



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

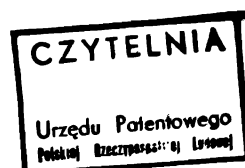
Zgłoszono: 14. 03. 78 (P. 217 706)

Pierwszeństwo: 11. 10. 77 dla zastrz. 1, 2
03. 01. 78 dla zastrz. 3
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 04. 06. 79

Opis patentowy opublikowano: 30. 11. 1983

Int. Cl.³ C07D 501/20
A61K 31/554



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka (Ja-
ponia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3-cefemokarboksylowego-4

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3-cefemokarboksylowego-4 podstawionych w pozycji 7 oraz farmakologicznie dopuszczalnych soli tych kwasów. Związki te mają doskonałe właściwości przeciwbakteryjne i są skuteczne przeciwko różnym chorobotwórczym mikroorganizmom, w tym również przeciwko bakteriom Gram-ujemnym i Gram-dodatnim.

Z opisu patentowego PRL nr 102925 znane jest wytwarzanie pochodnych cefalosporyn o zbliżonej budowie i działaniu biologicznym, polegające na acylowaniu grupy aminowej w pozycji 7 odpowiedniej kwasu 3-cefemokarboksylowego-4.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe związki cefemowe o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę tiazolilową o wzorze 2, w którym R⁶ oznacza grupę aminową, trityloaminową, chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową, R² oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenylowy, rodnik cykloalkilowy, niższy rodnik alkinyłowy, niższy rodnik chlorowcoalkilowy, grupę karboksyalkilową zawierającą niższy rodnik alkilowy lub grupę alkoksykarbonyloalkilową zawierającą niższy rodnik alkoksylowy i niższy rodnik alkilowy, a R⁵ oznacza grupę karboksylową, grupę alkaniloalkoksylową ewentualnie podstawioną grupą nitrową lub grupę aralkoksykarbonylową ewentualnie podstawioną grupą nitrową.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że

2

związek o wzorze 3, w którym R⁷ oznacza rodnik arenosulfonyłowy, alkanosulfonyłowy lub alkaniloilowy, a R¹, R² i R⁵ mają wyżej podane znaczenie lub sól tego związku, poddaje się reakcji z zasadą, po czym w powstałym związku zawierającym grupę chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową ewentualnie usuwa się grupę chlorowcoalkanoilową lub alkaniloilową zabezpieczającą grupę aminową i ewentualnie podstawioną grupę nitrową lub grupę aralkoksykarbonylową ewentualnie podstawioną grupę nitrową stanowiącą podstawnik R⁵ w grupę karboksylową.

W opisie i zastrzeżeniach stosuje się następujące określenia. Wzór 4 obejmuje związki odpowiadające obu izomerom o wzorach 4' i 4'' przy czym S przy wzorze 4' oznacza izomer syn, zaś A przy wzorze 4'' oznacza izomer anty. Zgodnie z tym, izomery o częściowej strukturze według wzoru 4' określa się dalej jako izomery syn, a izomery o częściowej strukturze według wzoru 4'' jako izomery anty. Budowa tych związków ma wpływ na ich właściwości przeciwbakteryjne i związki o wzorze 1 będące izomerami syn są znacznie aktywniejsze pod tym względem niż odpowiadające im izomery anty.

Grupa tiazolilowa o wzorze 2, w którym R⁶ ma wyżej podane znaczenie, może jak wiadomo występować jako tautomeryczna grupa tiazolinyłowa o wzorze 2', w którym R^{6'} oznacza grupę iminową, ewentualnie zabezpieczoną. Tautomerizm ten przed-

stawia schemat 1, przy czym symbole R^6 i R^6' występujące we wzorach w tym schemacie mają wyżej podane znaczenie. Należy przeto rozumieć, że obie te grupy są zasadniczo takie same i odpowiednio tautomery są z punktu widzenia ich wy-

tworzenia takimi samymi związkami, określanymi w opisie ogólnie jako związki tiazolilowe, a jedynie dla uproszczenia stosuje się grupę o wzorze 2.

Stosowane w opisie określenie „niższy” obejmujące grupy o 1–6 atomach węgla, o ile nie zaznaczono inaczej.

„Alkil” oznacza rodniki proste lub rozgałęzione

rodniki alkanylowe o 1–12 atomach węgla, a korzystnie o 1–4 atomach węgla.

„Alkenyl” oznacza proste lub rozgałęzione rodniki alkenowe zawierające do 12 atomów węgla, korzystnie niższe rodniki, mianowicie rodnik winylowy, alilowy, 1-propenylowy, izopropenylowy, butenylowy, izobutenylowy, pentenylowy, heksenylowy itp., a najkorzystniej rodniki zawierające do 4 atomów węgla.

„Alkinył” oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkinowy mający do 12 atomów węgla, korzystnie niższy, np. „rodnik etynylowy, propargilowy, 1-propynylowy, 3-butenylowy, 2-butenylowy, 4-pentynylowy, 3-pentynylowy, 2-pentynylowy, 1-pentynylowy i 5-heksynylowy, a zwłaszcza rodniki zawierające do 4 atomów węgla.

„Cykloalkil” oznacza rodniki cykloalkanowe zawierające do 8 atomów węgla, korzystnie niższe, takie jak rodnik cyklopropylowy, cyklobutylowy, cyklopentylowy i cykloheksylowy, a najkorzystniej cykloheksylowy.

Te alifatyczne rodniki węglowodorowe mogą zawierać jeden lub większą liczbę podstawników, takich jak atomy chlorowców, grupy karboksylowe lub zestryfikowane grupy karboksylowe. Mogą to być atomy chloru, bromu, jodu i fluoru, a estryfikowane grupy karboksylowe mogą być grupami alkoksycarbonyłowymi zawierającymi rodniki alkilowe, alkenylowe, alkinyłowe lub cykloalkilowe jak podano wyżej, korzystnie niższe.

Przykładami tych rodników alkilowych, alkenylowych, alkinyłowych i cykloalkilowych podstawionych chlorowcem są rodniki takie jak chlorometylowy, bromometylowy, jodometylowy, fluorometylowy, trójchlorometylowy, trójfluorometylowy, 2-chloroetylowy, 1,2-dwuchloroetylowy, 2,2,2-trójfluoroetylowy, 3-chloropropylowy, 4-jodobutylowy, 5-fluoropentylowy, 6-bromoheksylowy, 3-fluoroalilowy, 3-chloropropargilowy i 4-fluorocykloheksylowy.

Przykładami rodników karboksyalkilowych, karboksyalkenylowych, karboksyalkinyłowych i karboksycykloalkilowych są rodniki takie jak karboksymetylowy, 1-karboksyetylowy, 2-karboksyetylowy, 1-karboksypropylowy, 3-karboksypropylowy, 4-karboksybutylowy, 5-karboksypentylowy, 6-karboksyheksylowy, 1-karboksyzopropylowy, 1-etylo-1-karboksyetylowy, 2-metylo-2-karboksypropylowy, 3-karboksyalilowy, 3-karboksypargilowy i 4-karboksycykloheksylowy.

Korzystnymi przykładami zestryfikowanych rodników karboksyalkilowych, karboksyalkenylowych, karboksyalkinyłowych i karboksycykloalkilowych są niższe rodniki alkoksycarbonyloalkilowe, takie

jak rodnik metoksycarbonylometylowy, etoksycarbonylometylowy, propoksycarbonylometylowy, III-butoksycarbonylometylowy, 2-etoksycarbonyloetylowy, 2-etoksycarbonylopropylowy, 4-etoksycarbonylobutylowy, 1-III-rzęd.-butoksycarbonyloizopropylowy, 1-III-rzęd.-butoksycarbonylo-1-metylopropylowy, 4-III-rzęd.-butoksycarbonylobutylowy, 5-III-rzęd.-butoksycarbonylopentylowy i 6-butoksycarbonyloheksylowy, niższe rodniki alkoksycarbonyloalkenylowe, takie jak 3-metoksycarbonyloalilowy, niższe rodniki alkoksycarbonyloalkinyłowe, takie jak 3-metoksycarbonylopropargilowy i niższe rodniki alkoksycarbonylocykloalkilowe, takie jak np. 4-metoksycarbonylocykloheksylowy.

Farmakologicznie dopuszczalnymi solami związków o wzorze 1 są sole ze znanymi, nietoksycznymi zasadami lub kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, takie jak sole z metalami alkalicznymi, np. sole potasowe lub sodowe, z metalami ziem alkalicznych, np. sole wapniowe lub magnezowe, sole amonowe, chlorowodorki, bromowodorki, siarczany, węglany, wodorowęglany, sole trójmetyloaminowe, trójetyloaminowe, pirydynowe, prokainowe, pikolinowe, dwucykloheksyloaminowe, N,N'-dwubenzylodwuetanolaminowe, N-metyloglukaminowe, dwuetanolaminowe, trójetanolaminowe, trój(hydroksymetyloamino)-metanowe, fenylodwubenzylodwuetanolaminowe, octany, maliniany, mlecza-ny, winiany, metylosulfoniany, benzenosulfoniany, i tosylany, arginiany, asparaginiany, glutaminiany, sole z lizyną, seryną itp.

Jak wiadomo, jeżeli jakiś środek leczniczy ma niepożądane właściwości fizjologiczne lub farmakologiczne, takie jak rozpuszczalność, trwałość, zdolność absorbowania go przez organizm, wówczas przekształca się go w zmodyfikowaną pochodną o właściwościach lepszych, przy czym ta pochodna jest w organizmie przekształcana we właściwy lek. Zgodnie z tym, stosowane w opisie określenie „farmakologicznie dopuszczalne bioprekursory” oznacza wszystkie takie zmodyfikowane pochodne o wzorach strukturalnych innych niż wzory związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, ale przekształczanych w organizmie w związki takie, jak wytwarzane sposobem według wynalazku.

Jak wspomniano powyżej, sposobem według wynalazku, związek o wzorze 3, w którym R^7 oznacza rodnik arenosulfonowy, alkanosulfonowy lub alkanoilowy, a R^1 , R^2 i R^5 mają wyżej podane znaczenie lub sól tego związku, poddaje się reakcji z zasadą (co ilustruje schemat 2), po czym w powstałym związku zawierającym grupę chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową ewentualnie usuwa się grupę chlorowcoalkanoiloaminową lub grupę alkanoilową zabezpieczającą grupę aminową co ilustruje schemat 3 i ewentualnie przeprowadza się grupę alkaniloalkoksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową lub grupę aralkoksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową stanowiącą podstawnik R^5 w grupie karboksylowej (co ilustruje schemat 4).

We wzorach występujących w schematach 2–4 R^5 oznacza grupę alkaniloalkoksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową lub grupę aralkoksycarbonyłową ewentualnie podstawioną

grupą nitrową, R^6 oznacza grupę trityloaminową, chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową, R^1 , R^2 i R^5 mają podane wyżej znaczenie, a R^7 oznacza niższy rodnik alkaniloilowy, np. formylowy, acetylowy, propionylowy, butyrylowy, izobutyrylowy, izobutyrylowy, izowalerylowy i piwaloilowy, niższy rodnik alkanosulfonylowy, np. metanosulfonylowy, etanosulfonylowy, 1-metyloetanosulfonylowy, propanosulfonylowy, i butanosulfonylowy lub rodnik arenosulfonylowy, np. benzenosulfonylowy.

Jako zasadę korzystnie stosuje się taką zasadę nieorganiczną jak wodorotlenek metalu, np. wodorotlenek sodowy lub potasowy, węglan lub wodorowęglan metalu, np. węglan lub wodorowęglan sodowy albo potasowy lub węglan magnezowy, albo też zasadę organiczną, taką jak trzeciorzędowe aminy, np. trójmetyloamina, trójetyloamina lub pirydyna, alkanolany metali alkalicznych, np. metanolan sodowy lub etanolan sodowy, itp.

Reakcję zwykle prowadzi się w zwykłym rozpuszczalniku, takim jak alkohol, dwumetyloformamid, chloroform, chlorek metylenu lub inny, nie wpływający ujemnie na przebieg reakcji, przy czym mieszaninę reakcyjną chłodzi się lub stosuje temperaturę pokojową albo nieco podwyższoną.

Zgodnie z procesem przedstawionym na schemacie 2 związku o wzorze 1a lub ich sole wytwarza się ze związków o wzorze 5 lub ich soli przez usuwanie grupy zabezpieczającej grupę aminową R_a^6 .

Związki wyjściowe o wzorze 5 odpowiadają związkowi o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę tiazolilową o wzorze 2", w którym R_a^6 oznacza zabezpieczoną grupę aminową, a R^2 ma wyżej podane znaczenie. Związki te można wytwarzać poddając reakcji związek o wzorze 6 ze związkiem o wzorze 7, w którym R^1 oznacza odpowiednią grupę o wzorze 2", a także odpowiednie reaktywne pochodne związków o wzorze 6 i 7.

Grupę zabezpieczającą usuwa się drogą hydrolizy. Hydrolizę można prowadzić za pomocą kwasu lub zasady.

Hydroliza kwasowa jest użyteczna przy usuwaniu acylowych grup zabezpieczających, np. podstawionych lub nie podstawionych niższych grup alkaniloilowych.

Jako kwasy do hydrolizy kwasowej stosuje się kwasy organiczne lub nieorganiczne, np. kwas mrówkowy, trójfluorooctowy, benzenosulfonyowy, p-toluenosulfonyowy, solny oraz kationowe wymieniacze żywiczne itp. Korzystnie stosuje się taki kwas, który można łatwo oddzielić od produktu reakcji, np. przez zobojętnienie lub destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, np. kwas mrówkowy, trójfluorooctowy lub solny. Kwas dobiera się w zależności od chemicznych właściwości produktu wyjściowego oraz od rodzaju grupy zabezpieczającej, którą trzeba usunąć. Hydrolizę kwasową prowadzi się w obecności rozpuszczalnika lub bez niego. Odpowiednimi są rozpuszczalniki organiczne i woda lub ich mieszaniny. Jeżeli hydrolizę prowadzi się za pomocą kwasu trójfluorooctowego, to jej przebieg można przyspieszyć dodając anizolu.

Hydrolizę zasadową stosuje się do usuwania takich grup zabezpieczających jak grupy acylowe, zwłaszcza grupy chlorowcoalkanoilowe, np. grupa

trójfluoroacetylowa. Odpowiednie do tego celu są zasady nieorganiczne lub organiczne, takie jak wodorotlenki metali alkalicznych np. sodu lub potasu, wodorotlenki metali ziem alkalicznych, np. wapnia lub magnezu, węglany metali alkalicznych np. sodu, lub potasu, węglany metali ziem alkalicznych, np. wapnia lub magnezu, wodorowęglany metali alkalicznych, np. sodu lub potasu, fosforany metali ziem alkalicznych, np. wapnia lub magnezu, wodorofosforany metali alkalicznych, np. sodu lub potasu, octany metali alkalicznych, np. sodu lub potasu, trójalkiloaminy, np. trójmetyloamina lub trójetyloamina, pikolina, N-metylopirolidyna, N-metylomorfolina, 1,5-diazabicyklo-[4.3.0]-5-noen, 1,4-diazabicyklo [2.2.2]-oktan, 1,5-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen, anionowe wymieniacze żywiczne itp.

Hydrolizę zasadową często prowadzi się w środowisku wody lub zwykłego rozpuszczalnika organicznego.

Temperatura reakcji nie ma zasadniczego znaczenia i stosuje się ją odpowiednio do właściwości produktu wyjściowego i produktu reakcji oraz rodzaju grupy zabezpieczającej. Korzystnie jednak prowadzi się reakcję w łagodnych warunkach, to jest w temperaturze niższej od pokojowej, w temperaturze pokojowej lub nieco wyższej.

Proces ten obejmuje też przypadki, w których funkcyjnie zmodyfikowana grupa karboksylowa R^5 jest równocześnie przekształcona w wolną grupę karboksylową w toku jej reakcji, ale można to też prowadzić jako zabieg dodatkowy.

Proces usuwania grupy chlorowcoalkanoilowej lub alkaniloilowej ze związku o wzorze 5 umożliwia wytwarzanie bardzo aktywnych związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę aminotiazolilową według jednego z procesów opisanych powyżej lub poniżej. Proces ten umożliwia wytwarzanie związków z wolną grupą karboksylową o wzorze 1b lub ich soli, a zwłaszcza związków o wzorze 1b, w którym R^1 oznacza grupę tiazolilową o wzorze 2, w którym R^6 ma wyżej podane znaczenie, mających ogólnie biorąc właściwości przeciwbakteryjne silniejsze niż związki o wzorze 8, w których grupa karboksylowa jest funkcyjnie zmodyfikowana.

Sposób ten polega na tym, że zmodyfikowaną grupę karboksylową w związkach o wzorze 8 przeprowadza się w wolną grupę karboksylową, przy czym jako zmodyfikowana grupa karboksylowa R_a^5 w związkach o wzorze 8 występuje zestryfikowana grupa karboksylowa, taka jak grupa R^5 w związkach o wzorze 1. Uwalnianie grupy karboksylowej prowadzi się drogą hydrolizy, redukcji lub innymi znanymi sposobami.

W procesie hydrolizy stosuje się kwas, zasadę lub enzym. Jako kwas lub zasadę stosuje się odpowiednie związki omówione wyżej i samą reakcję również prowadzi się w podobny sposób.

Jako enzym korzystnie stosuje się esterazę lub jej preparaty oddziałujące tak jak esteraza, np. brzeczke z hodowli mikroorganizmów, produkty wytworzone przez mikroorganizmy preparaty z tkanek zwierzęcych lub roślinnych itp. Korzystnie stosuje się brzeczke z hodowli mikroorganizmów albo

produkty z niej wytworzone. Do enzymatycznej hydrolizy można stosować esterazę czystą lub w stanie surowym.

Esteraza jest enzymem dość rozpowszechnionym, np. występuje w różnych mikroorganizmach lub można ją wyosobniać z próbek gleby znanymi sposobami. Jest ona również dostępna w licznych instytucjach przechowujących kultury hodowlane, np. ATCC, NRRL, LAM, IPO, IID i FERM.

Z mikroorganizmów przejawiających aktywność esterazy należy wymienić np. mikroorganizmy z rodzaju *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Micrococcum*, *Flavobacterium*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Vibrio*, *Microbacterium*, *Nacherichio*, *Arthrobacter*, *Azotobacter*, *Alcaligenes*, *Rhizobium*, *Brevibacterium*, *Kluyvera*, *Proteus*, *Sarcina*, *Pseudomonas*, *Kanthomonas*, *Protaminobacter* i *Comamonas*.

Przykładanie tych mikroorganizmów są: *Bacillus subtilis*, IAM-1069, IAM-1107, IAM-1214, *Bacillus sphaericus* IAM-1286, *Corynebacterium equi* IAM-1308, *Micrococcum varians* IAM-1314, *Flavobacterium rigeus* IAM-1238, *Salmonella typhimurium* IAM-1405, *Staphylococcus epidermidis*, *Microbacterium flavum* IAM-1642, *Alcaligenes faecalis* ATCC-8750, *Arthrobacter simplex* ATCC-6946, *Azotobacter vinelandii* IAM-1078, *Escherichia coli* IAM-1101, *Rhizobium japonicum* IAM-0801, *Vibrio metchnikovii* IAM-1039, *Brevibacterium helvolum* IAM-1637, *Protaminobacter alboflavum* IAM-1040, *Comamonas terrigena* IPO-12685, *Sarcina lutea* IAM-1039, *Pseudomonas schweiggeri* IAM-1055 i *Xanthomonas trifolii* ATCC-12287.

W procesie enzymatycznej hydrolizy esterazę można korzystnie stosować w postaci brzezki hodowlanej, otrzymanej przez hodowanie w zwykły sposób mikroorganizmów mających aktywność esterazy, albo w postaci produktów z tej brzezki. Hodowlę mikroorganizmów można prowadzić znanymi sposobami, stosując pożywkę zawierającą źródła przyswajalnego węgla i azotu oraz sole mineralne.

Jako źródła węgla stosuje się np. glikozę, sacharozę, laktozę, cukry, glicerynę i skrobię, a jako źródło azotu np. wyciągi z mięsa, pepton, mączkę glutenową, kukurydzianą, z nasion bawełny lub soi, namok kukurydziany, wyciągi drożdżowe, produkty hydrolizy kazeiny i aminokwasy, a także nieorganiczne i organiczne związki azotu, takie jak sole amonowe, np. siarczan, azotan lub fosforan amonowy, azotan sodowy, a w razie potrzeby jako sole mineralne, stosuje się węglan wapniowy, fosforan sodowy lub potasowy, sole magnezu, sole miedzi, a także różne witaminy.

Wartość pH pożywki i temperatura oraz czas prowadzenia hodowli zależą od rodzaju mikroorganizmu, przy czym wartość pH wynosi zwykle 5–8, temperatura około 20–35°C i czas trwania hodowli 20–120 godzin.

Otrzymaną brzeczkę hodowlaną lub otrzymany z niej produkt mający działanie esterazy większe niż brzezki, stosuje się do procesu hydrolizy. Aktywność esterazowa brzezki hodowlanej występuje w komórkach i poza nimi.

Jeżeli aktywność ta występuje głównie w komórkach, wówczas korzystnie jest oddzielić surowe ko-

mórki w znany sposób od brzezki, np. przez odsączenie lub odwirowanie, wysunąć te surowe komórki znanym sposobem, np. przez liofilizację lub pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym z komórek uwalnia się wyciąg mieląc te komórki lub podając je w znany sposób działaniu ultradźwięków, a następnie roztwór enzymu oddziela się również w znany sposób od pozostałości komórek.

Jeżeli aktywność esterazowa przejawia się głównie poza komórkami, to ciecz oddziela się z brzezki przez dekantację lub sączenie w znany sposób, otrzymując roztwór enzymu.

Enzymatyczną hydrolizę związków o wzorze 8 prowadzi się działając na związek wyjściowy enzymu w środowisku wodnym, ewentualnie z dodatkiem roztworu buforowego, np. fosforanowego, korzystnie w obecności środka powierzchniowego czynnego. Niekiedy stosuje się przy tym mieszanie.

Wartość pH mieszaniny reakcyjnej, stężenie

Numer 1	Nazwa
1	2
1.	Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-metoksyimino-acetyloamino]-3-cefemokarboksylowy (izomer syn).
2.	Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-hydroksyimino-acetyloamino]-3-cefemokarboksylowy-4 (izomer syn).
3.	Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-etoksyiminoacetyloamino]-3-cefemokarboksylowy-4 (izomer syn).
4.	Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-n-propoksyiminoacetyloamino]-3-cefemokarboksylowy-4 (izomer syn).
5.	Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-n-butoksyiminoacetyloamino]-3-cefemokarboksylowy-4 (izomer syn).
6.	Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-2-allyloksyiminoacetyloamino]-3-cefemokarboksylowy-4 (izomer syn).
7.	Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-propargiloksyiminoacetyloamino]-3-cefemokarboksylowy-4 (izomer syn).
8.	Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-n-pentyloksyiminoacetyloamino]-3-cefemokarboksylowy-4 (izomer syn).
9.	Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-n-heksyloksyiminoacetyloamino]-3-cefemokarboksylowy-4 (izomer syn).
10.	Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-cykloheksyloksyiminoacetyloamino]-3-cefemokarboksylowy-4 (izomer syn).
	Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-(2-chloroetoksyimino)-acetyloamino]-3-cefemokarboksylowy-4 (izomer syn).
12.	Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-(2,2,2-trójlfluoroetoksyiminoacetyloamino)-3-cefemokarboksylowy-4 (izomer syn).

składników reakcji, czas trwania reakcji i temperatura zależą od cech brzojki hodowlanej i rodzaju związku o wzorze 8, ale korzystnie stosuje się wartość pH 4–10, zwłaszcza 6–8, temperaturę 20–50°C, zwłaszcza 25–35°C i proces prowadzi w ciągu 1–100 godzin. Stężenie związku o wzorze 8 w mieszaninie wynosi 0,1–100 mg/ml, korzystnie 1–20 mg/ml.

Uwalnianie grupy karboksylowej drogą redukcji prowadzi się np. za pomocą borowodoru metalu alkalicznego, takiego jak wodorek borosodowy albo znaną metodą katalitycznego uwodornienia.

Jak wspomniano wyżej, uwalnianie grupy karboksylowej można prowadzić równocześnie z opisanym wyżej procesem odszczepiania grupy aminowej, albo jako zabieg dodatkowy.

We wszystkich wyżej opisanych procesach wytworzone związki wyosabia się i oczyszcza znanymi sposobami. Jeżeli otrzymany związek ma wolną grupę karboksylową R⁵ i/lub wolną grupę aminową, R⁶, to związki te można w znany sposób przeprowadzać w farmakologicznie dopuszczalne sole.

Związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole i bioprekursory tych związków przejawiają silne działanie przeciw bakteriom chorobotwórczym, w tym również przeciw bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym i mogą być użyteczne jako środki przeciwbakteryjne.

Przydatność związków o wzorze 1 jako środków

przeciw bakteriom wykazano w opisanych próbach.

1. Aktywność przeciwbakteryjna in vitro.

(1) Opis prób. Aktywność przeciwbakteryjną in vitro oznaczano opisaną niżej metodą dwukrotnego rozcieńczania na płycie agarowej. Kroplę stokrotnie rozcieńczonej kultury każdego z badanych szczepów, hodowanej w ciągu nocy na pożywce tryptykazo-wo-sojowej umieszczano na płycie agarowej (agar HI) zawierającej ustopnioną stężenia badanego związku i poddawano hodowli w temperaturze 37°C w ciągu 20 godzin, określając najniższe stężenie inhibujące (MIC) wyrażone w mikrogramach/ml.

(2) Badane związki.

Wyniki prób podano w tabeli 1.

2. Badanie działania przeciwko zakażeniom u myszy.

(1) Opis prób. Samce myszy ICR w wieku 4 tygodni, o masie ciała 18,5–21,5 podzielono na grupy liczące po 10 sztuk. Bakterie stosowane w próbie hodowano na pożywce tryptykazo-wo-sojowo-agarowej w ciągu nocy w temperaturze 37°C, po czym zmieszano z 5% mucyną, wytwarzając zawiesinę. Myszy zakażano dootrzewnowo 0,5 ml tej zawiesiny i po upływie 1 godziny od zakażenia podawano myszom podskórnie różne dawki badanych środków i po 4 dniach określano dla każdej dawki wartość ED₅₀ na podstawie liczby myszy, które pozostały przy życiu.

Tabela 1
MIC (μg/ml)

Badany związek Nr. Szczep	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Staphylococcus aureus 209P JC-1	6,25	0,39	3,13	1,56	0,78	1,56	1,56	0,39	1,56	0,39	1,56	1,56
Escherichia coli NIBJ JC-2	0,025	0,1	0,05	0,2	0,39	0,2	0,1	3,13	1,56	3,13	0,1	0,2
Proteus vulgaris IAM-1025	0,025	0,1	0,025	0,025	0,03	0,025	0,025	0,39	0,2	0,78	0,025	0,02
Klebsiella pneumoniae 20	0,025	0,025	0,025	0,025	0,2	0,025	0,025	0,2	0,05	0,39	0,1	0,05
Proteus mirabilis 18	0,025	0,025	0,015	0,1	0,2	0,025	0,025	1,56	0,78	1,56	0,2	0,2
Pseudomonas aeruginosa HCTC-10490	0,39	6,25	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56	3,13	1,56	1,56	1,56	1,56
Serratia marcescens 35	1,56	12,5	0,78	3,13	6,25	1,56	3,13	3,13	12,5	1,25	12,5	6,25

Tabela 2

Badane bakterie	Zakażenie liczba komórek na 1 mysz	ED ₅₀ mg/kg		MIC (μg/ml)		
		Badane związki		Wielkość szczepionki	Badane związki	
		Nr	znany		Nr 1	znany
Escherichia coli 54	1,1×10 ⁷	0,95	2,8	10° *1	0,78	3,13
				10 ⁻² *2	0,05	0,1
Klebsiella pneumoniae 39	0×10 ⁸	0,98	0,995	10°	0,39	3,13
				10 ⁻²	0,025	0,05
Proteus rettgeri 24	9,9×10 ⁶	0,39	1,171	10°	1,56	50
				10 ⁻²	0,025	0,1
Serratia Marcescens 58	1,2×10 ⁷	3,562*3	31,427*3	10°	25	50
				10 ⁻²	0,39	1,56

*1 oznacza hodowlę w ciągu nocy

*2 oznacza stokrotne rozcieńczenie hodowli

*3 oznacza traktowanie w 2 dawkach, a mianowicie po upływie 1 godziny i 3 godzin od zarażenia

(2) Badane związki i wyniki

Związek nr 1 Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-metoksyiminoacetyloamino]-3-cefemokarboksylowy-4 (izomer syn)

Związek znany Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-metoksyiminoacetyloamino]-cefalosporynowy (izomer syn).

Wyniki podano w tabeli 2

3. Ostra toksyczność

(1) Opis prób. W każdej z grup stosowano po 10 samców i 10 samic szczura ICI-SD — w wieku 6 tygodni. Badany związek rozpuszczano w destylowanej wodzie i podawano szczurom podskórnie i dożylnie. Zwierzęta obserwowano w ciągu 7 dni i ustalono wartości LD₅₀ na podstawie liczby martwych zwierząt, stosując metodę Litchfield-Wilcoxon

(2) Badany związek i wyniki.

Kwas 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-metoksyiminoacetyloamino]-3-cefemokarboksylowy 4

(Wyniki badań podano w tabeli 3)

Tabela 3

Badane zwierzę	Płeć zwierzęcia	LD ₅₀ mg/kg	
		podskórnie	dożylnie
Szczur	męska	8000	około 8000
Szczur	żeńską	8000	8000

4. Zdolność absorpcji przez organizm

(1) Opis prób. Badany związek podawano doustnie grupie 5 samcom szczura JCI-SD w wieku 6 tygodni, wygłodzonym i gromadzono próbki żółci i moczu w okresach 0—6 i 6—24 godzin, oznaczając w nich stężenie związku biometodą (metodą krążka), stosując jako mikroorganizm testowy *Bacillus subtilis* ATCC-6633.

(2) Badany związek i wyniki. Badaniom poddawano izomer syn kwasu 7-[2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-n-pentylksyiminoacetyloamino]-3-cefemokarboksylowego-4. Po upływie 24 godzin w żółci i moczu odzyskano łącznie 22,8% związku.

Do celów profilaktycznych i leczniczych związki

o wzorze 1 stosuje się w postaci preparatów wytworzonych znanymi sposobami i zawierającymi tę czynną substancję w mieszaninie z farmakologicznie dopuszczalnymi nośnikami. Mogą to być nośniki organiczne lub nieorganiczne, stałe albo ciekłe, nadające się do podawania doustnego, pozajelitowego lub zewnętrznego.

Preparaty mogą mieć postać kapsulek, tabletek, drażetek, maści, czopków, roztworów, zawiesin lub emulsji. W razie potrzeby preparaty te mogą zawierać substancje pomocnicze, takie jak utrwalacze, substancje zwilżające lub emulgujące, buforujące i inne znane dodatki.

Dawka środka zależy od wieku i stanu pacjenta, rodzaju schorzenia i stopnia nasilenia zakażenia oraz rodzaju związku o wzorze 1, ale średnia dawka jednostkowa, wystarczająca przy traktowaniu schorzeń wywołanych chorobotwórczymi bakteriami wynosi około 50—600 mg czynnego związku o wzorze 1. Ogólnie biorąc, związki o wzorze 1 można podawać w ilościach 1—100 mg/kg, korzystnie 5—50 mg/kg.

Sposób według wynalazku ilustrują przykłady.

Przykład I.

1) Do zawiesiny 1 g estru 4-nitrobenzylowego izomeru syn kwasu 7-[2-(2-formamido-4-tiazolilo)-2-metoksyiminoacetyloamino]-3-hydroksy-3-cefemokarboksylowego-4, 3 ml kwasu octowego i 1 ml wody z 10 ml czterowodorofuranu, ochłodzonej do temperatury 0°C dodaje się w ciągu 10 minut 160 mg wodoru borosodowego i miesza w temperaturze 0—3°C w ciągu 55 minut, po czym dodaje wody i ekstrahuje roztwór octanem etylu.

Wyciąg płucze się nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego, nasyconym roztworem wodnym wodorowęglanu sodowego i ponownie nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z eterem dwuetylowym, otrzymując 0,77 g estru 4-nitrobenzylowego izomeru syn kwasu 7-[2-(2-formamido-4-tiazolilo)-2-metoksyiminoacetyloamino]-3-hydroksycefemokarboksylowego-4, topniejącego z objawami rozkładu w temperaturze 172—175°C.

Widmo IR $\nu_{\text{nujol maks.}}$ 3250, 1775, 1745, 1660 cm^{-1}

Widmo NMR δ ppm (DMSO- d_6): 2,76 (1H, dd, $J = 14\text{Hz}$, 3Hz), 3,17 (1H, dd, $J = 14\text{Hz}$, 13Hz), 3,92 (3H, s), 4,03 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J = 6\text{Hz}$), 5,24 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$), 5,37 (2H, s), 5,56 (1H, dd, $J = 9\text{Hz}$, 4Hz), 6,07 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$), 7,44 (1H, s), 7,72 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 8,27 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 8,54 (1H, s), 9,67 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$).

2) Do mieszaniny 1 g estru 4-nitrobenzylowego izomeru syn kwasu 7-[2-(2-formamido-4-tiazolilo)-2-metoksyiminoacetyloamino]-3-hydroksycefamokarboksyloвого-4, 10 ml N,N-dwumetyloformamidu i 0,732 g węglanu potasowego wkrapla się w temperaturze 0–5°C w ciągu 2 minut 0,406 g chlorku metylosulfonylu i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 2,5 godzin, po czym dodaje octanu etylu i wody i ekstrahuje roztwór octanem etylu.

Warstwę wodną ekstrahuje się ponownie octanem etylu, połączone wyciągi płucze się nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z 30 g żelu krzemionkowego, eluując mieszaniną chloroformu z octanem etylu. Eluat odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,12 g estru 4-nitrobenzylowego izomeru syn kwasu 7-[2-(2-formamido-4-tiazolilo)-2-metoksyiminoacetyloamino]-3-cefemokarboksyloвого-4, topniejącego z objawami rozkładu w temperaturze 224°C.

Przykład II.

Stosując tok postępowania podany w przykładzie I otrzymuje się następujące związki:

1. Izomer syn chlorowodoru kwasu 7-[2-(2-aminotiazolilo-4)-2-metoksyiminoacetamido]-3-cefemokarboksyloвого-4

Widmo IR $\nu_{\text{nujol maks.}}$ 3300, 1770, 1710, 1660, 1630 cm^{-1}

Widmo NMR δ ppm (DMSO- d_6): 3,64 (2H, szeroki s), 3,95 (3H, s), 5,14 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 5,82 (1H, t, $J = 4\text{Hz}$), 6,95 (1H, s), 9,80 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$).

2. Izomer syn kwasu 7-[2-(2-aminotiazolilo-4)-2-metoksyiminoacetamido]-3-cefemokarboksylowego-4

Widmo IR $\nu_{\text{nujol maks.}}$ 3470, 3280, 3200, 1780, 1695, 1655, 1622 cm^{-1}

Widmo NMR δ ppm (DMSO- d_6): 3,60 (2H, szeroki s), 3,84 (3H, s), 5,12 (1H, dd, $J = 5\text{Hz}$), 5,84 (1H, dd, $J = 5$, 8 Hz), 6,52 (1H, szeroki t), 6,76 (1H, s), 7,26 (2H, szeroki s), 9,65 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$).

3. Izomer syn 7-[2-(2-aminotiazolilo-4)-2-metoksyiminoacetamido]-3-cefemokarboksyloвого-4 sodu

Widmo IR $\nu_{\text{nujol maks.}}$ 3300–3100, 1760, 1670, 1595, 1530 cm^{-1}

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

4. Izomer syn kwasu 7-[2-(2-formamidotiazolilo-4)-2-metoksyiminoacetamido]-3-cefemokarboksylowego-4

Widmo IR $\nu_{\text{nujol maks.}}$ 3250, 1780, 1680, 1660, 1550 cm^{-1}

Widmo NMR δ (DMSO- d_6 , ppm): 3,63 (2H, d, $J = 4\text{Hz}$), 3,93 (3H, s), 5,10 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 5,90 (1H, q, $J = 5$, 8Hz), 6,53 (1H, t, $J = 4\text{Hz}$), 7,47 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,70 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 12,63 (1H, s).

5. Izomer syn kwasu 7-[2-(2-aminotiazolilo-4)-2-cykloheksyloksyiminoacetamido]-3-cefemokarboksyloвого-4

Widmo IR $\nu_{\text{nujol maks.}}$ 3350, 1775, 1665, 1620, 1540 cm^{-1}

Widmo NMR δ (DMSO- d_6 , ppm): 0,8 2,2 (10H, m), 3,60 (2H, szeroki s), 4,04 (1H, m), 5,09 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 5,83 (1H, dd, $J = 5\text{Hz}$, 9Hz), 6,45 (1H, t, $J = 4\text{Hz}$), 6,67 (1H, s), 7,19 (2H, s), 9,84 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$).

6. Izomer syn kwasu 7-[2-(2-aminotiazolilo-4)-2-alliloksyiminoacetamido]-3-cefemokarboksylowego-4

Widmo IR $\nu_{\text{nujol maks.}}$ 3300, 1780, 1660, 1630 cm^{-1}

Widmo NMR δ (DMSO- d_6 , ppm): 3,67 (2H, d, $J = 4\text{Hz}$), 4,67 (2H, m), 5,17 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 5,25 (1H, s), 5,50 (1H, m), 5,90 (1H, dd, $J = 5\text{Hz}$, 8Hz), 6,03 (1H, m), 6,55 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,50 (2H, m), 9,68 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$).

7. Izomer syn kwasu 7-[2-(2-aminotiazolilo-4)-2-propargiloksyiminoacetamido]-3-cefemokarboksylowego-4

Widmo IR $\nu_{\text{nujol maks.}}$ 3500, 3300, 1780, 1720, 1660, 1630 cm^{-1}

Widmo NMR δ (DMSO- d_6 , ppm): 3,48 (1H, s), 3,67 (2H, m), 4,80 (2H, d, $J = 2\text{Hz}$), 5,17 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 5,88 (1H, dd, $J = 5\text{Hz}$, 8Hz), 6,55 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,33 (2H, m), 9,75 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$).

8. Izomer syn kwasu 7-[2-(2-aminotiazolilo-4)-2-(2-chloroetoksyimino)acetamido]-3-cefemokarboksylowego-4

Widmo IR $\nu_{\text{nujol maks.}}$ 3440, 3300, 3070, 1780, 1660, 1625, 1555 cm^{-1}

Widmo NMR δ (DMSO- d_6 , ppm): 3,60 (2H, s), 3,80 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 4,30 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 5,10 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 5,83 (1H, dd, $J = 5\text{Hz}$, 9Hz), 6,47 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,24 (2H, s), 9,58 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$).

9. Izomer syn kwasu 7-[2-(2-aminotiazolilo-4)-2-karboksymetoksyiminoacetamido]-3-cefemokarboksyłowego-4

Widmo IR $\nu_{\text{maks.}}$ 3300 (szerokie), 3200 (szerokie), 1775, 1670, 1635 cm^{-1}

Widmo NMR δ (DMSO- d_6 , ppm): 3,64 (2H, s), 4,64 (2H, s), 5,13 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 5,86 (1H, dd, $J = 5\text{Hz}$, 7Hz), 6,49 (1H, t, $J = 4\text{Hz}$), 6,82 (1H, s), 7,33 (2H, s), 9,57 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$).

10. Izomer syn kwasu 7-[2-(2-aminotiazolilo-4)-2-etoksykarbonylometoksyiminoacetamido]-3-cefemokarboksyłowego-4

Widmo IR $\nu_{\text{maks.}}$ 3250, 3050, 1775, 1720, 1660, 1630, 1550 cm^{-1}

Widmo NMR δ (DMSO- d_6 , ppm): 1,21 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$), 3,59 (2H, s), 4,14 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$), 4,66 (2H, s), 5,10 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 5,83 (1H, dd, $J = 5\text{Hz}$, 8Hz), 6,47 (1H, szeroki s), 6,78 (1H, s), 7,23 (2H, s), 9,52 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3-cefemokarboksyłowego-4 o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę tiazolilową o wzorze 2, w którym R^6 oznacza grupę aminową, chlorowcoalkanoiloaminową, alkaniloaminową, R^2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkenyłowy lub niższy rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony grupą karboksylową lub grupą alkoksycarbonyłową zawierającą niższy rodnik alkoksylowy, a R^5 oznacza grupę karboksylową, grupę alkaniloalksyaloksycarbonyłową, ewentualnie podstawioną grupą nitrową lub grupę aralkoksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym R^7 oznacza rodnik arenosulfonyłowy, alkanosulfonyłowy lub alkanoilowy, a R^1 , R^2 i R^5 mają wyżej podane znaczenie lub sól tego związku, poddaje się reakcji z zasadą, po czym w powstałym związku zawierającym grupę chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową ewentualnie usuwa się grupę chlorowcoalkanoilową lub alkanoilową zabezpieczającą grupę aminową i ewentualnie przeprowadza się grupę alkaniloalksyaloksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową lub grupę aralkoksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową stanowiącą podstawnik R^5 w grupę karboksylową.

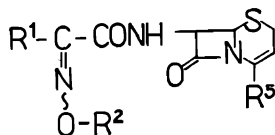
2. Sposób wytwarzania izomeru syn kwasu 7-[2-(2-aminotiazolilo-4)-2-metoksyiminoacetamido]-3-cefemokarboksyłowego-4, jak również jego farmakologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że izomer syn kwasu 7-[2-(2-aminotiazolilo-4)-2-metoksyiminoacetamido]-3-arenosulfonyloksy- lub 3-alkanosulfonyloksy- lub -3-alkaniloalksyaloksycarboksyłowego-4 lub jego sól poddaje się reakcji z zasadą.

3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3-cefemokarboksyłowego-4 o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę tiazolilową o wzorze 2, w którym R^6 oznacza grupę aminową, trityloaminową, chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową, R^2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkenyłowy, niższy rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony grupą karboksylową lub grupą alkoksycarbonyłową zawierającą niższy rodnik alkoksylowy albo niższy rodnik alkinyłowy lub rodnik cykloalkilowy, a R^5 oznacza grupę karboksylową, grupę alkaniloalksyaloksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową lub grupę aralkoksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową, przy czym gdy R^6 oznacza grupę aminową, chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową to wówczas R^2 oznacza rodnik cykloalkilowy lub niższy rodnik alkinyłowy, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym R^7 oznacza rodnik arenosulfonyłowy, alkanosulfonyłowy lub alkanoilowy, a R^1 , R^2 i R^5 mają wyżej podane znaczenie lub sól tego związku, poddaje się reakcji z zasadą, po czym w powstałym związku zawierającym grupę trityloaminową, chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową ewentualnie usuwa się grupę tritylową, chlorowcoalkanoilową lub alkanoilową zabezpieczającą grupę aminową i ewentualnie przeprowadza się grupę alkaniloalksyaloksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową lub grupę aralkoksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową stanowiącą podstawnik R^5 w grupę karboksylową.

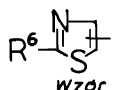
4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3-cefemokarboksyłowego o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę tiazolilową o wzorze 2, w którym R^6 oznacza grupę aminową, grupę trityloaminową, chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową, R^2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenyłowy, rodnik cykloalkilowy, niższy rodnik alkinyłowy, niższy rodnik chlorowcoalkilowy, grupę karboksyalilową zawierającą niższy rodnik alkilowy lub grupę alkoksycarbonyloalkilową zawierającą niższy rodnik alkoksylowy i niższy rodnik alkilowy, a R^5 oznacza grupę karboksylową, grupę alkaniloalksyaloksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową lub grupę aralkoksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową, z wyjątkiem przypadku, w którym R^1 oznacza grupę tiazolilową o wzorze 2, w którym R^6 oznacza grupę aminową, chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową, R^2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkenyłowy lub niższy rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony grupą karboksylową lub grupą alkoksycarbonyłową zawierającą niższy rodnik alkoksylowy, a R^5 oznacza grupę karboksylową, grupę alkaniloalksyaloksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową lub grupę aralkoksycarbonyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową oraz przypadku, w którym R^1 oznacza grupę tiazolilową o wzorze 2, w którym R^6 oznacza grupę aminową, trityloaminową, chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową, R^2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkenyłowy, niższy rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony grupą karbo-

ksylową lub grupą alkoksylkarbonylową zawierającą niższy rodnik alkoksylowy albo niższy rodnik alkinyłowy lub rodnik cykloalkilowy, a R^5 oznacza grupę karboksylową, grupę alkaniloalkoksylkarbonylową ewentualnie podstawioną grupą nitrową lub grupę aralkoksylkarbonylową ewentualnie podstawioną grupą nitrową, przy czym gdy R^4 oznacza grupę aminową, chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową to wówczas R^2 oznacza rodnik cykloalkilowy lub niższy rodnik alkinyłowy, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym R^7 oznacza rodnik arenosulfony-

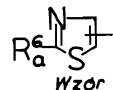
lowy, alkanosulfonyłowy lub alkanoilowy, a R^1 , R^2 i R^5 mają wyżej podane znaczenie lub sól tego związku poddaje się reakcji z zasadą, po czym w powstałym związku zawierającym grupę trityloaminową, chlorowcoalkanoiloaminową lub alkaniloaminową ewentualnie usuwa się grupę tritylową, chlorowcoalkanoilową lub alkanoilową zabezpieczającą grupę aminową i ewentualnie przeprowadza się grupę alkaniloalkoksylkarbonylową ewentualnie podstawioną grupą nitrową lub grupę aralkoksylkarbonylową ewentualnie podstawioną grupą nitrową stanowiącą podstawnik R^5 w grupę karboksylową.



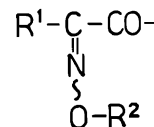
Wzór 1



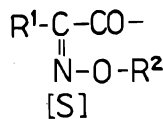
Wzór 2



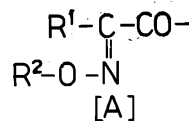
Wzór 2''



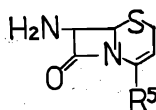
Wzór 4



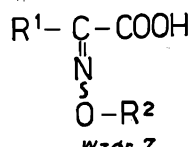
Wzór 4'



Wzór 4''



Wzór 6



Wzór 7

