



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207576  
(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 501/60//  
A 61 K 31/545

(22) Přihlášeno 11 03 78  
(21) [PV 1544-78]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 03 77  
[77 07307] Francie

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 03 84

(72)  
Autor vynálezu

HEYMES RENÉ, ROMAINVILLE a LUTZ ANDRÉ, STRASBOURG  
(Francie)

(73)  
Majitel patentu

ROUSSEL-UCLAF, ROMAINVILLE (Francie)

## (54) Způsob přípravy oximových derivátů kyseliny 7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové

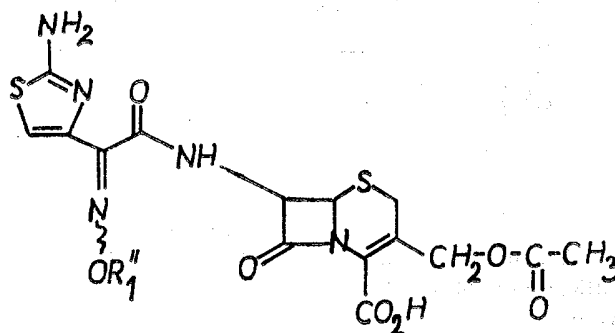
1

2

Vynález se týká způsobu přípravy nových oximových derivátů kyseliny 7-aminothia-

zolyacetamidocefalosporanové  
vzorce Ib

obecného

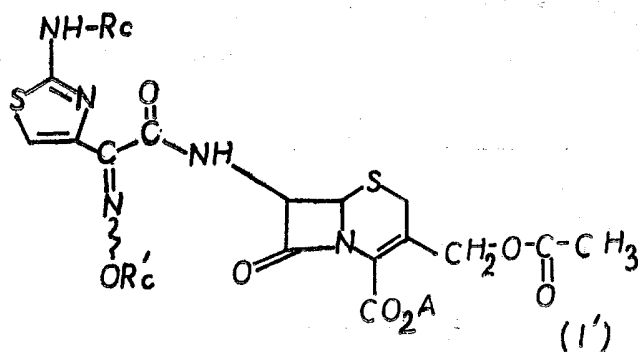


(1b)

ve kterém

R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4.

V čs. patentu č. 207 575 je popsán způsob přípravy nových oximových derivátů kyseliny 7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové obecného vzorce I'



ve kterém

Rc znamená atom vodíku, skupinu, která je snadno odštěpitelná kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou nebo chloracetátovou skupinu,

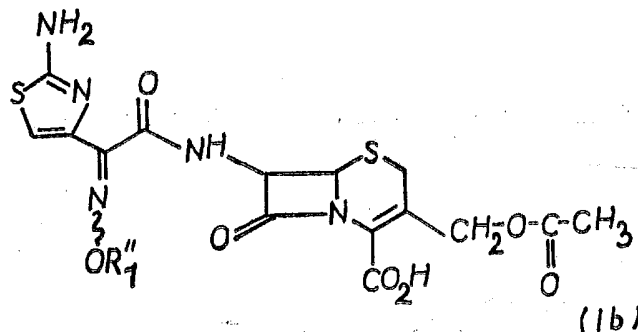
Rc' znamená atom vodíku, skupinu, která je snadno odštěpitelná kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, chloracetylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4,

A znamená buď atom vodíku nebo ekvivalent alkalického kovu, kovu alkalických zemin, hořčíku nebo aminové organické báze, a

vlnitá čára znamená, že skupina ORc' se

může nacházet v jedné nebo druhé z obou možných poloh syn nebo anti, přičemž v případě, že Rc' znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, potom i Rc znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, v případě, že Rc' znamená chloracetylovou skupinu, potom i Rc znamená chloracetylovou skupinu a v případě, že Rc' znamená atom vodíku, potom i Rc znamená atom vodíku.

Předmětem vynálezu je varianta způsobu, popsaného v čs. patentu č. 207 575, pro přípravu oximových derivátů kyseliny 7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové obecného vzorce Ib



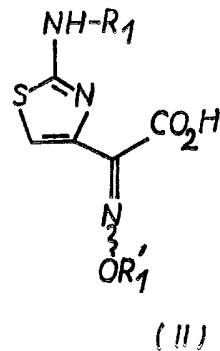
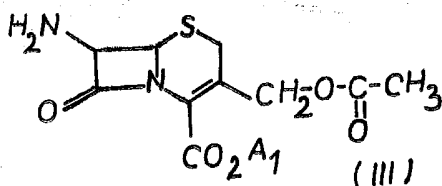
ve kterém

R1'' znamená atom vodíku nebo nenasycenou nebo nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, a

vlnitá čára znamená, že se skupina OR1'' může vyskytovat v poloze syn- nebo anti-, jehož podstata spočívá v tom, že se uvede v reakci derivát kyseliny 7-aminocefalosporanové obecného vzorce III

ve kterém

A1 znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, jako je benzhydrilová skupina, terc.butylová skupina, benzylová skupina, p-methoxybenzylová skupina a trichlorethylová skupina, s kyselinou obecného vzorce II



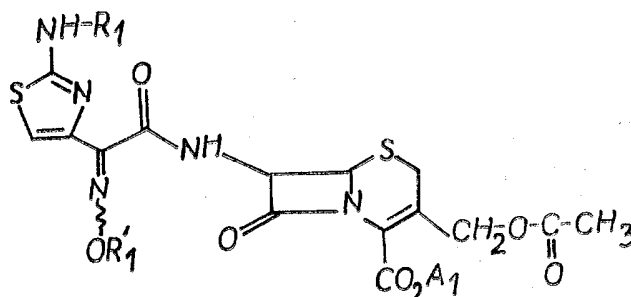
nebo s funkčním derivátem této kyseliny, přičemž v obecném vzorci II

$R_1$  znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, jako je terc.butoxykarbonylová skupina, tritylová skupina, benzylová skupina, trichlorethylová skupina, karbobenzyloxy-skupina, formylová skupina, trichlorethoxykarbonylová skupina nebo 2-tetrahydropyran-yllová skupina, nebo chloracetylovou skupinu a

$R_1'$  znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolý-

zou, jako je terc.butoxykarbonylová skupina, tritylová skupina, benzylová skupina, trichlorethylová skupina, karbobenzyloxy-skupina, formylová skupina, trichlorethoxykarbonylová skupina nebo 2-tetrahydropyran-yllová skupina, nebo chloracetylovou skupinu anebo nasycenou nebo nenasyčenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

a vlnitá čára znamená, že skupina  $OR_1'$  se vyskytuje v poloze syn- nebo anti-, za vzniku produktu obecného vzorce XI



(XI)

ve kterém  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $A_1$  a vlnitá čára mají výše uvedený význam, načež se na uvedený produkt obecného vzorce XI působí jedním nebo několika činidly pro kyselou hydrolýzu, jako je kyselina mravenčí, kyselina trifluor-octová, kyselina octová nebo systém zinek/kyselina octová, jedním nebo několika hydrogenolyzačními činidly, jako je vodík v přítomnosti katalyzátoru, thiomocovinou nebo jedním nebo několika z výše uvedených činidel za vzniku produktu obecného vzorce Ib.

Jak již bylo popsáno v popise vynálezu k čs. patentu č. 207 575, mohou být jako skupiny snadno odštěpitelné kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, které mohou znamenat  $R_1$  a  $R_1'$ , uvedeny například:

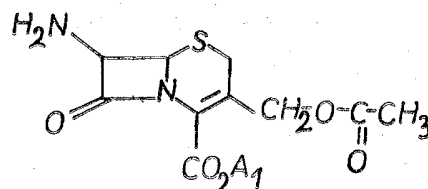
- terc.butoxykarbonylskupina,
- tritylová skupina,
- benzylová skupina,
- dibenzylová skupina,
- trichlorethylová skupina,
- benzyloxykarbonylskupina nebo
- formylová skupina.

Rovněž je možné uvést trichlorethoxykarbonylovou skupinu nebo 2-tetrahydropyran-yllovou skupinu.

Jako významy obecného substituentu  $A_1$  je možné uvést:

- benzhydrylovou skupinu,
- terc.butyllovou skupinu,
- benzylovou skupinu,
- p-methoxybenzylovou skupinu a
- trichlorethylovou skupinu.

Při výhodném způsobu provedení způsobu podle vynálezu se na produkt obecného vzorce



působí funkčním derivátem kyseliny obecného vzorce II, jako je anhydrid nebo chlorid kyseliny, přičemž anhydrid může být připraven in situ působením chloromravenčanu isobutylnatého nebo dicyklohexylkarbodiimidu na kyselinu.

Rovněž je možné použít i dalších halogenidů anebo ostatních anhydridů, vytvořených in situ působením dalších chloromravenčanů alkylnatých, dialkylnatých nebo dalšího dicykloalkylkarbodiimidu. Je možné rovněž použít i jiných funkčních derivátů kyseliny obecného vzorce II, jako například azidu kyseliny, aktivního amidu kyseliny nebo aktivního esteru kyseliny, vytvořeného například s hydroxysukcinimidem, p-nitrofenolem nebo 2,4-dinitrofenolem.

V případě, že se výše uvedená reakce provádí za použití halogenidu kyseliny obecného vzorce II nebo anhydridu, vytvořeného

ho s chloromravenčanem isobutylnatým, potom se tato reakce s výhodou provádí v přítomnosti bazického činidla.

Jako bazického činidla je možné například použít uhlíčitany alkalického kovu nebo terciární organické báze, jakou je například N-methylmorfolin, pyridin nebo trialkylamin, jako například triethylamin.

Při transformaci produktů obecného vzorce XI na produkty obecného vzorce Ib dojde k nahrazení obecných substituentů  $R_1$  a  $A_1$  atomy vodíku. Stejně je tomu v případě, kdy  $R_1'$  znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou anebo chloracetylovou skupinu; potom při uvedené transformaci dojde rovněž k nahrazení atomy vodíku.

Za tímto účelem se produkt obecného vzorce XI uvede v reakci s jedním nebo několika činidly pro kyselou hydrolýzu, a to v případě, že obecné substituenty  $R_1$  a  $A_1$  znamenají skupinu odštěpitelnou kyselou hydrolýzou a  $R_1'$  znamená skupinu odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo alkylovou skupinu.

V případě, že obecné substituenty  $R_1$  a  $A_1$  znamenají skupinu odštěpitelnou hydrogenolýzou a  $R_1'$  znamená skupinu odštěpitelnou hydrogenolýzou nebo alkylovou skupinu, potom se na produkt obecného vzorce XI působí jedním nebo několika hydrogenolyzačními činidly.

Na produkt obecného vzorce XI se působí jedním nebo několika činidly pro kyselou hydrolýzu a jedním nebo několika hydrogenolyzačními činidly v případě, že alespoň jeden ze substituentů  $R_1$ ,  $A_1$  a  $R_1'$  znamená skupinu odštěpitelnou kyselou hydrolýzou a alespoň jedna z těchto skupin znamená skupinu odštěpitelnou hydrogenolýzou.

Na produkt obecného vzorce XI se konečně působí thiomochovinou a případně jedním nebo několika činidly pro kyselou hydrolýzu nebo hydrogenolýzu v případě, že alespoň jeden z obecných substituentů  $R_1$  a  $R_1'$  znamená chloracetylovou skupinu.

Jako činidlo pro kyselou hydrolýzu, jehož působení se podrobuje produkty obecného vzorce XI, lze uvést:

kyselinu mravenčí,  
kyselinu trifluoroctovou nebo  
kyselinu octovou.

Uvedené kyseliny mohou být použity buď za bezvodých podmínek nebo ve vodných roztocích. Rovněž je možné použít systému tvořeného zinkem a kyselinou octovou.

Pro odštěpení terc.butoxykarbonylové nebo tritylové skupiny, které mohou znamenat obecné substituenty  $R_1$  nebo  $R_1'$ , a benzhydrylové, terc.butyllové nebo p-methoxybenzyllové skupiny, které mohou znamenat obecný substituent  $A_1$ , se s výhodou používá činidla pro kyselou hydrolýzu, jakým je například bezvodá kyselina trifluoroctová ne-

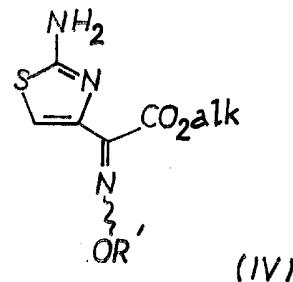
bo vodné roztoky kyseliny mravenčí nebo kyseliny octové.

Pro odštěpení trichlorethylové skupiny, která může znamenat obecný substituent  $R_1$ ,  $R_1'$  a  $A_1$ , se s výhodou použije systému, tvořeného zinkem a kyselinou octovou.

Pro odštěpení dibenzyllové a benzyloxykarbonylové skupiny, které mohou znamenat obecné substituenty  $R_1$  a  $R_1'$ , a benzylové skupiny, která může znamenat obecné substituenty  $R_1$ ,  $R_1'$  a  $A_1$ , se s výhodou použije hydrogenolyzačního činidla, jakým je vodík v přítomnosti katalyzátoru.

Reakce thiomochoviny s produktem obecného vzorce XI, obsahujícím alespoň jednu chloracetylovou skupinu, se s výhodou provádí v neutrálním nebo kyselém prostředí. Tento typ reakce je popsán Masakim (JACS, 90, 4508/1968).

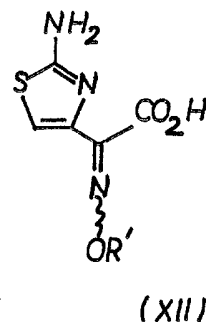
Produkty obecného vzorce II, ve kterém mají obecné substituenty výše uvedený význam, se připraví tak, že se působí nejdříve bází a potom kyselinou na produkt obecného vzorce IV.



ve kterém

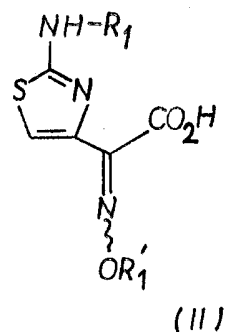
$R'$  znamená atom vodíku, skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou nebo nasycenou nebo nenasyčenou alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4 a

alk znamená alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, k získání produktu obecného vzorce XII



ve kterém

$R'$  má výše uvedený význam, na který se působí funkčním derivátem skupiny snadno odštěpitelné kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou nebo chloracetylové skupiny za vzniku produktu obecného vzorce II



ve kterém

R<sub>1</sub> znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou anebo chloracetylovou skupinu a

R<sub>1'</sub> znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, chloracetylovou skupinu nebo nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4.

Bází, které se použije ke zmýdelnění produktu obecného vzorce XII, je s výhodou hydroxid sodný; nicméně může být rovněž použito i dalšíchází, jakými jsou například uhličitán draselný nebo baryt.

Kyselinou, které se použije k izolaci kyseliny obecného vzorce XI, je s výhodou zředěná kyselina chlorovodíková; může být však rovněž použito i kyseliny octové nebo kyseliny mravenčí.

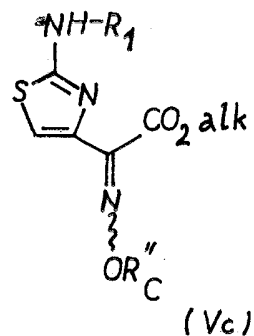
Funkčním derivátem skupiny snadno odštěpitelné kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, je s výhodou tritylchlorid, použitý v přítomnosti triethylaminu nebo jiných terciárních aminovýchází, jakými jsou například trialkylaminy, methylmorfolin nebo pyridin.

Rovněž je možné použít dalších funkčních derivátů skupin snadno odštěpitelných kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou. Jako příklady těchto derivátů je možné uvést chloromravenčan terc.butylnatý, připravený in situ, nebo azidomravenčan terc.butylnatý, chloromravenčan trichlorethylnatý nebo benzylchloroformiát, smíšený anhydrid kyseliny mravenčí a kyseliny octové připravený in situ, benzylhalogenid, s výhodou benzylchlorid, nebo dibenzylchlorid, anhydrid kyseliny ftalové nebo N-etoxykarbonylftalimid.

Funkčním derivátem skupiny chloracetylové je s výhodou anhydrid kyseliny chloroctové nebo halogenid této kyseliny, jakým je například monochloracetylchlorid.

V případě, že se uvedená reakce provádí za použití chloracetylhalogenidu, potom se s výhodou pracuje v přítomnosti bazického činidla, které je identické s výše uvedenými bazickými činidly.

Produkty obecného vzorce Vc

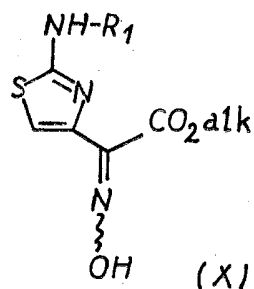


ve kterém

R<sub>1</sub> znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou anebo chloracetylovou skupinu,

R<sub>C</sub>'' znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou nebo chloracetylovou skupinu odlišnou od R<sub>1</sub> a

alk znamená alkylovou skupinu s celkovým počtem uhlíkových atomů 1 až 4, se připraví tak, že se na produkt obecného vzorce X



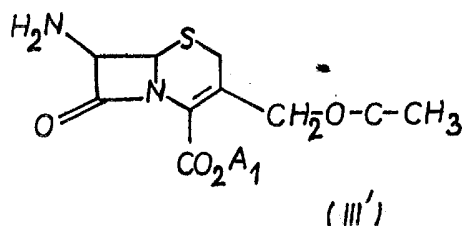
ve kterém R<sub>1</sub> a alk mají výše uvedený význam, působí funkčním derivátem skupiny snadno odštěpitelné kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou nebo chloracetylové skupiny R<sub>C</sub>'' k získání produktu obecného vzorce Vc.

Skupinou snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, která znamená R<sub>1</sub>, je s výhodou tritylová skupina.

Funkčním derivátem skupiny snadno odštěpitelné kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, kterým se působí na produkt obecného vzorce X, je s výhodou dihydronopyranyl.

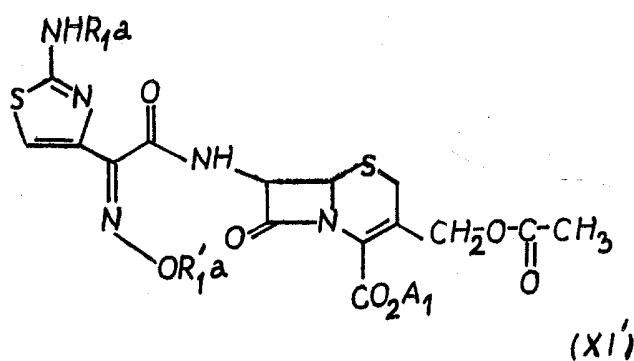
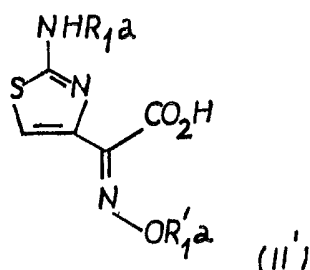
Nicméně je rovněž možné použít výše uvedených funkčních derivátů.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové ve formě isomeru syn, jehož podstata spočívá v tom, že se uvede v reakci derivát kyseliny 7-aminocefalosporanové obecného vzorce III'



ve kterém

A<sub>1</sub> znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, jako je benzhydrilová skupina, terc.butylová skupina, benzylová skupina, p-methoxybenzylová skupina a trichlorethylová skupina, s kyselinou obecného vzorce II'



ve formě izomeru syn, přičemž v uvedeném vzorci XI' mají A<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub> a R<sub>1'a</sub> výše uvedený význam, načež se na produkt obecného vzorce XI' působí jedním nebo několika činidly pro kyselou hydrolýzu, jako je kyselina mravenčí, kyselina trifluoroctová, kyselina octová nebo systém zinek/kyselina octová, jedním nebo několika hydrogenolyzačními činidly, jako je vodík, v přítomnosti katalyzátoru, thiomocovinou nebo jedním nebo několika z výše uvedených činidel za vzniku požadované kyseliny.

Při výhodném provedení výše uvedeného způsobu se použije funkčního derivátu kyseliny obecného vzorce II', kterým je symetrický anhydrid, vytvořený in situ pomocí dicyklohexylkarbodiimidu.

Skupinou, která znamená R<sub>1a</sub>, je s výhodou tritylová skupina.

R<sub>1'a</sub> znamená s výhodou tritylovou skupinu nebo tetrahydropyranylovou skupinu a A<sub>1</sub> s výhodou znamená terc.butylovou skupinu.

ve formě isomeru syn nebo s funkčním derivátem této kyseliny, přičemž v uvedeném obecném vzorci II',

R<sub>1a</sub> a R<sub>1'a</sub> znamenají každý skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, jako je terc.butoxykarbonylová skupina, tritylová skupina, benzylová skupina, trichlorethylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, trichlorethoxykarbonylová skupina nebo 2-tetrahydropyranylová skupina, nebo chloracetylovou skupinu, přičemž když R<sub>1'a</sub> znamená chloracetylovou skupinu, potom také R<sub>1a</sub> znamená chloracetylovou skupinu, za vzniku produktu obecného vzorce XI'

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy soli kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové ve formě isomeru syn, jehož podstata spočívá v tom, že se obvyklými metodami převede na sůl kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová ve formě isomeru syn.

Uvedené převedení na sůl uvedeně kyseliny se provede za obvyklých podmínek, které jsou rovněž popsány v popise vynálezu k čs. patentu č. 207 575.

Předmětem vynálezu je zejména výše popsaný způsob, jehož podstata spočívá v tom, že se připraví sodná sůl kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové ve formě isomeru syn.

Je popsán rovněž způsob přípravy kyseliny 2-[2-tritylamino-4-thiazolyl]-2-tritylhydroxyiminoctové ve formě isomeru syn, jehož podstata spočívá v tom, že se působí

bází a potom kyselinou na produkt obecného vzorce IV, ve kterém R' znamená atom vodíku, načež se na získaný produkt obecného vzorce XII působí tritylchloridem.

Při výhodném způsobu provedení tohoto způsobu se na produkt obecného vzorce IV působí nejdříve hydroxidem sodným a potom kyselinou octovou.

Rovněž je popsán způsob přípravy ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tetrahydropranyloxyimino]acetátu ve formě isomeru syn, jehož podstata spočívá v tom, že se na produkt obecného vzorce X, ve kterém R<sub>1</sub> znamená tritylovou skupinu a alk znamená ethylovou skupinu, působí dihydropyranem.

Produkty připravené způsobem podle vynálezu mají velmi dobrou antibiotickou účinnost jednak vůči grampozitivním bakteriím, jakými jsou například stafylokoky a streptokoky, zejména vůči penicilínu rezistentní stafylokoky, a jednak vůči gramnegativním bakteriím, jakými jsou například coliformní bakterie, Klebsielly, Salmonelly a Proteus.

Vzhledem k výše uvedeným vlastnostem mohou být uvedené produkty použity jakožto léčiva při léčení nemocí způsobených nákazou choroboplodnými zárodky, zejména při léčení onemocnění, jejichž příčinou je napadení stafylokoky, jako například otrava krve stafylokoky, pyodermitidy, septické a hnisající rány, anthrax, flegmony, erisipely, chřipky, bronchopneumonie a zápaly plic.

Uvedené farmaceuticky přijatelné produkty mohou být rovněž použity jako léčiva při léčení *collibacillos* a přidružených infekcí, při léčení infekcí, způsobených mikroorganismy *Proteus*, *Klebsiella* a *Salmonella* a při léčení ostatních onemocnění, vyvolaných gramnegativními bakteriemi.

Uvedené produkty mohou být tedy použity pro přípravu farmaceutických přípravků, obsahujících jako účinnou látku jeden z výše uvedených produktů, připravených způsobem podle vynálezu.

Jako příklady těchto přípravků je třeba zejména uvést farmaceutické přípravky, obsahující jakožto účinnou látku kyselinu 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylovou ve formě isomeru syn a její fyziologicky neškodné soli s alkalickými kovy, kovy alkalických zemin, hořčíkem a organickými aminovými bázemi.

Zejména je třeba uvést farmaceutické přípravky, obsahující jako účinnou látku:

— kyselinu 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylovou ve formě isomeru syn a

— sodnou sůl kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové ve formě isomeru syn.

Tyto přípravky mohou mít tuhou nebo kapalnou formu, běžně používanou v lékařství, jako například mohou být použity ve formě normálních tablet nebo dražé, granulí, čípků, injekčních přípravků, mastí, krémů nebo gelů; tyto přípravky mohou být připraveny o sobě známými metodami.

Účinná látka, popřípadě účinné látky mohou být v uvedených farmaceutických přípravcích inkorporovány do obvykle používaných pomocných látek, jakými jsou například talek, arabská guma, laktóza, škrob, stearat hořečnatý, kakaové máslo, vodná nebo nevodná vehikula, tuky rostlinného nebo živočišného původu, parafinové deriváty, glykoly, rozličná smáčedla, dispergační nebo emulgační činidla a konzervační prostředky.

Dávka účinné látky je závislá na druhu léčené nemoci, na věku a stavu léčené osoby, na způsobu aplikace účinné látky a na účinné látce samotné. Tato dávka například činí pro produkt z příkladu provedení 1 nebo 2 u člověka 0,5 až 1 gram třikrát denně při intramuskulární aplikaci.

V následující části popisu je uvedeno několik příkladů provedení způsobu podle vynálezu.

#### Příklad 1

Kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn

#### Stupeň A:

Ethyl-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyimino]acetát, isomer syn

0,8 g thiomocoviny se rozpustí ve 2,4 ml ethanolu a 4,8 ml vody. K takto získanému roztoku se potom během 5 minut přidá roztok 2 g ethyl-(4-chlor-2-hydroxyiminoacetyl)acetátu a vzniklá směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí. Za částečného vakua se potom odežene destilací podstatný podíl ethanolu. Zbytek se zneutralizuje na hodnotu pH 6 a k takto zneutralizovanému podílu se potom přidá pevný hydrogenuhličitan sodný. Směs se ochladí ledem, odstředí, pevný podíl se potom promyje vodou a vysuší za vakua při teplotě 40 °C.

Získá se 1,32 g požadovaného produktu. Teplota tání tohoto produktu je 232 °C.

Pro C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S:

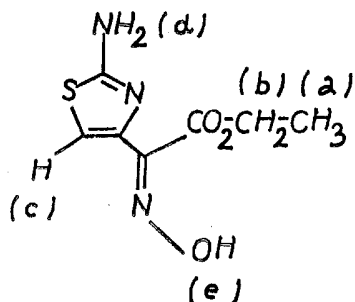
vypočteno:

39,06 % C, 4,21 % H, 19,52 % N, 14,9 % S; nalezeno:

38,9 % C, 4,4 % H, 19,7 % N, 14,6 % S.

NMR-spektrum:

(DMSO, 60 MHz)



- (a) triplet centrováný na 1,25 ppm;  
 $J = 7$  Hz;  
 (b) kvadruplet centrováný na 4,27 ppm;  
 $J = 7$  Hz;  
 (c) singlet při 6,83 ppm;  
 (d) singlet při 7,11 ppm;  
 (e) singlet při 11,4 ppm.

#### Stupeň B:

Kyselina 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminooctová, isomer syn

21,5 g produktu, připraveného ve stupni A, se přidá ke 200 ml absolutního ethanolu a 55 ml 2 N hydroxidu sodného. Rezultující směs se potom míchá na vodní lázni při teplotě 45 °C. Po 30 minutách se reakční směs umístí do vodní lázně s ledem a pH této reakční směsi se upraví na hodnotu 6 přidávkem kyseliny octové. Dojde k vysrážení.

Sraženina se odstředí, promyje ethanolem s obsahem 50 % vody a potom etherem. Po vysušení se získá 16,9 g požadovaného produktu.

$R_f = 0,05$  (eluční soustava: octan ethylnatý-ethanol-voda: 70/20/10).

#### Stupeň C:

Sodná sůl kyseliny 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tritylhydroxyiminooctové, isomer syn

Smísí se 16,9 g kyseliny, připravené ve stupni B, 50 ml dimethylformamidu a 42 ml triethylaminu. Rezultující směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě okolí, přičemž dojde k úplnému rozpuštění.

Reakční směs se potom ochladí na teplotu -20 °C, přičemž částečně vykristalizuje triethylaminová sůl. K získané směsi se potom zavádí během 15 minut při teplotě -20 °C 54 g tritylchloridu ve 100 ml chloroformu. Směs se potom nechá během jedné hodiny a za míchání ohřát na teplotu okolí. Směs se nalije do 200 ml vody, obsahující 40 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové.

Směs se dekantuje, organická fáze se dvakrát promyje 200 ml vody, vysuší, odstředí, rozpouštědlo se odežene za sníženého tlaku a zbytek se převede do ethylacetátu.

Přidá se 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, směs se míchá a dekantuje. Sodná sůl vykristalizuje. Směs se ochladí ledem, odstředí a pevný odstředěný podíl se promyje octanem ethylnatým. Přitom se získá 27 g požadované sodné soli.

$R_f = 0,33$  (ether).

#### Stupeň D:

Terc.butyl-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tritylhydroxyiminooctamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylát, isomer syn

Smísí se 17,2 g sodné soli kyseliny 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tritylhydroxyiminooctové (isomer syn), získané ve stupni C, ve 170 ml chloroformu, a 170 ml jednonormální kyseliny chlorovodíkové. Směs se dekantuje a pětkrát promyje vodou. Po vysušení a odstředění se odežene rozpouštědlo.

Rezultující zbytek se převede do 170 ml methylenchloridu. K získané směsi se přidá 2,8 g dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se potom míchá po dobu jedné hodiny, načež se odstředí 1,9 g dicyklohexylmočoviny.

K filtrátu se potom přidá 3,66 g terc.butyl-7-amino-3-acetoxymethylcef-3-em-4-karboxylátu.

Směs se míchá po dobu dvou hodin při teplotě okolí, promyje se normální kyselinou chlorovodíkovou, potom vodou, 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nakonec opět vodou.

Organická fáze se vysuší, odstředí, rozpouštědlo se odežene, zbytek se převede do methylenchloridu a eluuje na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené methylenchloridem s obsahem 5 % etheru.

Důležité frakce ( $R_f = 0,78$  v etheru) se sloučí. Rozpouštědlo se odežene za sníženého tlaku a zbytek se převede do isopropyletheru.

Po oddělení vrstev a odstředění se pevný podíl promyje isopropyletherem.

Získá se 5,8 g požadovaného produktu.

Pro  $C_{57}H_{51}O_7N_5S_2$ :

vypočteno:

69,7 % C, 5,2 % H, 7,1 % N, 6,5 % S;

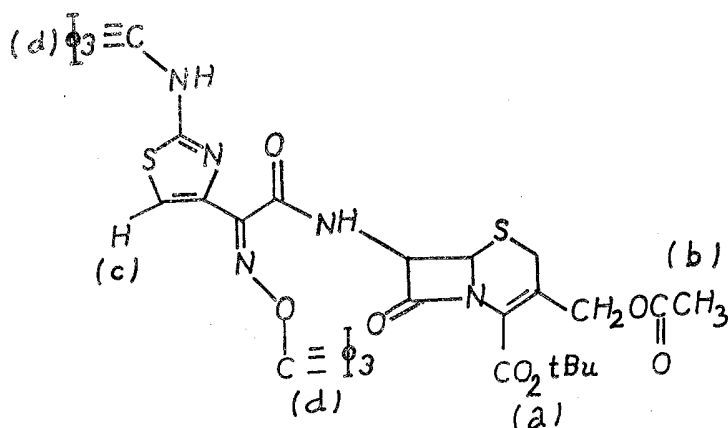
nalezeno:

70,4 % C, 5,6 % H, 6,5 % N, 5,9 % S.

NMR-spektrum:

( $CDCl_3$ , 60 MHz)





- 
- The chemical structure shows a thiazine ring system. A thiazine ring is fused to a five-membered ring containing a carbonyl group (C=O) and a nitrogen atom. The thiazine ring has a methyl group (CH<sub>3</sub>) at position 2, a carboxylic acid group (CO<sub>2</sub>H) at position 4, and a side chain at position 6. The side chain consists of a methylene group (CH<sub>2</sub>) attached to an ester group (OC(=O)CH<sub>3</sub>). The thiazine ring also has an amino group (NH<sub>2</sub>) at position 5. The side chain is connected to the thiazine ring via a carbonyl group (C=O) and a nitrogen atom (NH). The side chain is labeled (a). The amino group is labeled (c). The carbonyl group of the side chain is labeled (d). The nitrogen atom of the side chain is labeled (b). The methyl group is labeled (e).

- 43,2 g ethyl-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyimino]acetátu ve formě isomeru syn, připraveného ve stupni A příkladu provedení 1, se přidá ke 120 ml bezvodého dimethylformamidu.

Získaná směs se ochladí na teplotu  $-35^{\circ}$  Celsia a k takto ochlazené směsi se přidá 32 ml triethylaminu a potom během 30 minut po částech 60 g tritylchloridu. Teplota reakční směsi se nechá vystoupit na teplotu okolí, přičemž je možné pozorovat úplné rozpuštění. Směs se potom zahřeje na teplotu  $30^{\circ}\text{C}$ . Po jedné hodině se reakční směs nalije na 1,2 l ledové vody, obsahující 40 ml kyseliny chlorovodíkové (424,4 g/l).

Rezultující směs se potom míchá na ledové vodní lázni, načež se odstředí. Pevný podíl se promyje normální kyselinou chlorovodíkovou a roztře s etherem.

Získá se 69,3 g odpovídajícího chlorhydrátu.

Volná báze se získá rozpuštěním uvedeného produktu v 5 objemech methanolu, ke kterým bylo přidáno 120 % triethylaminu, a vysrážením pozvolným přidávkem 5 objemů vody.

Pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno:

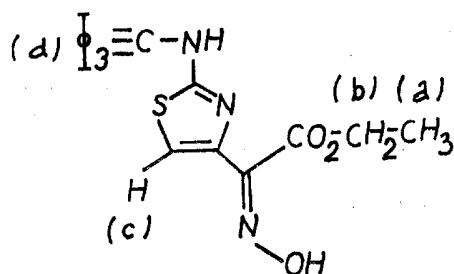
67,6 % C, 5,1 % H, 9,1 % N, 6,9 % S;

nalezeno:

67,5 % C, 5,1 % H, 8,8 % N, 6,8 % S.

NMR-spektrum:

( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)



(a) triplet centrováný na 1,31 ppm,  
 $J = 7 \text{ Hz}$ ;

(b) kvadruplet centrováný na 4,37 ppm,  
 $J = 7 \text{ Hz}$ ;

(c) singlet při 6,37 ppm;

(d) singlet při 7,28 ppm.

Stupeň B:

Ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tetrahydropyran-4-ylidene]acetát,  
isomer syn

5,6 g produktu, připraveného ve stupni A, se přidá k 56 ml redestilovaného dihydropyranu. Reakční směs se umístí na ledovou vodní lázeň, načež se k této směsi přidá 2,4 g kyseliny p-toluensulfonové.

Reakční směs se míchá po dobu jedné a půl hodiny, přičemž se nechá teplota této směsi vystoupit na teplotu okolí. Takto ohrátá směs se potom nalije do směsi 100 ml benzenu, 100 ml vody a 2 ml triethylaminu.

Po dekantaci, promytí vodou, vysušení, odstředění a promytí benzenem se odežene rozpouštědlo. Zbytek se převede do isopropyletheru, načež se roztok naočkuje ke krystalizaci a nechá přes noc v ledničce. Krystaly se potom odstředí a promyjí v isopropyletheru.

Získá se 4,42 g produktu, tajícího při teplotě  $184^{\circ}\text{C}$ .

Pro sůl kyseliny p-toluensulfonové

$\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{N}_3\text{S}_2$

vypočteno:

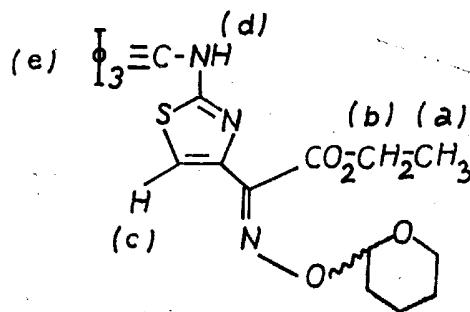
63,9 % C, 5,5 % H, 5,9 % N, 9,0 % S;

nalezeno:

63,7 % C, 5,5 % H, 5,8 % N, 8,9 % S.

NMR-spektrum:

( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)



(a) triplet centrováný na 1,36 ppm;  
(b) kvadruplet centrováný na 4,39 ppm;  
(c) singlet při 6,60 ppm;  
(d) singlet při 6,91 ppm;  
(e) singlet při 7,28 ppm.

Stupeň C:

Kyselina 2-[2-tritylamino-4-thiazolyl]-2-tetrahydropyran-4-ylidenoxyiminoctová,  
isomer syn

4,56 g produktu, připraveného ve stupni B, se přidá ke 45 ml dioxanu a 8,4 ml 2 N hydroxidu sodného. Reakční směs se potom zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny a třiceti minut. Směs se potom ochladí na ledové vodní lázni, přičemž dojde k vyloučení soli. Tato se odstředí a promyje vodným dioxanem a potom etherem k získání 4,66 g sodné soli.

Odpovídající kyselina se získá rozpuštěním uvedeného produktu v 50 ml dioxanu, okyselením kyselinou mravenčí (pH = 5) a vysrážením přidáním 90 ml vody.

Získaný produkt taje při teplotě  $180^{\circ}\text{C}$ .

NMR-spektrum:

( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz)

6,69 ppm (proton thiazolového cyklu);  
7,31 ppm (aromatický zbytek).

Stupeň D:

Terc.butyl-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tetrahydropyranyloxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylát, isomer syn

0,362 g produktu, připraveného ve stupni C, se přidá k 0,244 g terc.butyl-(7-amino-3-acetoxymethyl-3-cefem-4)karboxylátu a 0,280 g dicyklohexylkarbodiimidu ve 4 ml bezvodého chloroformu. Reakční směs se potom míchá po dobu dvou hodin při teplotě okolí. Vytvořená dicyklohexylmočovina se odstředí a promyje chloroformem.

Z resultujícího kapalného podílu po odstředění se odežene rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku; zbytek se rozpustí v jednom mililitru etheru a takto chromato-

grafuje na sloupci silikagelu za použití etheru jako elučního činidla.

Frakce s  $R_f = 0,38$  se sloučí, načež se z takto sloučené frakce odežene rozpouštědlo za sníženého tlaku. Zbytek se převede do isopropyletheru, odstředí a promyje isopropyletherem. Získá se 0,184 g požadovaného produktu.

Pro  $C_{43}H_{45}O_8N_5S_2$

vypočteno:

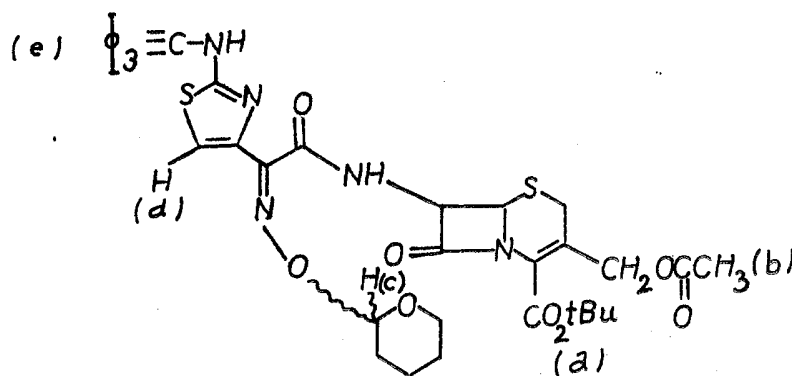
62,7 % C, 5,5 % H, 8,5 % N, 7,8 % S;

nalezeno:

62,8 % C, 3,9 % H, 8,1 % N, 7,5 % S;

NMR-spektrum:

( $CDCl_3$ , 60 MHz)



- (a) 1,53 ppm;
- (b) 2,07 ppm;
- (c) 5,46 ppm;
- (d) 6,76 ppm;
- (e) 7,28 ppm.

Stupeň E:

Kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn

638 mg produktu, získaného v předcházejícím stupni D, se míchá po dobu 15 minut při okolní teplotě v 1,8 ml kyseliny trifluoroctové. K resultující směsi se potom přidá 18 ml isopropyletheru. Po odstředění vyloučené sraženiny se získá 404 mg produktu.

Těchto 404 mg uvedeného produktu se potom míchá po dobu 15 minut při teplotě 50 °C s 2 ml vodného 50% roztoku kyseliny mravenčí. Získaná směs se potom zahustí za vakua k suchu a zbytek se převede do 1 ml ethanolu. Zahustění k suchu se provádí při teplotě 30 °C. K ethanolové směsi se potom přidá kapka pyridinu a požadovaný produkt se odstředí.

Tento produkt je identický s produktem, získaným v příkladě provedení 1.

Příklad 3

Kyselina 7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tritylhydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn

Stupeň A:

Ethyl-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tritylhydroxyimino]acetát, isomer syn

1,08 g ethyl-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyimino]acetátu ve formě isomeru syn, připraveného ve stupni A příkladu provedení 1, se rozpustí v 8 ml chloroformu. K takto získanému roztoku se přidá 1,5 ml triethylaminu a potom při teplotě 5 °C během 25 minut roztok 3 g tritylchloridu v 6 ml chloroformu. Získaná směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě okolí.

Směs se potom promyje 18 ml vody, 8 ml normální kyseliny chlorovodíkové a třikrát 20 ml vody. Po vysušení se pevný podíl odstředí a kapalný podíl se zahustí k suchu. Zbytek se převede do isopropanolu, ze kterého se nechá vykrystalizovat.

Získá se 2,3 g požadovaného produktu, tajícího při teplotě 140 °C.

#### Stupeň B:

Sodná sůl kyseliny 2-[2-tritylamino-4-thiazolyl]-2-tritylhydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn

0,7 g produktu, získaného ve stupni A, se rozpustí v 3,5 ml teplého dioxanu. Takto získaný roztok se zahřeje na teplotu 110 °C, načež se k tomuto roztoku za míchání a po kapkách přidá 1 ml 2N hydroxidu sodného. V míchání se potom pokračuje ještě po dobu jedné hodiny a 50 minut při teplotě, která je blízká teplotě varu reakční směsi, načež se reakční směs ochladí a sodná sůl, která se vyloučila, se odstředí.

Získaný produkt je identický s produktem, získaným ve stupni C příkladu provedení 1.

#### Stupeň C:

Kyselina 7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tritylhydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn

5,12 g sodné soli, získané v předcházejícím stupni B, se suspenduje v 50 ml chloroformu. K takto vzniklé suspenzi se potom přidá 50 ml normální kyseliny chlorovodíkové. Směs se potom míchá, dekantuje a třikrát promyje 50 ml vody. Po vysušení, odstředění a zahustění k suchu se získá kyselina 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tritylhydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová ve formě isomeru syn.

Takto získaná kyselina se rozpustí v 50 mililitrech methylenchloridu. K získanému roztoku se potom přidá 1,6 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se míchá při okolní teplotě po dobu jedné hodiny; dicyklohexylmočovina se odstředí a získaný roztok se ochladí na teplotu -10 °C; k takto ochlazenému roztoku se potom přidá kyselina 7-aminocefalosporanová ve formě roztoku v 10 ml methylenchloridu a 1,2 ml triethylaminu. Reakční směs se míchá po dobu dvou hodin při okolní teplotě, načež se k reakční směsi přidá 50 ml normální kyseliny chlorovodíkové. Směs se potom míchá, dekantuje, promyje třikrát 50 ml vody, vysuší, odstředí a zahustí k suchu.

Po převedení zbytku do ethanolu a odstředění se získá 2,36 g surového kondenzátu. Tento produkt se převede na diethylaminovou sůl kyseliny 7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tritylhydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové ve formě isomeru syn účinkem diethylaminu v etheru.

K získané soli se přidává normální kyselina chlorovodíková v přítomnosti methylenchloridu k dosažení kyselé oblasti pH. Roztok se promyje vodou, vysuší a odpaří k suchu.

Získá se 0,75 g vyčištěného požadovaného produktu.

#### Příklad 4

Kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn

Ditritylový produkt, získaný v předcházejícím příkladu provedení 3, se rozpustí v 5 ml 50% vodného roztoku kyseliny mravenčí. Takto získaný roztok se míchá po dobu 15 minut při teplotě 50 °C, načež se odeženou rozpouštědla, zbytek se převede do etheru, odstředí a promyje etherem.

Tímto způsobem se získá produkt ve formě mravenčanu.

Takto získaný mravenčan se rozetře s 3 mililitry vody, obsahující několik kapek pyridinu (pH asi 6). Po odstředění, promytí vodou a vysušení se získá požadovaný produkt, který je identický s produkty, získanými v příkladech 1 a 2.

#### Příklad 5

Sodná sůl kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn

0,613 g kyseliny, získané v příkladech 1, 2 nebo 4, se rozpustí ve směsi 2 ml destilované vody a 2 ml molárního roztoku octanu sodného v methanolu. K takto získanému roztoku se přidá 60 mg aktivního uhlí, roztok se odstředí, promyje 2 ml methanolu a zahustí k suchu za vakua při teplotě 30 °C; zbytek se převede do ethanolu, přičemž se získá po odstředění a vysušení 0,432 g požadované sodné soli.

#### Příklad 6

Krystalická sodná sůl kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové, isomer syn

1,78 g kyseliny, získané v příkladech 1, 2 nebo 4, se suspenduje v 8 ml methanolu. K takto získané suspenzi se přidá 8 ml molárního roztoku octanu sodného v methanolu, načež požadovaná sodná sůl ihned vykrytalizuje. Směs se potom míchá ještě po dobu 15 minut za účelem dokončení konverze, odstředí, promyje ethanolu a potom etherem.

Získá se 1,53 g bílého krystalického produktu.

Pro  $C_{15}H_{14}O_7N_5S_2Na$

vypočteno:

38,88 % C, 3,04 % H, 15,11 % N, 13,84 % S, 4,96 % Na;

nalezeno:

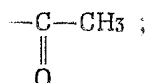
38,8 % C, 3,1 % H, 15,1 % N, 13,8 % S,  
4,85 % Na.

Infračervené spektrum:  
(nujol)

$\text{C} = \text{O}$  1753, 1724, 1683  $\text{cm}^{-1}$

NH, OH 3597  $\text{cm}^{-1}$

NMR-spektrum:  
[DMSO, 60 MHz]  
Singlet při 2,01



singlet při 6,65  
(proton thiazolového cyklu);

singlet při 7,16  
(aminová skupina  $\text{NH}_2$ ).

#### Příklad 7

Připraví se injekční přípravek následujícího složení:

- kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn 500 mg,
- vodný sterilní excipient do 5 ml.

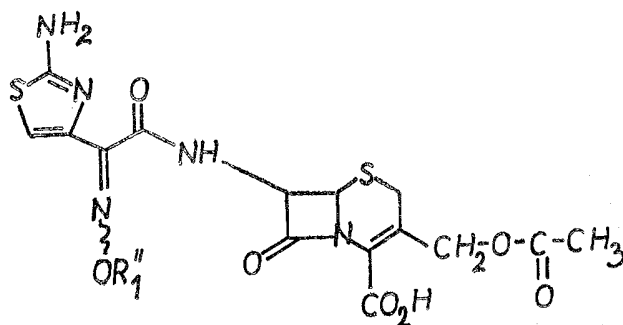
#### Příklad 8

Připraví se želatinové tobolky následujícího složení:

- kyselina 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová, isomer syn 250 mg,
- excipient k doplnění hmotnosti jedné tobolky na 400 mg.

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy oximových derivátů kyseliny 7-aminothiazolylacetamidocefalosporanové obecného vzorce Ib

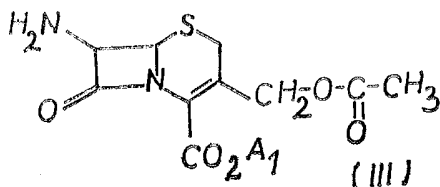


(Ib)

ve kterém

$\text{R}_1$  znamená atom vodíku nebo nasycenou nebo nenasyčenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

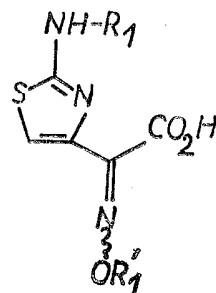
a vlnitá čára znamená, že skupina  $\text{—OR}_1$  se může nacházet v poloze syn nebo anti, vyznačený tím, že se uvede v reakci derivát kyseliny 7-aminocefalosporanové obecného vzorce III



(III)

ve kterém

$\text{A}_1$  znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, jako je benzhydrilová skupina, terc.butylová skupina, benzylová skupina, p-methoxybenzylová skupina a trichlorethoxylová skupina, s kyselinou obecného vzorce II



(II)

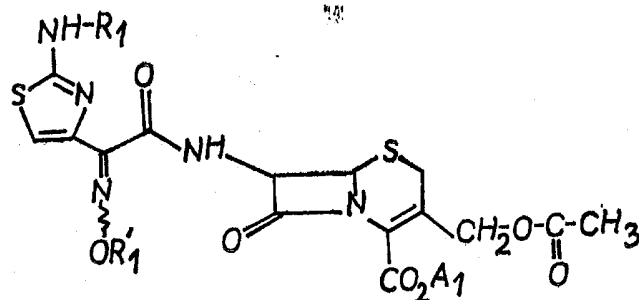
nebo s funkčním derivátem této kyseliny, přičemž v obecném vzorci II

$R_1$  znamená skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, jako je terc.butoxykarbonylová skupina, tritylová skupina, benzylová skupina, trichlorethylová skupina, benzyloxykarbonylskupina, formylová skupina, trichlorethoxykarbonylová skupina nebo 2-tetrahydropyranylová skupina, nebo chloracetylovou skupinu, a

$R_1'$  znamená skupinu snadno odštěpitelnou

kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, jako je terc.butoxykarbonylová skupina, tritylová skupina, benzylová skupina, trichlorethylová skupina, benzyloxykarbonylskupina, formylová skupina, trichlorethoxykarbonylová skupina nebo 2-tetrahydropyranylová skupina, nebo nenasycenou alkylovou skupinu nebo nasycenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

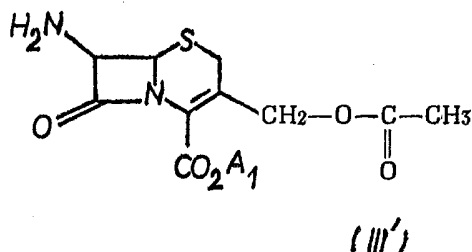
a vlnitá čára má výše uvedený význam, za vzniku produktu obecného vzorce XI



(XI)

ve kterém  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $A_1$  a vlnitá čára mají výše uvedený význam, načež se na uvedený produkt obecného vzorce XI působí jedním nebo několika činidly kyselé hydrolýzy, jako je kyselina mravenčí, kyselina trifluoroctová, kyselina octová nebo systém zinek/kyselina octová, jedním nebo několika hydrogenolyzačními činidly, jako je vodík v přítomnosti katalyzátoru, thiomocovinou nebo jedním nebo několika z výše uvedených činidel za vzniku produktu obecného vzorce Ib.

2. Způsob podle bodu 1 přípravy kyseliny 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové ve formě isomeru syn, vyznačený tím, že se uvede v reakci derivát kyseliny 7-aminocefalosporanové obecného vzorce III'



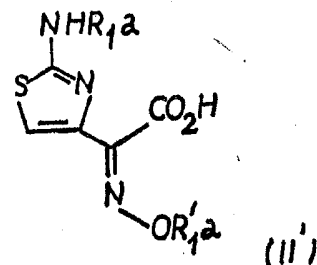
(III')

ve kterém

$A_1$  znamená skupinu snadno odštěpitel-

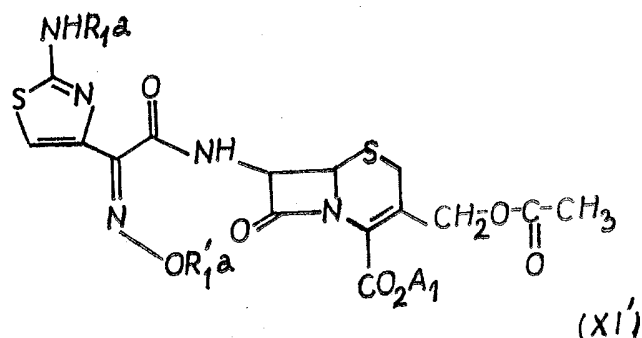
nou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, jako je benzhydrylová skupina, terc.butoxykarbonylová skupina, benzylová skupina, p-methoxybenzylová skupina a trichlorethylová skupina,

s kyselinou obecného vzorce II'



(II')

ve formě isomeru syn nebo s funkčním derivátem této kyseliny, přičemž v uvedeném obecném vzorci II'  $R_{1a}$  a  $R_{1'a}$  znamenají skupinu snadno odštěpitelnou kyselou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, jako je terc.butoxykarbonylová skupina, tritylová skupina, benzylová skupina, trichlorethylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, formylová skupina, trichlorethoxykarbonylová skupina nebo 2-tetrahydropyranylová skupina, nebo chloracetylovou skupinu, přičemž když  $R_{1'a}$  znamená chloracetylovou skupinu, potom také  $R_{1a}$  znamená chloracetylovou skupinu, za vzniku produktu obecného vzorce XI'



ve formě isomeru syn, přičemž v uvedeném vzorci XI' mají  $\text{A}_1$ ,  $\text{R}_{1a}$  a  $\text{R}_{1'a}$  výše uvedený význam, načež se na produkt obecného vzorce XI' působí jedním nebo několika činidly pro kyselou hydrolýzu, jako je kyselina mravenčí, kyselina trifluoroctová, kyselina octová nebo systém zinek/kyselina octová, jedním nebo několika hydrogenolyzačními činidly, jako je vodík v přítomnosti katalyzátoru, thiomocovinou nebo jedním nebo

několika z výše uvedených činidel k získání požadované kyseliny.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se použije sloučeniny obecného vzorce II', ve kterém  $\text{R}_{1a}$  znamená tritylovou skupinu nebo tetrahydropyranylovou skupinu, a sloučeniny obecného vzorce III', ve kterém  $\text{A}_1$  znamená terc.butylovou skupinu, a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam.