2), 7,85 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}-$ ), 8,07 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}-$ )                        |
|        | 79 až 82<br>(rozkl.)    | 1 770,<br>1 720                                  | 1,82 (2H, široký s, $-\text{NH}_2$ ), 3,10 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4,55 (1H, d, $J=5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4,72 (1H, d, $J=5$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$ ), 4,70, 5,33 (2H, ABq, $J=16$ Hz, $\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 6,93 (1H, široký s, $-\text{CH} <$ ), 7,30 (10H, s, $-\text{C}_6\text{H}_4-$ x2), 7,70 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}-$ )                             |
|        | 96 až 101<br>(rozkl.)   | 1 770,<br>1 720                                  | 2,33 (2H, široký s, $-\text{NH}_2$ ), 2,78 (3,21 (2H, AB kvartet, $J=18$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4,71 (1H, d, $J=5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4,90 (1H, d, $J=5$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5,32, 5,92 (2H, AB kvartet, $J=16$ Hz, $\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 6,86 (2H, s, $-\text{CH} <$ x2), 7,20 (20H, s, $-\text{C}_6\text{H}_4-$ x4), 8,11 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}-$ ) |
|        | 90<br>(rozkl.)          | 1 770,<br>1 720                                  | 2,32 (3H, s, $-\text{CH}_3$ ), 3,42 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4,70 (1H, d, $J=5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4,85 (1H, d, $J=5$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$ ), 4,90 (2H, s, $\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 6,90 (1H, s, $-\text{CH} <$ ), 7,30 (10H, s, $-\text{C}_6\text{H}_4-$ x2), 7,85 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}-$ )                                                              |

Pokrečování tabulky č. 4

| $-R^2$                                                                            | Teplota<br>tání<br>(°C) | IR(KBr)<br>cm <sup>-1</sup> : C=O | NMR (CDCl <sub>3</sub> ) ppm:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 167 až<br>168           | 1 770,<br>1 720                   | 1,35 (3H, t, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,97, 3,30 (2H, ABq, J=18 Hz, C <sub>2</sub> -H), 4,30 (2H, q, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,60 (1H, d, J=5 Hz, C <sub>6</sub> -H), 4,80 (1H, d, J=5 Hz, C <sub>7</sub> -H), 5,30, 5,80 (2H, ABq, J=16 Hz, S-CH <sub>2</sub> -), 6,93 (1H, s, >CH-), 7,30 (10H, s, -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - x2), 7,88 (1H, s, N-H) |
|  | 80 až<br>84<br>(rozkl.) | 1 770,<br>1 720                   | 1,90 (2H, široký s, -NH <sub>2</sub> ), 2,50 (3H, s, -SCH <sub>3</sub> ), 3,40 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 4,65 (1H, d, J=5 Hz, C <sub>6</sub> -H), 4,80 (1H, d, J=5 Hz, C <sub>2</sub> -H), 4,85 (2H, s, S-CH <sub>2</sub> -), 6,95 (1H, s, >CH-), 7,27 (10H, s, -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - x2), 7,90 (1H, s, N-H)                                                           |

\*Poznámka: Tato sloučenina byla získána z výchozího 4-karboxy-1,2,3-triazolu stejným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(1) a (2).

## Příklad 5

Reakce se provádí stejným způsobem jako v příkladu 1 za podmínek uvedených v tabulce 5. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5

| Východí<br>sloučenina | 5-metyl-<br>tetrazol<br>(g) | kyselina nebo<br>komplex kyseliny<br>(g)    | Reakční podmínky                 |                            | Reakční<br>dobu<br>(h) | Surový produkt<br>(g) | Esterifikace surového produktu +5 |                    |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------|
|                       |                             |                                             | Reakční<br>rozpouštědlo<br>(ml)  | Reakční<br>teplota<br>(°C) |                        |                       | ester (a)+1<br>(g)                | ester (b)+2<br>(g) |
| 2,72                  | 1,0                         | BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O<br>7,1    | sulfolan<br>13                   | 50                         | 4                      | 1,9 +3                | 0,3/0,7                           |                    |
| 2,72                  | 1,0                         | BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O<br>14,2   | etylacetát<br>27                 | tepl.<br>míst.             | 20                     | 2,1 +3                | 0,95/0,15                         |                    |
| 2,72                  | 1,0                         | BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O<br>14,2   | nitrometan<br>27                 | tepl.<br>míst.             | 20                     | 1,5 +3                | 0,63/0,1                          |                    |
| 2,72                  | 0,92                        | BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O<br>7,1    | kyselina<br>trifluoroctová<br>19 | tepl.<br>míst.             | 7                      | 1,5 +3                | 0,71/0,05                         |                    |
| 2,72                  | 1,0                         | konc. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub><br>2,5 | kyselina<br>octová<br>27         | 60                         | 4                      | 0,4 +3                | 0,1/0,03                          |                    |
| 2,72                  | 1,26                        | BF <sub>3</sub><br>3,39                     | etylchlor-<br>acetát<br>15       | tepl.<br>míst.             | 16                     | 1,44 +4               | -                                 |                    |
| 2,72                  | 2,52                        | BF <sub>3</sub><br>6,78                     | etylchlor-<br>acetát<br>30       | tepl.<br>míst.             | 16                     | 1,28 +4               | -                                 |                    |

Poznámka: +1 (a): 7-amino-3-[2-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl]- $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylová kyselina  
+2 (b): 7-amino-3-[1-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl]- $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylová kyselina  
+3 Surový produkt byl směsí (a) a (b).

+4 Surový produkt byl složen pouze z látky (a).

+5 Surový produkt byl získán reakcí a dále zpracován stejným způsobem jako v příkladu 1-(2). Získá se benzhydrylester.  
sloučenin (a) a (b).



# Příklad 6

Provádí se stejná reakce jako v příkladu 2 za podmínek uvedených v tabulce 6, získané výsledky jsou rovněž shrnuty v tabulce 6.

## Tabulka 6

| Východí<br>sloučenina    |                                          | Reakční podmínky                               |                                              |                        |                                                                                            | Produkt        |                 |
|--------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|
| 1,2,4-<br>triazol<br>(g) | kyselina nebo<br>komplex kyseliny<br>(g) | reakční<br>rozpouš-<br>tadlo<br>(ml)           | reakční<br>teplota<br>(°C)                   | reakční<br>dobu<br>(h) | Název sloučeniny                                                                           | Výtěžek<br>(g) | T.t. (°C)       |
| 2,72                     | 0,75                                     | $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$<br>7,1 | $(\text{CH}_3)_2\text{CN}$<br>20             | 7                      | 7-amino-3-/1-(1,2,4-<br>triazolyl)metyl)-<br>$\Delta^3$ -cefem-4-karbo-<br>xylová kyselina | 2,02           | 149<br>(rozkl.) |
| 2,72                     | 0,75                                     | $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$<br>7,1 | $\text{CHCl}_2\text{COOH}$<br>8              | 7                      | 7-amino-3-/1-(1,2,4-<br>triazolyl)metyl)-<br>$\Delta^3$ -cefem-4-karbo-<br>xylová kyselina | 2,0            | 149<br>(rozkl.) |
| 2,72                     | 0,75                                     | konc. $\text{H}_2\text{SO}_4$<br>5             | $\text{CHCl}_2\text{COOH}$<br>8 <sup>2</sup> | 7                      | 7-amino-3-/1-(1,2,4-<br>triazolyl)metyl)-<br>$\Delta^3$ -cefem-4-karbo-<br>xylová kyselina | 0,34           | 149<br>(rozkl.) |
| 2,72                     | 0,75                                     | $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$<br>9,6        | $\text{CF}_3\text{COOH}$<br>19               | 7                      | 7-amino-3-/1-(1,2,4-<br>triazolyl)metyl)-<br>$\Delta^3$ -cefem-4-karbo-<br>xylová kyselina | 1,31           | 149<br>(rozkl.) |
| 2,72                     | 0,75                                     | $\text{FSO}_2\text{H}$<br>8                    | $\text{CH}_3\text{COOH}$<br>25               | 7                      | 7-amino-3-/1-(1,2,4-<br>triazolyl)metyl)-<br>$\Delta^3$ -cefem-4-karbo-<br>xylová kyselina | 1,21           | 149<br>(rozkl.) |

| Východí<br>sloučenina    | Reakční podmínky                         |                                         |                                |                        | Produkt                                                                                |                |                 |
|--------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|
| 1,2,4-<br>triazol<br>(g) | kyselina nebo<br>komplex kyseliny<br>(g) | reakční<br>rozpouš-<br>tadlo<br>(ml)    | reakční<br>teplota<br>(°C)     | reakční<br>doba<br>(h) | Mázev sloučeniny                                                                       | Výtěžek<br>(g) | T.t. (°C)       |
| 2,72                     | 0,75                                     | $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$<br>12  | $\text{CH}_3\text{COOH}$<br>25 | 24                     | 7-amino-3-/1-(1,2,4-triazolyl)-<br>metyl/- $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylová<br>kyselina | 1,05           | 149<br>(rozkl.) |
| +2,88                    | 0,76                                     | $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$<br>7,1 | $\text{CF}_3\text{COOH}$<br>23 | 7                      | 7-amino-3-/1-(1,2,4-triazolyl)-<br>metyl/- $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylová<br>kyselina | 1,77           | 149<br>(rozkl.) |

Poznámka: \* Jako východí látka byla použita 7-amino-3-acetoxymetyl-  $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylová kyseliny-1-oxid.

## Příklad 7

Jestliže se opakuje stejná reakce a stejné zpracování jako v příkladu 1 s tím, že se 7-ACA nahradí výchozími sloučeninami uvedenými v tabulce 7, získají se produkty rovněž uvedené v tabulce 7.

Tabulka 7

| Výchozí sloučenina                                                                 | Produkt                                                                                             | T.t.<br>(°C)             | IR (KBr)<br>cm <sup>-1</sup> , $\nu_{C=O}$ |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|
| p-nitrobenzylester 7-amino-<br>-3-acetoxymetyl-3-cefem-<br>-4-karboxylové kyseliny | p-nitrobenzylester 7-amino-<br>-3-/1-(1,2,4-triazolyl)-<br>metyl/-3-cefem-4-karboxylové<br>kyseliny | 114 až<br>116<br>(rozk.) | 1 770,<br>1 708                            |
| etyléster 7-amino-3-aceto-<br>xymetyl-3-cefem-4-karbo-<br>xylové kyseliny          | etyléster 7-amino-3-/1-(1,2,4-<br>-triazolyl)-metyl/-3-cefem-4-<br>-karboxylové kyseliny            | 68 až<br>72<br>(rozk.)   | 1 770,<br>1 720                            |
| difenylmetyléster 7-amino-<br>-3-acetoxymetyl-3-cefem-4-<br>-karboxylové kyseliny  | 7-amino-3-/1-(1,2,4-triazolyl)-<br>metyl/-3-cefem-4-karboxylová<br>kyselina                         | 149<br>(rozk.)           | 1 790,<br>1 610,<br>1 530                  |

## Příklad 8

1. K suspenzi 2,96 g 7-amino-3-/2-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl/-3-cefem-4-karboxylové kyseliny v 15 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 1,34 g selicylaldehydu. Směs se ponechá 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak se reakční směs ochladí ledem. Ke směsi se přidá 0,96 g triethylaminu a 2,42 g pivaloyloxymetyljodidu. Získaná směs se pak ponechá reagovat 20 minut. Po skončení reakce se směs vlije do směsi 150 ml vody a 150 ml etylacetátu. pH se upraví hydrogenuhlíčenem sodným na hodnotu 7,3, organická vrstva se oddělí, promyje dvakrát 100 ml vody a vysuší bezvodým sírenem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak oddestiluje za sníženého tlaku. K odparce se přidá isopropylalkohol. Výsledné krystaly se odfiltrují. Produkt se rekrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 2,73 g (výtěžek 53,1 %) pivaloyloxymetylésteru 7-(2-hydroxybenzylidenamino)-3-/2-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl/-3-cefem-4-karboxylové kyseliny o teplotě tání 136 až 137 °C (rozk.).

IR (KBr): cm<sup>-1</sup>:  $\nu_{C=O}$  1 770, 1 765 až 1 750

NMR (CDCl<sub>3</sub>)ppm: 1,23 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,51 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 3,30 (2H, s, C<sub>2</sub>-H),

5,08 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,32 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5,38, 5,82  
(2H, ABq, J=16 Hz, S-CH=CH-), 5,91 (2H, široký -OCH<sub>2</sub>O-), 6,70 až 7,50

(4H, m, ) , 8,49 (1H, s, -CH=N-).

2. Ve směsi 50 ml 4N kyseliny chlorovodíkové a 25 ml dietyléteru se míchá 1 hodinu při 10 až 15 °C 5,14 g pivaloyloxymetylésteru 7-(2-hydroxybenzylidenamino)-3-/2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny vyrobené způsobem popsaným v odst. 1. Vodná vrstva se pak oddělí a promyje se dvěma 30 ml dávkami dietyléteru. K vodné vrstvě se pak přidá 100 ml dietyléteru a pH se upraví na hodnotu 7,0 přidáním 28% (hmotnostní %) vodného amoniaku za chlazení ledem. Organická vrstva se oddělí a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Přidá se roztok 1 g suchého chlorovodíku ve 20 ml dietyléteru za míchání a chlazení ledem. Vyloučí se bíle zbarvený prášek. Odfiltruje se, promyje dietyléterem a rekrystaluje se z chloroformu. Získá se 3,67 g (výtěžek 82,2 %) hydrochloridu pivaloyloxymetylésteru 7-amino-3-(2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, mající teplotu tání 149 až 151 °C (rozkl.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1 773, 1 741, 1 730

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO) ppm: 1,18 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2,44 (3H, s,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 3,60 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5,23 (2H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5,62 (2H, s,  $\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 5,78 až 5,92 (2H, m,  $-\text{COOCH}_2\text{O}-$ ).

#### Příklad 9

Ve 20 ml N,N-dimetylformamidu se suspenduje 2,96 g 7-amino-3-/2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny. Suspenze se přidáním 1,1 g trietylaminu za chlazení ledem převede na roztok. Pak se k roztoku přidá 2,7 g pivaloyloxymetyljodidu. Výsledná směs se zpracovává jednu hodinu při 0 až 5 °C. Po ukončení reakce se reakční směs vlije do směsi 250 ml vody a 200 ml etylacetátu. Přidáním hydrogenuhlíčitanu sodného se pH roztoku upraví na 7,0. Nerozpustná látka se odstraní. Organická vrstva se oddělí a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se promyje dietyléterem, rozpustí ve 30 ml etylacetátu a k tomuto roztoku se přidá roztok 1 g bezvodého chlorovodíku ve 30 ml dietyléteru za chlazení ledem a za míchání. Vyloučené krystaly se důkladně promyjí dietyléterem a pak rekrystalují z chloroformu. Získá se 2,72 g (výtěžek 60,9 %) hydrochloridu pivaloyloxymetylésteru 7-amino-3-(2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, který má teplotu tání 149 až 151 °C (rozkl.).

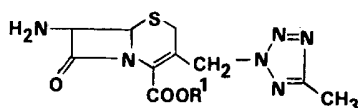
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1 773, 1 741, 1 730.

NMR ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ ) ppm: 1,18 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2,44 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3,60 (2H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5,23 (2H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5,62 (2H, s,  $\text{S}-\text{CH}_2-$ ), 5,78 až 5,92 (2H, m,  $-\text{COOCH}_2\text{O}-$ ).

Výše uvedenou reakci za použití různých výchozích sloučenin se připraví odpovídající sloučeniny, které jsou uvedeny v tabulce 8 a tabulce 9.

Při zpracování 7-amino-3-(2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny nebo 7-amino-3-(3-chlor-1,2,4-triazolyl)metyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny výše uvedenou reakcí s tím, že se N,N-dimetylformamid a trietylamin nahradí acetonem a 1,8-diaza-bicyklo(5.4.0)undecenem-7 (DBU), se získají sloučeniny, které jsou uvedeny v tabulce 8 a tabulce 9 ve výtěžku 65 až 90 %.

Tabulka 8



| Sloučenina<br>R <sup>1</sup>                                                                                    | Teplota<br>tání<br>(°C)   | IR(KBr<br>cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub> | NMR (d <sub>6</sub> -DMSO <sup>+</sup> ) ppm<br>(CDCl <sub>3</sub> <sup>++</sup> )<br>(CD <sub>3</sub> OD <sup>+++</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Poznámka<br>(zpracování)                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\begin{array}{c} \text{-CHOCOCH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$                | -                         | 1 775,<br>1 758                               | 1,28 (3H, t, J=7 Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ),<br>1,58 (3H, d, J=6 Hz, CHCH <sub>3</sub> ),<br>2,02 (2H, široký s, -NH <sub>2</sub> ),<br>2,51 (3H, s, -CH <sub>3</sub> ), 3,33 (2H,<br>široký s, C <sub>2</sub> -H), 4,90 (2H,<br>široký s, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5,61<br>(2H, široký s, S-CH <sub>2</sub> -),<br>6,69 až 7,06 (1H, m, >CHCH <sub>3</sub> )<br>++                        | sloupcová chro-<br>matografie (Wako<br>silikagel C-200;<br>eluční činidlo:<br>:směs benzen:etyl-<br>acetát 3:1) |
|                                                                                                                 | 98 až<br>101              | 1 788,<br>1 740                               | 1,80 (2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 2,42 (1H,<br>s, -CH <sub>3</sub> ), 2,49 (1,5H, s, -CH <sub>3</sub> ),<br>3,27 (1H, s, C <sub>2</sub> -H), 3,30 (1H,<br>s, C <sub>2</sub> -H), 4,62 až 4,95 (2H,<br>m, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H), 5,30, 5,65<br>(2H, ABq, J=17 Hz, S-CH <sub>2</sub> -),<br>7,37 (0,5H, s, >CH), 7,42<br>(0,5H, s, >CH), 7,54 až<br>7,87 (4H, m,  )<br>++                               | sloupcová chro-<br>matografie (Wako<br>silikagel C-200;<br>eluční činidlo<br>benzen:etylacetát<br>3:1)          |
| $\begin{array}{c} \text{++++} \\ \text{-CHOCC(CH}_3\text{)}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | 135 až<br>137<br>(rozkl.) | 1 800,<br>1 735                               | 1,14 (9H, s, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1,47<br>(3H, d, J=6 Hz, CH-CH <sub>3</sub> ), 2,44<br>(3H, s, N-CH <sub>3</sub> ), 3,49 (2H,<br>široký s, C <sub>2</sub> -H), 4,86 (1H, d,<br>J=6 Hz, C <sub>6</sub> -H), 5,06 (1H, d,<br>J=6 Hz, C <sub>7</sub> -H), 5,50 (2H, ši-<br>roký s, S-CH <sub>2</sub> -), 6,80 (1H,<br>q, J=6 Hz, >CH-CH <sub>3</sub> ), 7,03<br>(3H, široký s, H <sub>3</sub> N-)<br>+ | oxalát vznikl po<br>přidání kyseliny<br>šťavelové k roz-<br>toku etylacetátu                                    |

## Pokračování tabulky č. 8

| Sloučenina<br>R <sup>1</sup>                                                    | Teplota<br>tání<br>(°C)   | IR(KBr)<br>cm <sup>-1</sup> : C=O | NMR (d <sub>6</sub> -DMSO <sup>+</sup> ) ppm<br>(CDCl <sub>3</sub> <sup>++</sup><br>CD <sub>3</sub> OD <sup>+++</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Poznámka<br>(zpracování)                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ++++<br>-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                       | 125 až<br>130<br>(rozkl.) | 1 790,<br>1 780                   | 1,18 (3H, t, J=7 Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ),<br>2,47 (3H, s, -CH <sub>3</sub> ), 3,27 (2H,<br>široký s, C <sub>2</sub> -H), 3,55 (2H, q,<br>J=7 Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5,08 až 5,68<br>(6H, m, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H, -COOCH <sub>2</sub> O-<br>S-<br>CH <sub>2</sub> -<br>+++                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | oxalát vznikl při-<br>davkem kyseliny<br>štelové k roz-<br>toku etylacetátu                                      |
| ++++<br>-CH <sub>2</sub> OC(=O)CH <sub>3</sub>                                  | 107 až<br>110<br>(rozkl.) | 1 785,<br>1 735                   | 2,08 (3H, s, -OC(=O)CH <sub>3</sub> ), 2,45 (3H,<br>s, N-CH <sub>3</sub> ), 3,50 (2H, široký s,<br>C <sub>2</sub> -H), 4,96 (1H, d, J=6 Hz,<br>C <sub>7</sub> -H), 5,58 (2H, široký s,<br>S-CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> -<br>-COOCH <sub>2</sub> O-), 7,66 (3H, široký s,<br>-H <sub>3</sub> N-)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | oxalát vznikl při-<br>davkem kyseliny<br>štelové k roz-<br>toku etylacetátu                                      |
| ++++<br>-CH <sub>2</sub> OC(=O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>  | 117 až<br>120<br>(rozkl.) | 1 780,<br>1 750                   | 0,87 (3H, t, J=7 Hz, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ),<br>1,00 až 1,90 (4H, m, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>3</sub> ), 2,30 až 2,54 (2H, m, CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,47 (3H, s, N-CH <sub>3</sub> ),<br>3,52 (2H, široký s, C <sub>2</sub> -H), 4,96<br>(1H, d, J=6 Hz, C <sub>6</sub> -H), 5,14 (1H, d,<br>J=6 Hz, C <sub>7</sub> -H), 5,42 (2H, široký s,<br>S-CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> -<br>7,66 (3H, široký s, H <sub>3</sub> N <sup>+</sup> -)<br>+                                                                                 | oxalát vznikl při-<br>davkem kyseliny<br>štelové k roz-<br>toku etylacetátu                                      |
| -CHO(=O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub><br> <br>CH <sub>3</sub> |                           | 1 780,<br>1 758                   | 0,92 (3H, t, J=6 Hz, -CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ),<br>1,12 až 1,70 (4H, m, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>3</sub> ), 1,60 (3H, d, J=6 Hz, >CH-<br>CH <sub>3</sub> ), 1,89 (2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 2,52<br>(3H, s, N-CH <sub>3</sub> ), 3,32 (2H, ši-<br>roký s, C <sub>2</sub> -H), 4,14 (2H, t, J=6<br>Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,78 (1H,<br>d, J=5 Hz, C <sub>6</sub> -H), 4,91 (1H, d,<br>J=5 Hz, C <sub>7</sub> -H), 5,44, 5,77 (2H,<br>ABq, J=15 Hz, S-CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> -<br>(1H, q, J=6 Hz, >CH-CH <sub>3</sub> )<br>++ | sloupcová chro-<br>matografie<br>(Wako silikagel<br>C-200; eluční<br>činidlo směs<br>benzen:etyl-<br>acetát 5:1) |

## Pokrečování tabulky č. 8

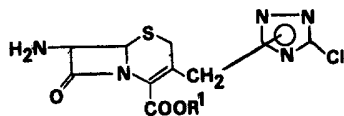
| Sloučenina<br>R <sup>1</sup>                                              | Teplota<br>tání<br>(°C)   | IR(KBr)<br>cm <sup>-1</sup> : C=O | NMR (d <sub>6</sub> -DMSO <sup>+</sup> ) ppm<br>(CDCl <sub>3</sub> <sup>++</sup> )<br>(CD <sub>3</sub> OD <sup>+++</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Poznámka<br>(zpracování)                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| ++++<br>-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | 118 až<br>120<br>(rozkl.) | 1 800,<br>1 700                   | 0,87 (3H, t, J=7 Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,10 až 1,75 (4H, m,<br>-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,48 (3H, s,<br>N<CH <sub>3</sub> ), 3,52 (2H, široký s,<br>N<CH <sub>3</sub><br>C <sub>2</sub> -H), 3,64 (2H, t, J=7 Hz,<br>-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5,00 (1H, d,<br>J=5 Hz, C <sub>6</sub> -H), 5,17 (1H, d,<br>J=5 Hz, C <sub>7</sub> -H), 5,44 (2H, s,<br>-OCH <sub>2</sub> O-), 5,64 (2H, s,<br>S<CH <sub>2</sub> -), 7,83 (3H, široký s,<br>S<CH <sub>2</sub> -<br>-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )<br>+ | oxelát vznikl<br>přídavkem kyse-<br>liny štavelové<br>k roztoku etyl-<br>acetátu |
| -CHOCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub><br> <br>O<br> <br>CH <sub>3</sub>  |                           | 1 770,<br>1 750,                  | 1,55 (9H, s, -C/CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , 1,66<br>(3H, d, J=6 Hz, CH-CH <sub>3</sub> ), 2,20<br>(2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 2,60 (3H, s,<br>N<CH <sub>3</sub> ), 3,44 (2H, široký s,<br>N<CH <sub>3</sub><br>C <sub>2</sub> -H), 4,98 (1H, d, J=5 Hz,<br>C <sub>6</sub> H), 5,11 (1H, d, J=5 Hz,<br>C <sub>7</sub> -H), 5,80 (2H, široký s,<br>S<CH <sub>2</sub> -), 7,10 (1H, q,<br>S<CH <sub>2</sub> -<br>J=6 Hz, >CH-CH <sub>3</sub> )<br>++                                                                                                                                                                                             |                                                                                  |

Poznámka: ++++ oxelát

T a b u l k a 8 (pokračování)

| Sloučenina<br>R <sup>1</sup>                                                                                                              | Teplota<br>tání<br>(°C)   | IR(KBr)<br>cm <sup>-1</sup><br>ν <sub>C=O</sub> | Sloučenina<br>R <sup>1</sup>                                                              | Teplota<br>tání<br>(°C) | IR(KBr)<br>cm <sup>-1</sup><br>C=O |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| ++++<br>-CHOCC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub><br> <br>O<br> <br>CH <sub>2</sub><br> <br>CH <sub>3</sub>                                   | 136 až<br>138<br>(rozkl.) | 1 810,<br>1 780,<br>1 740                       | -CHOCO-  | -                       | 1 780,<br>1 752                    |
| -CHOCC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub><br> <br>O<br> <br> | -                         | 1 790<br>1 720                                  | -CHOCO-  | -                       | 1 782,<br>1 770                    |
| -CHOC-                                                   |                           | 1 775,<br>1 735                                 |                                                                                           |                         |                                    |

T a b u l k a 9



| Sloučenina<br>R <sup>1</sup>                                                 | Teplota<br>tání<br>(°C) | IR(KBr)<br>cm <sup>-1</sup><br>ν <sub>C=O</sub> | NMR (d <sub>6</sub> -DMSO <sup>+1</sup> ) ppm<br>CDCl <sub>3</sub> <sup>+2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                   | Poznámka<br>(zpracování)                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| +<br>-CH <sub>2</sub> OCC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                     | 152 až<br>155           | 1 803,<br>1 750                                 | 1,13 (9H, s, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 3,39 (2H, široký s, C <sub>2</sub> -H), 5,10 (2H, široký s, S-CH <sub>2</sub> -), 5,72 (1H, d, J=5 Hz, C <sub>7</sub> -H), 6,28 (3H, široký s, H <sub>3</sub> N-), 7,89 (1H, s, N=CH),<br>+                                                                                                        | oxalát byl připraven přidávkou kyseliny šťavelové k roztoku etylacetátu                |
| +<br>-CHOCOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub><br> <br>O<br> <br>CH <sub>3</sub> | 146 až<br>148           | 1 778,<br>1 720                                 | 1,27 (3H, t, J=7 Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,57 (3H, d, J=6 Hz, >CHCH <sub>3</sub> ), 3,22 (2H, široký s, C <sub>2</sub> -H), 4,17 (2H, q, J=7 Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,70 (1H, d, J=5 Hz, C <sub>6</sub> -H), 4,86 (1H, d, J=5 Hz, C <sub>7</sub> -H), 4,91, 5,51 (2H, ABq, J=15 Hz, S-CH <sub>2</sub> -), 6,85<br>+ | sloupcová chromatografie (Wako silikagel C-200; elučňí činidlo benzen:ethylacetát 3:1) |



## Pokračování tabulky č. 9

| Sloučenina<br>R <sup>1</sup>                                                                       | Teplota<br>tání<br>(°C) | IR(KBr)<br>cm <sup>-1</sup><br>C=O | NMR (d <sub>6</sub> -DMSO <sup>+1</sup> ) ppm<br>CDCl <sub>3</sub> <sup>+2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Poznámka<br>(zpracování)                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                    |                         |                                    | (1H, q, J=6 Hz > CH-CH <sub>3</sub> ),<br>7,73 (1H, s, N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                         |
| <sup>+5</sup><br>                                                                                  | 67 až<br>70             | 1 780,<br>1 760                    | <sup>+2</sup><br>1,32 (3H, t, J=7 Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,59<br>(3H, d, J=6 Hz, > CH-CH <sub>3</sub> ), 1,86 (2H,<br>s, -NH <sub>2</sub> ), 3,20 (2H, s, C <sub>2</sub> -H), 4,20<br>(2H, q, J=7 Hz, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,72 (1H,<br>d, J=5 Hz, C <sub>6</sub> -H), 4,87 (1H, d,<br>J=5 Hz, C <sub>7</sub> -H), 4,99, 5,52 (2H, ABq,<br>J=15 Hz, S         | sloupcová chro-<br>matografie<br>(Wako silikagel<br>C-200, eluční<br>čínidlo benzen:<br>etylacetát 3:1) |
| <sup>+5</sup><br><sup>+</sup><br>-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | 128 až<br>135           | 1 773,<br>1 720                    | <sup>+2</sup><br>0,90 (3H, t, J=7 Hz, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ),<br>1,15 až 1,71 (4H, m, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ),<br>3,30 až 3,65 (4H, m, C <sub>2</sub> -H),<br>-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,95 až 5,40 (6H,<br>m, -OCH <sub>2</sub> O-, C <sub>6</sub> -H, C <sub>7</sub> -H, S | oxalát byl připre-<br>ven přidávkem<br>kyseliny šťave-<br>lové k etylace-<br>tátovému roztoku           |
| <sup>+3</sup><br>-CHOCC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub><br>                                         | 132 až<br>136           | 1 782,<br>1 740                    | 1,17 (9H, s, -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1,50 (3H, d,<br>J=6 Hz, -CH-), 3,49 (2H, široký s,<br>CH <sub>3</sub><br>C <sub>2</sub> -H), 4,97 až 5,19 (4H, m, C <sub>6</sub> -H,<br>C <sub>7</sub> -H, S                                                                                                                                                                                | oxalát byl při-<br>praven přidávkem<br>kyseliny šťave-<br>lové k etylace-<br>tátovému roztoku           |
|                                                                                                    |                         |                                    | m, -CH-), 8,04 /1H, s, N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                         |
|                                                                                                    |                         |                                    | <sup>+1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                         |

Poznámka: <sup>+</sup> optický izomer<sup>+3</sup> oxalát<sup>+4</sup> horní složka<sup>+5</sup> dolní složka

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 7-amino-3-substituovaný metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylové kyseliny obecného vzorce I



kde

R¹ znamená atom vodíku nebo C<sub>1-5</sub>alkyl, difenylmetyl, p-nitrobenzyl, 1-pivaloyloxybenzyl, ftalidyl, C<sub>1-7</sub>acyloxy-C<sub>1-5</sub>alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce  $\begin{array}{c} \text{---CHOR}^3 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$  nebo  $\begin{array}{c} \text{---CHOCOOR}^3 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$ ,

kde R³ znamená C<sub>1-5</sub>alkyl, cyklohexyl nebo fenyl, R⁴ znamená atom vodíku nebo C<sub>1-5</sub>alkylovou skupinu, a

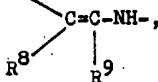
R² znamená triazolylovou nebo tetrazolylovou skupinu připojenou k exometylenové skupině v poloze 3 cefemového kruhu vazbou uhlík-dusík, přičemž tato skupina může být substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze souboru, který zahrnuje atomy halogenu, C<sub>1-5</sub>alkylové skupiny, C<sub>1-5</sub>alkyltioskupiny, C<sub>1-5</sub>alkoxykarbonylové skupiny, fenyllovou skupinu, C<sub>2-6</sub>alkanoylamínoskupiny, C<sub>1-5</sub>alkoxykarbonyl-C<sub>1-5</sub>alkylové skupiny, kyanoskupinu a aminoskupinu, nebo jejich solí, vyznačující se tím, že se nechá reagovat cefalosporonová kyselina vzorce II



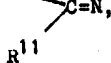
kde

R⁵ znamená C<sub>2-6</sub>alkanoyloxy skupinu,

R⁶ aminoskupinu, skupinu vzorce  $\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{C}=\text{NH}- \\ | \\ \text{R}^9 \end{array}$  kde R⁷, R⁸ a R⁹, které mohou být stejné



nebo rozdílné, znamenají atomy vodíku nebo organické zbytky, které se neúčastní reakce, nebo skupinu vzorce  $\begin{array}{c} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{C}=\text{N}, \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$  kde R¹⁰ a R¹¹, které mohou být stejné nebo



rozdílné, znamenají atomy vodíku nebo organické zbytky, které se neúčastní reakce,

a > Z znamená > S nebo > S → O,

nebo její derivát na karboxylové skupině nebo její sůl, a triazolem nebo tetrazolem, který může být substituován alespoň jedním substituentem vybraným ze souboru, který zahrnuje atomy halogenu, C<sub>1-5</sub>alkylové skupiny, C<sub>1-5</sub>alkyltioskupiny, C<sub>1-5</sub>alkoxykarbonylové skupiny, fenyllovou skupinu, C<sub>2-6</sub>alkanoylamínoskupiny, C<sub>1-5</sub>alkoxykarbonyl-C<sub>1-5</sub>alkylové skupiny, kyanoskupinu a aminoskupinu, v organickém rozpouštědle za přítomnosti kyseliny nebo komplexní sloučeniny kyselina a pak se, je-li to potřebné, odstraní chránicí skupina karboxylové nebo aminové skupiny, nebo se produkt převede na sůl.

2. Způsob přípravy 7-amino-3-substituovaný metyl-  $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylové kyseliny nebo její soli podle bodu 1, vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených obecných vzorců za vzniku sloučenin výše uvedeného obecného vzorce, kde  $R^2$  je 1,2,4-triazolylová nebo 2-(1,2,3,4-tetrazolylová) skupina připojená k exometylenové skupině v poloze 3 cefemového kruhu vazbou uhlík-dusík, přičemž tato skupina může být substituována atomem halogenu,  $C_{1-5}$ alkylovými skupinami,  $C_{1-5}$ alkyltioskupinami,  $C_{1-5}$ alkoxykarbonylovými skupinami, fenylovou skupinou,  $C_{2-6}$ alkanoylaminoskupinami,  $C_{1-5}$ alkoxykarbonyl- $C_{1-5}$ alkylovými skupinami, kyanoskupinu nebo aminoskupinu.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že uvedenou kyselinou nebo komplexní sloučeninou kyseliny, v jejíž přítomnosti se provádí reakce, je protonická kyselina, Lewisova kyselina nebo komplexní sloučenina Lewisovy kyseliny.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že uvedenou protonickou kyselinou, v jejíž přítomnosti se provádí reakce, je kyselina sírová, sulfonová nebo superkyselina.

5. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že uvedenou Lewisovou kyselinou nebo komplexem Lewisovy kyseliny, v jejíž přítomnosti se provádí reakce, je bortrifluorid nebo jeho komplexní sloučenina.

6. Způsob přípravy 7-amino-3-substituovaný metyl-  $\Delta^3$ -cefem-4-karboxylové kyseliny nebo její soli podle některého z bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se použije výchozí sloučenina, kde  $R^2$  je acetoxyskupina.

7. Způsob podle některého z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě 0 až 80 °C.