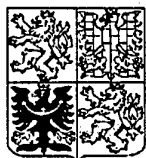


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 670-91

(22) Přihlášeno: 14. 03. 91

(30) Právo přednosti:
19. 03. 90 GB 90/6114

(40) Zveřejněno: 12. 11. 91

(47) Uděleno: 01. 03. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 05. 95

(13) Druh dokumentu: B6

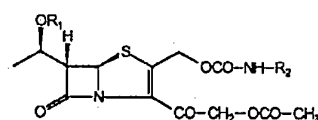
(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 499/06
C 07 D 499/88

(73) Majitel patentu:
FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., Milano,
IT;

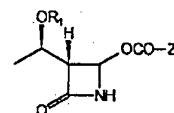
(72) Původce vynálezu:
Bedeschi Angelo, Milano, IT;
Cabri Walter, Razzano, IT;
Marchi Marcello, Novara, IT;
Perrone Ettode, Boffalora Ticino, IT;

(54) Název vynálezu:
**Způsob přípravy penemesterů a
farmaceutický prostředek, který je
obsahuje**

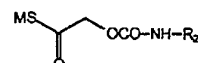
(57) Anotace:
Penemestery obecného vzorce I, kde R_1 = atom vodíku nebo ochranná skupina hydroxylové skupiny a R_2 = atom vodíku nebo C_{1-6} alkyl, se připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R_1 má výše uvedený význam a $Z = C_{1-10}$ alkylová nebo arylová skupina, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, kde R_2 má výše uvedený význam a M = atom vodíku nebo kation, vzniklý azetidion obecného vzorce IV, kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, se kondenzuje s derivátem kyseliny acetoxy-methylstavelové obecného vzorce V, kde X = atom halogenu nebo skupina $-OCOOR_3$, kde $R_3 = C_{1-10}$ alkyl, a vzniklá sloučenina obecného vzorce VI, kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, se cyklizuje a popřípadě se odstraní ochranné skupiny. Penemestery vzorce I vykazují antibakteriální účinky.



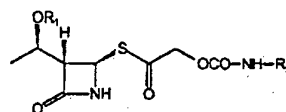
(I)



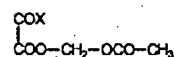
(II)



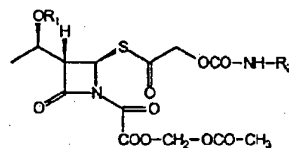
(III)



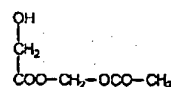
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

Způsob přípravy penemesterů a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy penemesterů z vhodného derivátu kyseliny šťavelové a příslušného azetidinonu.

Dosavadní stav techniky

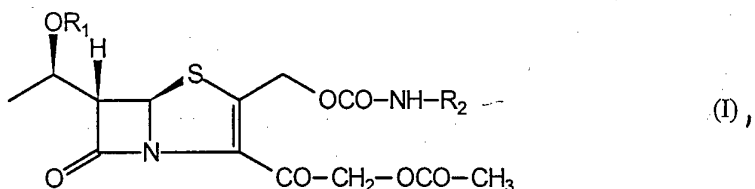
Je známo, že penemy jsou výhodnými antibakteriálními činidly, jak je popsáno například v patentovém spise US č. 4,482.565.

Penemy se mohou připravit mnoha postupy, jak jsou popsány například v britských patentových spisech č. GB-A-2,144.743 nebo GB-A-2,111.496. Známé způsoby jejich přípravy vyžadují dlouhé syntézy a použití nákladných ochranných skupin a činidel; například příprava meziproductu, kyseliny acetoxymetylšťavelové, vyžaduje několikastupňovou syntézu z nákladného oxalylchloridu; nadto se příprava azetidinonů vyznačuje nízkými výtěžky a nedostatečnou čistotou příslušných meziproductů.

Podstata vynálezu

Nyní byl nalezen nový způsob přípravy penemesterů za velmi mírných reakčních podmínek, s vysokou stereoselektivitou, vysokými výtěžky a snadným zpracováním, a nový způsob přípravy kyseliny acetoxymetylšťavelové z levné výchozí látky použitím snadného postupu.

Podstata způsobu podle vynálezu k přípravě sloučeniny obecného vzorce I

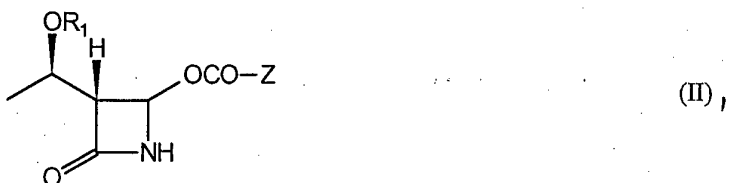


kde znamená

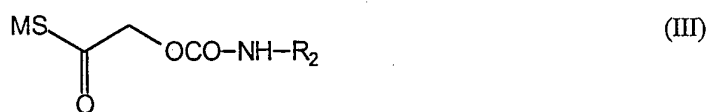
R₁ atom vodíku, skupinu terc.-butyldimetylsilylovou, p-nitrobenzyloxykarbonylovou, 2,2,2-trichloretoxykarbonylovou, trimetylsilylovou, benzylovou, p-bromfenacylovou, trifenylmetylovou nebo pyranilylovou a

R₂ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, spočívá podle vynálezu v tom, že se

a) sloučenina obecného vzorce II

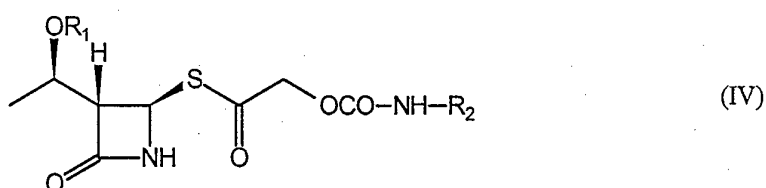


kde R_1 má shora uvedený význam a kde znamená Z alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde R_2 má shora uvedený význam a M znamená atom vodíku nebo kation, ve fázi pevná látka-kapalina nebo v homogenní fázi, v bezvodém organickém rozpouštědle, při teplotě 20 až 100 °C

b) získaný azetidinon obecného vzorce IV

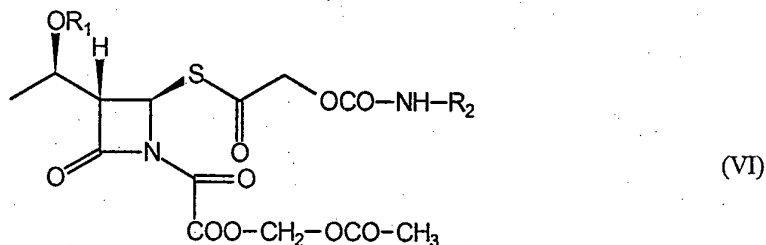


kde R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, se kondenzuje s derivátem kyseliny acetoxymetylštavelové obecného vzorce V



kde znamená X atom halogenu nebo skupinu $-\text{OCOOR}_3$, kde znamená R_3 alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v bezvodém organickém rozpouštědle při teplotě -40 až +40 °C v přítomnosti zásady a

c) získaná sloučenina obecného vzorce VI



kde R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, se cyklizuje a popřípadě se odstraní chránicí skupiny.

Konfigurace sloučenin obecného vzorce I je 5R, 6S, 1R; konfigurace sloučenin obecného vzorce IV je 1R, 3S, 4R.

Ochrannou skupinou R_1 hydroxylové skupiny může být například terc.butyldimetylsilylová, p-nitrobenzyloxykarbonylová, 2,2,2-trichloretoxykarbonylová, trimetylsilylová, benzylová, p-bromfenylacylová, trifenylmetylová nebo pyranýlová skupina, výhodně terc.butyldimetylsilylová, p-nitrobenzyloxykarbonylová, trimetylsilylová nebo pyranýlová skupina, zejména pak terc.butyldimetylsilylová nebo trimetylsilylová skupina.

Jestliže R_2 znamená C_{1-6} alkylovou skupinu, je jí výhodně metylová nebo etylová skupina; nejvýhodněji R_2 znamená atom vodíku. Jestliže Z znamená C_{1-10} alkylovou skupinu, je jí výhodně metylová, etylová nebo propylová skupina; jestliže Z znamená arylovou skupinu, je jí výhodně fenylová skupina, popřípadě substituovaná skupinou, odtahující elektrony, jako je nitro-skupina, metoxyskupina nebo atom halogenu, například bromu, chloru nebo jodu. Kation M výhodně znamená alkalický kov nebo kov alkalických zemin, zejména sodík nebo draslík, nebo amoniou či alkylamoniovou skupinu. Jestliže X je skupina $-OCOOR_3$, znamená R_3 výhodně C_{1-6} alkylovou skupinu, zejména metylovou, etylovou, propylovou nebo butylovou skupinu.

Reakce sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III ve stupni a) se může provádět například v tuhé-kapalné fázi nebo v homogenní fázi, v bezvodém organickém rozpouštědle, při teplotě v rozmezí 20 až 100 °C po dobu od několika minut po několik dní, popřípadě v přítomnosti kvarterní amoniové nebo fosfoniové soli nebo trialkylsilyljodidu.

Výhodnými bezvodými organickými rozpouštědly mohou být například toluen, xylen, metylénchlorid, chloroform, dietyléter, dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, aceton, dimetylformamid, zejména pak toluen, dioxan a tetrahydrofuran. Reakce se výhodně provádí při teplotě od například 25 °C do například 60 °C po dobu od například 2 hodin do například 24 hodin. Kvarterní amoniou nebo fosfoniovou solí může být například cyklická nebo acyklická tetraalkylová, tetraaralkylová, směsná alkylaralkylová amoniová nebo fosfoniová sůl, nebo tetraalkylamoniumhalogenid. Zejména výhodnými jsou tetraetyl- nebo tetrabutylamoniumchlorid nebo bromid. Trialkylsilyljodidem může být například trimetylsilyl- nebo trietylsilyljodid a může se popřípadě připravit in situ z příslušného trialkylsilylchloridu a jodidu alkalického kovu, například z jodidu draselného nebo sodného.

Reakce sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce IV ve stupni b) se výhodně provádí v bezvodém organickém rozpouštědle při teplotě od -40 °C do +40 °C v přítomnosti organické nebo anorganické zásady. Bezvodým organickým rozpouštědlem může být například toluen, xylen, metylénchlorid, chloroform a dietyléter, výhodně pak například toluen, xylen, dietyléter a chloroform. Organickou zásadou může být například cyklický nebo acyklický trialkylamin, směsný alkylarylamin, arylamin nebo směs-

ný heteroaromatický alkylamin; výhodným je například dimetylaminopyridin nebo trietylamin.

Konečná cyklizace ve stupni c) se typicky provádí tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VI s až dvěma molárními ekvivalenty organofosforické sloučeniny v inertním rozpouštědle. Reakce obvykle probíhá při teplotě od 100 °C do 150 °C po dobu od 2 hodin do několika dnů. Organofosforitou sloučeninou může být cyklický nebo acyklický trialkylfosfit, triarylfosfit, smíšený arylfosfit nebo fosforamid. Výhodné jsou trialkylfosfity, zejména trietylfosfit. Vhodná inertní rozpouštědla zahrnují toluen a xylen. Výhodným rozpouštědlem je toluen. Reakce se s výhodou provádí při teplotě přibližně 110 °C po dobu od 5 do 15 hodin.

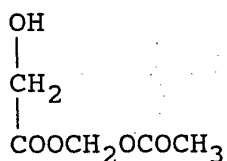
Případné konečné odstranění ochranných skupin se provádí známými postupy, jako například hydrogenolýzou, například v přítomnosti palladia na aktivním uhlí jakožto katalyzátoru, nebo hydrolýzou, buď kyselou hydrolýzou, například s kyselinou octovou nebo šťavelovou, nebo neutrální hydrolýzou v přítomnosti oxidu křemičitého, nebo zásaditou hydrolýzou nebo hydrolýzou za redukčních podmínek, například použitím $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$ nebo $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.

Výchozí sloučeniny obecných vzorců III a V jsou známe. Aze-tidinony obecného vzorce II jsou rovněž známe nebo se mohou připravit, jak popsáno ve výše zmíněných patentových spisech. Pokud není jinak uvedeno, má zde alkylová skupina typicky 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku. Arylovou skupinou, buď jako takovou nebo jako část aralkylové skupiny, je typicky fenylová skupina.

Dalšími předměty vynálezu jsou:

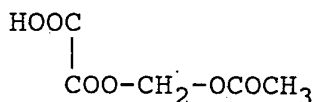
- (i) způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IV, jak je výše definována, reakcí sloučeniny obecného vzorce III, jak je výše definována, se sloučeninou obecného vzorce II, jak je výše definována;
- (ii) způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VI, jak je výše definována, kondenzací sloučeniny obecného vzorce IV, jak je výše definována, se sloučeninou obecného vzorce V, jak je výše definována, a
- (iii) farmaceutický prostředek, zahrnující farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo a, jako aktivní složku, sloučeninu obecného vzorce I, připravenou způsobem podle vynálezu.

Způsob podle vynálezu rovněž zahrnuje přípravu meziprojektu obecného vzorce V, jak je výše definována, která spočívá v tom, že se oxiduje sloučenina vzorce



oxidem chromitým ve vodně kyselém roztoku, vodně organickém roztoku nebo v organickém rozpouštědle, jako je například aceton nebo acetonitril. Překvapivě pouze tyto oxidační podmínky skýtají uspokojivé výtěžky derivátu kyseliny šťavelové.

Výsledná kyselina acetoxymetylšťavelová vzorce



se pak přemění v aktivovaný derivát kyseliny acetoxymetyl šťavelové obecného vzorce V. Je možno použít známých postupů. Například se konverze může provádět v bezvodém organickém rozpouštědle tak, že se kyselina acetoxymetylšťavelová nechá reagovat s halogenačním činidlem, jako je například oxalylhalogenid, s výhodou oxalylchlorid, nebo se sloučeninou obecného vzorce R_3COY , kde R_3 má výše uvedený význam a Y = atom halogenu, s výhodou chloru, popřípadě v přítomnosti organické zásady, jako je například triethylamin.

Vynález je blíže objasněn níže uvedenými příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Acetoxymetyloxalylchlorid (obecného vzorce V, kde $\text{X} = \text{Cl}$)

K suspenzi 11,4 g glykolátu draselného ve 30 ml acetonitrilu se přidá 0,5 g jodidu draselného a 19 g acetoxymetylbromidu. Směs se míchá 6 hodin při teplotě 50 °C, načež se ochladí na teplotu místnosti. Pak se přidá dietyléter a tuhé podíly se odfiltrují. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a olejový zbytek se přečistí chromatograficky na koloně, čímž se získá 8 g acetoxymetylglykolátu v podobě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2,08 (3H, s); 2,72 (1H, s); 4,18 (2H, s); 5,76 (2H, s).

K roztoku 1,48 g acetoxymetylglykolátu ve 200 ml acetonu se přidá 10 ml Jonesova činidla. Reakční směs se míchá dvě hodiny, načež se přidá izopropylalkohol a zelená tuhá látka se odfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vyjme vodou. Přidá se chlorid sodný a vzniklý vodný roztok se opakovaně extrahuje etylacetátem. Spojené organické vrstvy se vysuší bezvodým síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá vyráběný produkt v podobě amorfni tuhé látky. Vykřystalováním z CHCl_3 se získá kyselina acetoxymetylšťavelová v podobě bílých krystalů v množství 1,1 g (výtěžek 65 %). NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2,1 (3H, s); 5,81 (2H, s); 7 (1H, br. s), MS (EI, m/z): 162 (M^+ , 100).

K 1,62 g výše uvedené kyseliny ve 100 ml dietyléteru se za míchání při teplotě 0 °C přidá 0,96 ml oxalylchloridu a kapka dimetylformamidu. Jakmile ustane vyvíjení plynu, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a olejový zbytek se předestiluje, čímž se získá 1,5 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bezbarvé kapaliny, určené jako její bezylester.

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,1 (3H, s); 5,4 (2H, s); 5,95 (2H, s); 7,5 (5H, s).

Příklad 2

4(R)-karbamoyloxyacetylthio-3(S)-(1(R)-terc.butyldimetylsilyloxy-etyl)azetidin-2-on (obecného vzorce IV, kde R₁ = terc.butyldimetylsilyl, R₂ = H)

Metoda A

K roztoku 287 g 4-acetoxy-3-(S)-(1(R)-terc.butyldimetylsilyloxyetyl)-azetidin-3-onu (obecného vzorce II, kde Z = CH₃, R₁ = terc.butyldimetylsilyl) ve 30 ml bezvodého dioxanu se přidá 314 mg sodné soli kyseliny karbamoyloxythiooctové (obecného vzorce III, kde M = Na, R₂ = H). Vzniklá suspenze se míchá 20 minut při teplotě místnosti, načež se přidá 30 ml dietyléteru. Organický roztok se promyje nejprve roztokem chloridu sodného, pak vodou, načež se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se přečistí chromatograficky na koloně, čímž se získá 90 mg nezreagovaného výchozího materiálu a 170 mg v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bílé tuhé látky (výtěžek 67 %, vztaženo na zreagovaný produkt).
NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0,1 (6H, s); 0,75 (9H, s); 1,18 (3H, d); 3,18 (1H, dd); 4,23 (1H, m); 4,75 (2H, ABq); 5,35 (1H, d); 5,45 (2H, br.s); 7 (1H, s).

Metoda B

Směs 287 mg 4-acetoxy-3-(S)-(1(R)-terc.butyldimetylsilyloxyetyl)-azetidin-2-onu se 314 mg sodné soli kyseliny karbamoyloxythiooctové a 20 mg tetraethylamoniumchloridu v dietyléteru se přes noc míchá při teplotě místnosti, čímž se získá v záhlaví uvedený produkt (zjištěno vysokotlakou kapalinovou chromatografií vůči standardu).

Metoda C

Reakce se provádí stejným postupem jako u metod A a B, jen se jako výchozí látky použije 350 mg 4-benzoyloxy-3-(S)-(1(R)-terc.butyldimetylsilyloxyetyl)-azetidin-2-onu (obecného vzorce II, kde R₁ = terc.butyldimetylsilyl, Z = fenyl), čímž se získá 200 mg v záhlaví uvedeného produktu.

Metoda D

K roztoku 287 mg 4-acetoxy-3-(S)-[1(R)-terc.butyldimetylsilyloxyetyl]-azetidin-2-onu v 10 ml bezvodého acetonitrilu se

přidá 0,098 ml trimetylsilylchloridu a 300 mg jodidu draselného. Po 15 minutách se přidá 169 mg kyseliny karbamoyloxythioalocetové a vzniklá směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá nadbytek propylenoxidu a po vodném zpracování a chromatografickém přečištění se získá 78 mg (výtěžek 31 %) v záhlaví uvedené sloučeniny.

Příklad 3

Acetoxymetyléster kyseliny (5R,6S)-2-karbamoyloxymetyl-6-(1(R)-terc.butyldimetylsilyloxyetyl)-penem-3-karboxylové (obecného vzorce I, kde $R_1 = \text{terc.butyldimetylsilyl}$, $R_2 = \text{H}$)

K 0,5 g 4(R)-karbamoyloxyacetylthio-3(S)-(1(R)-terc.butyldimetylsilyloxyetyl)azetidin-2-onu v 50 ml bezvodého toluenu se při teplotě 0 °C přikape 0,25 ml triethylaminu a 0,33 ml acetoxymetyloxalylchloridu. Po desetiminutovém míchání se reakční směs zředí dietyléterem, promyje nejprve vodou, pak roztokem chloridu sodného, načež se vysuší síranem sodným. Dietyléter se oddestiluje za sníženého tlaku a ke zbylému toluenovému roztoku, zahřátému na mírnou refluxní teplotu, se přidá 0,7 ml triethylfosfitu. Roztok se pak zahřívá 6 hodin pod zpětným chladičem. K ochlazenému roztoku se pak přidá dietyléter, načež se roztok promyje fosfátovým pufrům (pH = 6,5) a vodou, vysuší síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Surový zbytek se přečistí chromatograficky na koloně, čímž se získá 0,47 g v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě bílé tuhé látky.

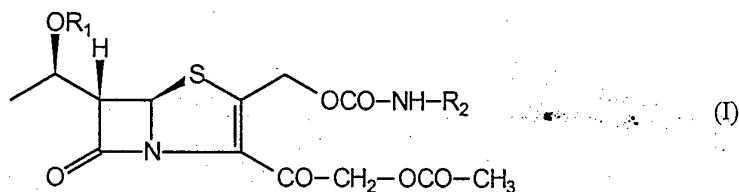
NMR (CDCl_3), δ (ppm): 0,7 (6H, s); 0,87 (9H, s); 1,23 (3H, d); 2,11 (3H, s); 3,7 (1H, dd); 4,22 (1H, m); 4,85 (2H, br.s); 5,05 a 5,48 (2H, ABq); 5,58 (1H, d); 5,33 (2H, ABq).

Průmyslová využitelnost

Způsob přípravy penemesterů s antibakteriální účinností, použitelných jako účinné látky pro farmaceutické prostředky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy penemesterů obecného vzorce I

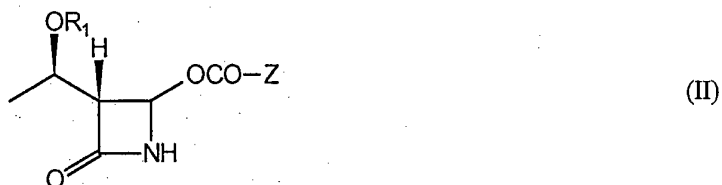


kde znamená

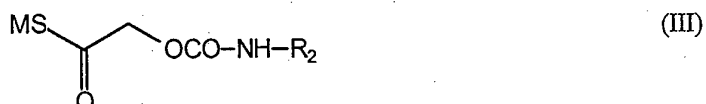
R_1 atom vodíku, skupinu terc.-butyldimetylsilylovou, p-nitrobenzyloxykarbonylovou, 2,2,2-trichloretoxykarbonylovou,

trimetylsilylovou, benzylovou, p-bromfenacylovou, trifenylmetylovou nebo pyransylovou a

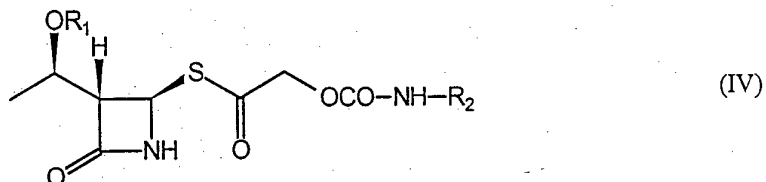
R_2 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde R_1 má shora uvedený význam a kde znamená Z alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo arylovou skupinu, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



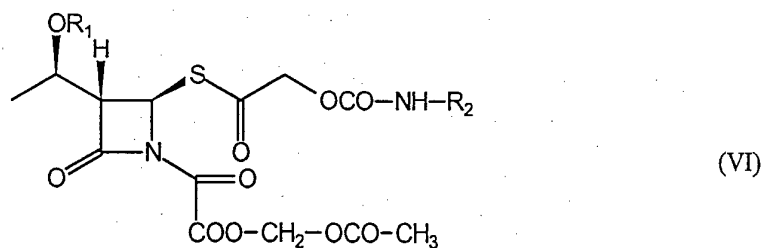
kde R_2 má shora uvedený význam a M znamená atom vodíku nebo kation, ve fázi pevná látka-kapalina nebo v homogenní fázi, v bezvodém organickém rozpouštědle, při teplotě 20 až 100 °C, získaný azetidion obecného vzorce IV



kde R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, se kondenzuje s derivátem kyseliny acetoxymetylšťavelové obecného vzorce V



kde znamená X atom halogenu nebo skupinu $-OCOOR_3$, kde znamená R_3 alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, v bezvodém organickém rozpouštědle při teplotě -40 až +40 °C v přítomnosti zásady a získaná sloučenina obecného vzorce VI



kde R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, se cyklizuje a popřípadě se odstraní chránicí skupiny.

2. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IV, definované v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce II, definovaná v nároku 1, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, definovanou v nároku 1, ve fázi pevná látka-kapalina nebo v homogenní fázi, v bezvodém organickém rozpouštědle, při teplotě 20 až 100 °C.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde má R₁ význam uvedený v nároku 1 a Z znamená fenylovou skupinu.
4. Způsob podle nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce III, kde má R₂ význam uvedený v nároku 1 a M znamená atom alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy.
5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce III, kde má R₂ význam, uvedený v nároku 1 a M znamená atom sodíku nebo draslíku.
6. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce III, kde má R₂ význam, uvedený v nároku 1 a M znamená atom vodíku.
7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako bezvodého organického rozpouštědla používá toluenu, xylenu, metylénchloridu, chloroformu, dietyléteru, dioxanu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu, acetonu nebo dimetylformamidu.
8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako bezvodého organického rozpouštědla používá toluenu, dioxanu nebo tetrahydrofuranu.
9. Způsob podle nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí při teplotě 25 až 60 °C po dobu 2 až 24 hodin.
10. Způsob podle nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí v přítomnosti kvarterní amoniové nebo fosfoniové soli nebo trialkylsilyljodidu.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako kvarterní amoniové nebo fosfoniové soli používá cyklické nebo acyklické tetraalkylamoniové, tetraaralkylamoniové, smíšené alkyl-aralkylamoniové nebo tetraalkylfosfoniové, tetraaralkylfosfoniové nebo smíšené alkyl-aralkylfosfoniové soli nebo tetraalkylamoniumhalogenidu.
12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako trialkylsilyljodidu používá trimetylsilyljodidu, připraveného in situ z trimetylsilylchloridu a z jodidu draselného.
13. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VI, definované v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce IV, definovaná v nároku 1, kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce V, definovanou v nároku 1 v bezvodém organickém rozpouštědle při teplotě -40 až $+40$ °C v přítomnosti zásady.
14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako bezvodého organického rozpouštědla používá toluenu, xylenu, metylénchloridu, chloroformu nebo dietyléteru.
15. Způsob podle nároku 1 nebo 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako zásady používá cyklického nebo acyklického trialkylaminu, smíšeného alkylarylaminu, arylaminu nebo smíšeného heteroaromatického alkylaminu.
16. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde znamená R_1 skupinu terc.-butyldimetylsilylovou, p-nitrobenzyloxykarbonylovou, trimetylsilylovou nebo pyranylovou a Z má v nároku 1 uvedený význam.
17. Způsob podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II, kde znamená R_1 skupinu terc.-butyldimetylsilylovou nebo trimetylsilylovou a Z má v nároku 1 uvedený význam.
18. Způsob podle nároku 1 až 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce III, kde znamená R_2 skupinu metylovou nebo etylovou a M má v nároku 1 uvedený význam.
19. Způsob podle nároků 1 až 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce III, kde znamená R_2 atom vodíku a M má v nároku 1 uvedený význam.

20. Farmaceutický prostředek s antibakteriální účinností, v y -
z n a č u j í c í s e t í m, že jakožto účinnou látku
obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, připravitelnou způsobem
podle nároků 1 až 19, a farmaceuticky vhodný nosič, ředidlo
nebo excipient.

Konec dokumentu
