



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBRŮBY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248747
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 499/00
//A 61 K 31/43

[22] Přihlášeno 29 01 85

[21] (PV 6933-85)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 30 01 84
(575354) Spojené státy americké

[40] Zveřejněno 12 06 86

[45] Vydáno 15 03 88

[72]

Autor vynálezu

CHEN YUPHYNG LIANG, GROTON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

[73]

Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 6-(subst.)hydroxymethylpenicilanových kyselin

1

Vynález se týká nových 6-(subst.)hydroxymethylpenicilanových kyselin, jejich esterů a farmaceuticky upotřebitelných solí, farmaceutických prostředků obsahujících zmíněné sloučeniny, způsobu výroby těchto látek a jejich použití jako inhibitorů β -laktamasy a jako meziproduktů pro jejich výrobu.

Jednou z nejznámějších skupin antibakteriálních činidel, která je široce používána, je skupina látek známých jako β -laktamová antibiotika. Tyto sloučeniny jsou charakterizovány přítomností jádra obsahujícího 2-azetidionový (β -laktamový) kruh nakondenzovaný buď na thiazolidinový, nebo dihydro-1,3-thiazinový kruh. Pokud toto jádro obsahuje thiazolidinový kruh, označují se příslušné sloučeniny obecně jako peniciliny, zatímco obsahuje-li jádro dihydrothiazinový kruh, označují se takovéto sloučeniny jako cefalosporiny. Typickými příklady penicilinů běžně používaných v klinické praxi jsou benzylpenicilin (penicilin G), fenoxymethylpenicilin (penicilin V), ampicilin a cerbenicilin, typickými příklady obvyklých cefalosporinů jsou cefalothin, cefalexin a cefazolin.

Přes velmi rozšířené použití a obecně přijetí β -laktamových antibiotik jako cenných chemoterapeutických činidel mají nicméně

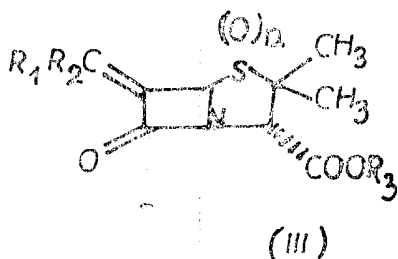
2

tyto látky hlavní nevýhodu v tom, že některé z nich nejsou účinné proti určitým mikroorganismům. Předpokládá se, že v četných případech je tato resistance příslušného mikroorganismu na dané β -laktamové antibiotikum způsobena tím, že tento mikroorganismus produkuje β -laktamasy. β -Laktamasy jsou enzymy, které štěpí β -laktamový kruh penicilinů a cefalosporinů za vzniku produktů nevykazujících antibakteriální účinnost. Některé látky však mají schopnost inhibovat β -laktamasy a pokud se inhibitor β -laktamasy použije v kombinaci s penicilinem nebo cefalosporinem, může se tím zvýšit antibakteriální účinnost tohoto penicilinu nebo cefalosporinu proti určitým mikroorganismům. O zvýšení antibakteriální účinnosti se hovoří v případě, že antibakteriální aktivita kombinace látky inhibující β -laktamasy a β -laktamového antibiotika je výrazně vyšší než součet antibakteriálních aktivit individuálních komponent.

V souladu s tím vynález popisuje 6-(subst.)hydroxymethylpenicilanové kyseliny, jejich 1,1-dioxidy a soli a estery těchto sloučenin, kteréžto látky jsou užitečné jednak jako inhibitory β -laktamasy a jednak jako meziprodukty pro výrobu těchto inhibitorů.

V evropské zveřejněné přihlášce vynálezu

č. 50 805 jsou popsány sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

n má hodnotu 0, 1 nebo 2,

R_1 představuje kyanoskupinu nebo určitý karbonylový zbytek,

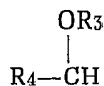
R_2 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo atom halogenu a

R_3 představuje atom vodíku nebo snadno hydrolysovatelnou skupinu, které jsou užitečné jako inhibitory β -laktamasy. V téže přihlášce jsou popsány estery 6-oxopenicilanové kyseliny, odpovídající sulfoxidy a sulfony, jakož i způsob jejich použití k výrobě sloučenin obecného vzorce III reakcí s fosforanem obecného vzorce $R_1R_2C=P(C_6H_5)_3$.

V britské zveřejněné přihlášce vynálezu č. 2 053 220 A jsou mj. popsány určité 6-methylen-1,1-dioxopenicilanové kyseliny a estery shora uvedeného obecného vzorce III, kde n má hodnotu 2 a R_1 a R_2 buď nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu, popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou aminoskupinu, nebo oba tyto symboly společně s uhlíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří tří- až sedmičlenný karbocyklický nebo heterocyklický kruh.

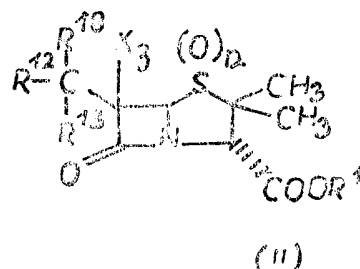
Americký patentový spis č. 4 287 181 popi-

suje 1,1-dioxidy a estery určitých 6-substituovaných penicilanových kyselin, kde substituentem v poloze 6 je zbytek vzorce



v němž mj. R_3 znamená atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu a R_4 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, přičemž tyto látky jsou užitečné jako inhibitory β -laktamasy.

Předložený vynález popisuje nové deriváty 6-(subst.)hydroxymethylpenicilanových kyselin obecného vzorce II

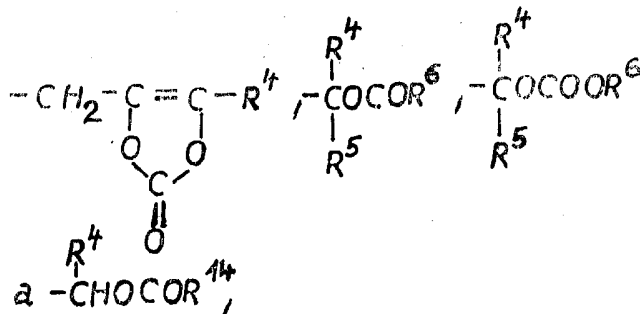


ve kterém

n má hodnotu 0 nebo 2,

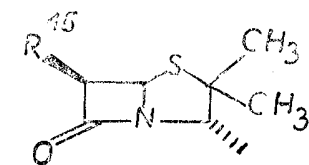
X_3 znamená atom vodíku nebo bromu,

R^1 představuje zbytek R^a nebo R^b , kde R^a znamená chránicí skupinu karboxylové funkce vybranou ze skupiny zahrnující tetrahydropyranylový, allylový, benzylový, 4-nitrobenzylový, benzhydriový, 2,2,2-trichlorethylový, terc.butylový a fenacylový zbytek a R^b znamená atom vodíku nebo esterový zbytek snadno hydrolysovatelný in vivo, vybraný ze skupiny zahrnující 3-ftalidylový zbytek, 4-krotonolaktonylový zbytek, γ -butyrolakton-4-yllový zbytek, zbytek vzorce

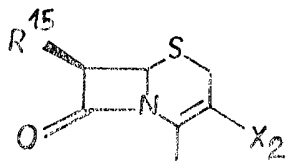


v nichž

každý ze symbolů R^4 a R^5 znamená vždy atom vodíku nebo metylovou skupinu, R^6 představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a R^{14} znamená zbytek vzorce



nebo

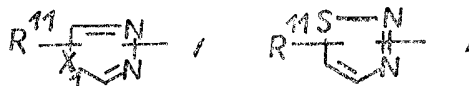
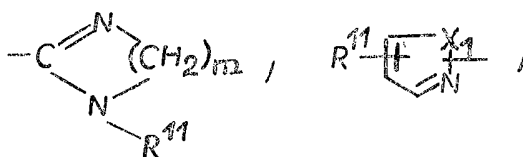
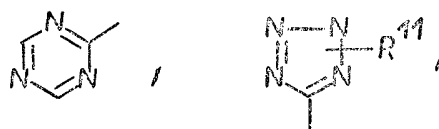
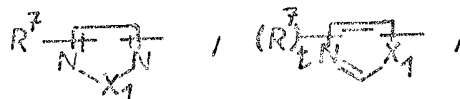
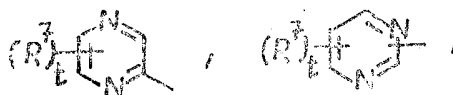
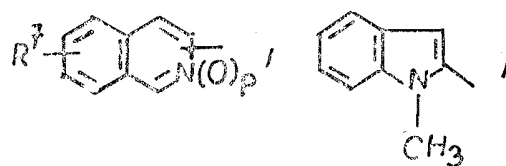
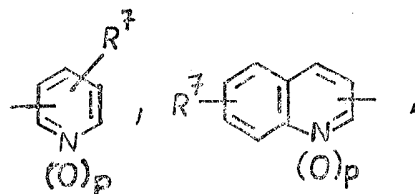
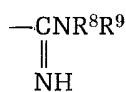
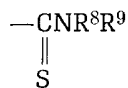
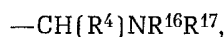


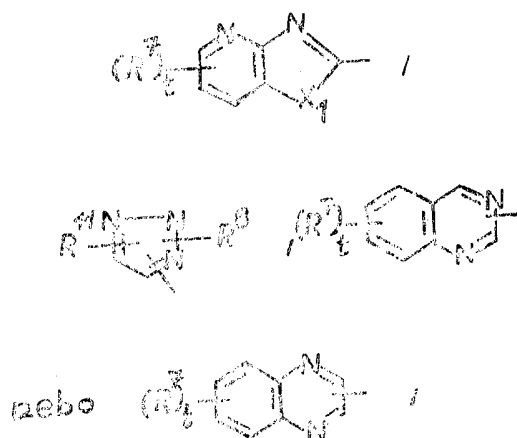
v nichž X_2 představuje substituent v poloze 3 známého β -laktamového antibiotika cefalosporinového typu a R^{15} znamená substituent v poloze 6 nebo 7 známého β -laktamového antibiotika penicilinového nebo cefalosporinového typu, přičemž zvláště výhodnými skupinami ve významu symbolu R^{14} jsou shora uvedené penicilinové zbytky, v nichž R^{15} představuje

2-fenylacetamidoskupinu,
2-fenoxyacetamidoskupinu,
D-2-amino-2-fenylacetamidoskupinu,
D-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)acetamidoskupinu,
2-karboxy-2-fenylacetamidoskupinu,
2-karboxy-2-(2-thienyl)acetamidoskupinu,
2-karboxy-2-(3-thienyl)acetamidoskupinu,
D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazinokarbonylamino)-2-fenylacetamidoskupinu,
D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazinokarbonylamino)-2-(4-hydroxyfenyl)acetamidoskupinu nebo
2,2-dimethyl-4-fenyl-5-imidazolidinon-1-ylou skupinu,

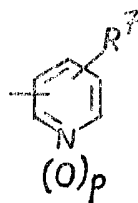
R^{18} představuje atom vodíku, alkanoylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, pyrazinkarbonylovou skupinu, benzylovou skupinu, skupinu CF_3CO nebo $CONR^8R^9$,

jeden ze symbolů R^{12} a R^{13} představuje atom vodíku a druhý z těchto symbolů znamená vinylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, furylovou, thienylovou, N-methylpyrrolylovou či N-acetylpyrrolylovou skupinu, zbytek





s tím omezením, že znamená-li R^{12} nebo R^{13} zbytek vzorce



a p má hodnotu 0, pak R^7 neznámá atom vodíku nebo methylovou skupinu, v kterýchžto vzorcích

m má hodnotu 2 nebo 3,

p má hodnotu 0 nebo 1,

t má hodnotu 0, 1 nebo 2,

X_1 představuje síru, kyslík nebo zbytek NR^{11} ,

R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allyloxyskupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, naftyllovou skupinu, pyridylovou skupinu, zbytek $NR^{8,9}$, $CONR^{8,9}$, $NHCOR^{10}$, nitroskupinu, atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu nebo zbytek NR^8 ,

R^8 a R^9 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,

R^{10} představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

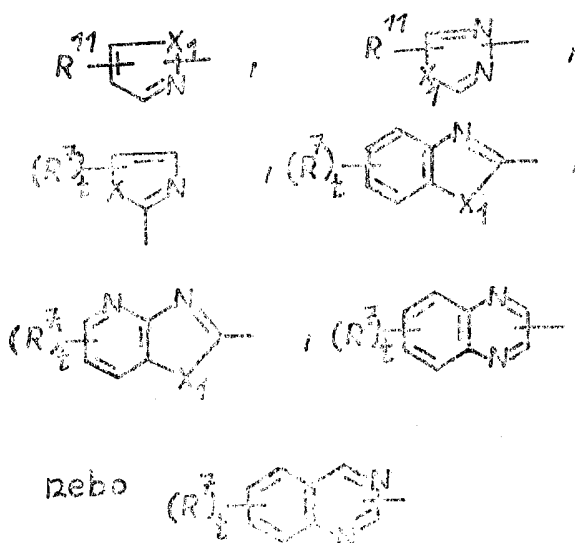
R^{11} znamená atom vodíku, methylovou, ethylovou nebo acetylovou skupinu a

R^{16} a R^{17} buď nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, nebo R^{16}

a R^{17} společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu nebo 4-methylpiperazinoskupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli a soli na karboxylové skupině.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou velmi užitečné jako chemické meziprodukty pro přípravu odpovídajících 6-(subst.)-methylen-1,1-dioxopenicilanátů popsaných v našich souvisejících československých patentových spisech č. PV 6932—85 a PV 6934—85. Kromě toho však ty sloučeniny obecného vzorce II, v němž R^1 znamená atom vodíku nebo shora definovaný esterový zbytek snadno hydrolysovatelný in vivo R^b , jsou upotřebitelné v důsledku své inhibiční účinnosti na β -laktamasu, zejména pak jsou-li použity ve spojení s β -laktamovým antibiotikem.

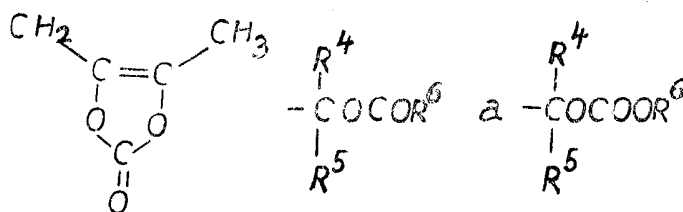
Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce II jsou ty látky v nichž jeden ze symbolů R^{12} a R^{13} znamená atom vodíku a druhý představuje vinylovou skupinu 2-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, N-methylpyrrol-2-ylovou skupinu, N-acetylpyrrol-2-ylovou skupinu, 3-hydroxy-2-pyridylovou skupinu, 4-methoxy-2-pyridylovou skupinu, zbytek vzorce



a R^{18} znamená atom vodíku nebo acetylovou skupinu.

Zvláště výhodnými chránicími skupinami karboxylové funkce ve významu symbolu R^a jsou allylová skupina, benzylová skupina, terc.butylová skupina a 2,2,2-trichlor-ethylová skupina, přičemž zvláště výhodná je skupina allylová vzhledem k poměrně snadnému zavádění a odstraňování.

Jako esterové zbytky snadno hydrolysovatelné in vivo, tj. jako shora definované zbytky R^b , jsou zvláště výhodné skupiny



a zejména pak ty, v nichž R^4 a R^5 představují atomy vodíku a R^6 má shora uvedený význam.

Kromě způsobu výroby sloučeniny obecného vzorce II popisuje vynález rovněž způsob léčby bakteriální infekce savců, včetně člověka, který spočívá v aplikaci antibakteriálně účinného množství sloučeniny tohoto obecného vzorce, v němž R^1 znamená zbytek R^b , savci potřebujícímu takového ošetření.

Dále vynález popisuje farmaceutické prostředky k léčbě bakteriálních infekcí savců, včetně člověka, které obsahují antibakteriálně účinné množství sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^1 znamená zbytek R^b .

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^1 představuje shora definovaný zbytek R^b , jsou užitečné jako inhibitory enzymů β -laktamas. Tímto způsobem zmíněné sloučeniny zvyšují účinnost β -laktamových antibiotik (penicilinů a cefalosporinů), zejména proti těm mikroorganismům, které jsou resistantní nebo parciálně resistantní vůči β -laktamovému antibiotiku v důsledku produkce enzymů (β -laktamas) rozkládajících nebo částečně rozkládajících β -laktamové antibiotikum. Tímto způsobem se zvyšuje spektrum účinnosti β -laktamových antibiotik.

Vynález rovněž popisuje způsob léčby bakteriální infekce savce, včetně člověka, vyznačující se tím, že se savci potřebujícímu takového ošetření podá antibakteriálně účinné množství penicilinu nebo cefalosporinu, zejména některé z níže uvedených látek, a sloučenina obecného vzorce II v množství inhibující β -laktamasu.

I když sloučeniny podle vynálezu účinně zvyšují aktivitu β -laktamových antibiotik obecně, s výhodou se kombinují s penicilinem nebo cefalosporinem v klinické praxi již zavedeným, jako jsou amoxicilin, ampicilin, apalcilin, azlocilin, azthreonam, bacampicilin, carbenicilin, carbenicilin-indenyl, carbenicilin-fenyl, cefaclor, cefadroxil, cefaloram, cefamandol, cefamandol-nafat, cefaparol, cefatrizin, cefazolin, cefbuperazon, cefonicid, cefmenoxim, cefodizim, cefoperazon, ceforanid, cefotaxim, cefotiam, cefoxitin, cefpiramid, cefpirom, cefsulodin, ceftazidim, ceftizoxim, ceftriaxon, cefuroxim, cefacetil, cefalexin, cefaloglycin, cefaloridin, cefalothin, cefapirin, cefradin, cyclacilin, epicilin, furazlocilin, hetacilin, lenampicilin, levopropylcilin, mecillinam, mezloci-

lin, penicilin G, penicilin V, fenethicilin, piperacilin, pirbenicilin, pivampicilin, sarmoxicilin, sarpicilin, suncilin, talampicilin a ticarcilin, včetně jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

Vynález dále popisuje kombinace inhibitorů β -laktamas podle vynálezu se

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(5,6-dihydro-4-pyridin-denium)methyl-3-cefem-4-karboxylátem,

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(N-methylpyrrolidinium)-methyl-3-cefem-4-karboxylátem a

7-[D-(2-/4-karboxy-5-imidazolkarboxamido)-2-fenylacetamido]-3-[4-(2-sulfonatoethyl)pyridinium]3-cefem-4-karboxylovou kyselinou.

Sloučeniny podle vynálezu je sice možno aplikovat odděleně od β -laktamového antibiotika výhodné jsou však kombinované dávkovací formy.

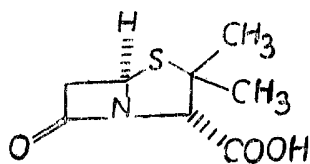
Farmaceutický prostředek, ať už k orální nebo parenterální aplikaci obsahuje inhibitor β -laktamasy podle vynálezu a β -laktamové antibiotikum v hmotnostním poměru od 1 : 3 do 3 : 1, přičemž celková množství těchto látek v prostředku postačující k úspěšnému zvládnutí bakteriální infekce savce při jednorázovém nebo, což je obvyklejší, při vícenásobném podání.

Sloučeniny podle vynálezu, v nichž některý ze zbytků ve významu symbolů R^{12} a R^{13} obsahuje zásaditý atom dusíku, mohou tvořit adiční soli s kyselinami. Vynález zahrnuje takovéto soli s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami. Jako příklady zmíněných kyselin lze uvést kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu citrónovou, kyselinu jablečnou, kyselinu vinnou, kyselinu maleinovou, kyselinu fumarovou, kyselinu glukonovou, kyselinu cukrovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu p-toluensulfonovou, kyselinu p-chlorbenzensulfonovou a kyselinu 2-naftalensulfonovou.

Dále pak ty sloučeniny podle vynálezu v nichž R^1 znamená atom vodíku, tvoří kationické soli a takovéto soli s farmaceuticky upotřebitelnými kationty rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Jako příklady těch-

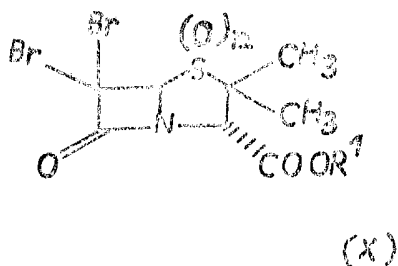
to kationtů se uvádějí kationty sodné, draselné, amonné, vápenné, hořečnaté a zinečnaté, a dále amoniové kationty odvozené od aminů, jako jsou diethanolamin, cholin, ethylendiamin, ethanolamin, N-methylglukamin a prokain.

Vynález se týká derivátů penicilanové kyseliny, která odpovídá vzorci



V derivátech penicilanové kyseliny navázání substituentu přerušovanou čarou (———) za bicycklické jádro znamená, že tento substituent se nachází pod rovinou tohoto jádra a o takovémto substituentu se říká, že je v α -konfiguraci. Naproti tomu navázání substituentu na bicycklické jádro zesílenou čarou (———) znamená, že tento substituent se nachází nad rovinou tohoto jádra. Toto posledně zmíněné uspořádání se označuje jako β -konfigurace. Navázání substituentu na bicycklické jádro normální plnou čarou (———) v tomto textu znamená, že tento substituent může být buď v α -konfiguraci nebo v β -konfiguraci.

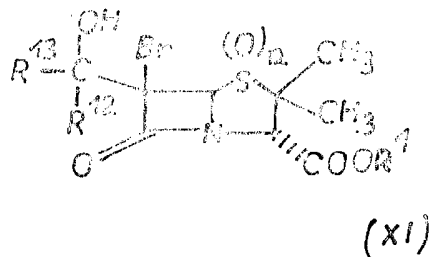
Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce II a jejich solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce X



ve kterém

R^1 má jiný význam než vodík a n má hodnotu 0 nebo 2, nechá reagovat s ekvi-

molárními množstvími alkylmagnesiumhalogenidu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylolithia s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, a aldehydu obecného vzorce $R^{12}R^{13}CO$, přičemž shora zmíněným halogenidem je příslušný chlorid, bromid či jodid a R^{12} a R^{13} mají shora uvedený význam, v přítomnosti inertního rozpouštědla při teplotě od -100 do $+25$ °C, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XI

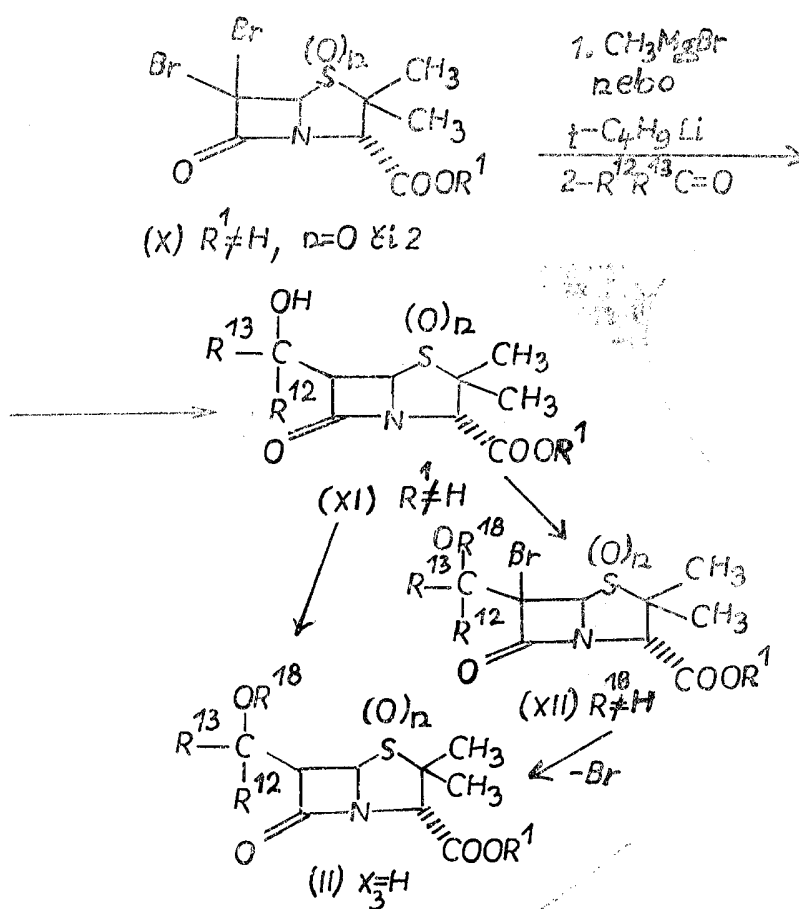


ve kterém

R^1 , R^{12} , R^{13} a n mají shora uvedený význam, načež se popřípadě, k výrobě sloučenin obecného vzorce II, v němž R^{18} má jiný význam než vodík a X_3 znamená brom, tato sloučenina obecného vzorce XI převede na derivát s chráněnou karboxylovou skupinou, kde R^1 znamená shora definovaný zbytek R^a , a acyluje se acylchloridem nebo acylbromidem obecného vzorce $R^{18}Cl$ nebo $R^{18}Br$ nebo odpovídajícím anhydridem kyseliny v přítomnosti ekvimolárního množství terciárního aminu a v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, nebo/a k výrobě sloučenin obecného vzorce II, ve kterém X_3 znamená atom vodíku, se sloučenina obecného vzorce II, v němž X_3 znamená brom, hydrogenolysuje v přítomnosti inertního rozpouštědla organocínhydridem nebo vodíkem v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, načež se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce II převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou nebo kationickou sůl.

Způsob podle vynálezu je možno popsat následujícím reakčním schématem:

Schéma



Výchozí estery obecného vzorce X, používané při práci způsobem podle vynálezu jsou známy (viz například americký patentový spis č. 4 234 579). Podle typického provedení této metody se postupuje tak, že se výchozí ester obecného vzorce X v inertním rozpouštědle, jako v toluenu, xylenu, pentanu, tetrahydrofuranu, ethyletheru nebo ve směsi těchto rozpouštědel, uvede při nízké teplotě do styku s ekvimolárním množstvím alkylolithia, například n-butyllithia, terc.butyllithia nebo methylolithia, za vzniku intermediárního lithného derivátu penicilinu. Tento meziprodukt se okamžitě smísí s ekvimolárním množstvím aldehydu obecného vzorce $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{CO}$, kde R^{12} a R^{13} mají shora uvedený význam, a směs se zhruba 1 až 4 hodiny míchá při teplotě od -100 do -50 °C, s výhodou při teplotě okolo -78 stupňů Celsia.

Reakce se pak přeruší a intermediární bromhydrin obecného vzorce XI se izoluje, například roztřepáním mezi vodu a rozpouštědlo, a popřípadě se vyčistí chromatografií získaného extraktu na silikagelu nebo křemičitanu hořečnatém.

Alternativně se shora zmíněný výchozí dibromester obecného vzorce X podrobí reakci s ekvimolárním množstvím Grignardo-

va činidla o nízké molekulové hmotnosti, za vzniku bromhydrinu obecného vzorce XI.

Bromhydrin obecného vzorce XI pak lze acylovat za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce XII, v němž R^{18} má shora uvedený význam s výjimkou atomu vodíku. Acylace se typicky provádí reakcí ekvimolárních množství acylchloridu, acylbromidu nebo anhydridu příslušné kyseliny, intermediárního bromhydrinu obecného vzorce XI a terciárního aminu, například pyridinu, N-methylmorfolinu apod., v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, s výhodou methylenchloridu, tetrahydrofuranu nebo ethylacetátu, při teplotě místnosti nebo při teplotě nižší. Žádaný diester obecného vzorce XII se pak izoluje známými metodami, jako extrakcí a odpařením rozpouštědla, a popřípadě se vyčistí, například sloupcovou chromatografií.

Intermediární bromhydrin-ester obecného vzorce XI nebo brom-diester obecného vzorce XII je možno k odštěpení atomu bromu podrobit hydrogenolyse. Tato hydrogenolyse se uskutečňuje za použití libovolného z řady známých redukčních činidel a podmínek, například tak, že se na bromhydrin působí vodíkem v přítomnosti kataly-

átoru na bázi ušlechtilého kovu, nebo že se bromhydrin podrobí redukci působením určitých organocínhydridů.

Výhodnými organocínhydridovými redukcčními činidly jsou dialkylcínhydridy, trialkylcínhydridy obsahující v každé alkyllové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku, a triarylcínhydridy, v nichž arylem je fenyl, popřípadě substituovaný nitroskupinou nebo alkyllovou či alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 3 atomy uhlíku. Zvláště výhodnými redukcčními činidly jsou trifenylcínhydrid a tri-n-butylcínhydrid, přičemž z ekonomických hledisek a z hlediska účinnosti je výhodná zejména posledně jmenovaná látka.

Reakce za použití těchto cínhydridů se obvykle provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla. Vhodnými rozpouštědly pro použití k redukci organocínhydridy jsou ta rozpouštědla, která v podstatě úplně rozpouštějí výchozí látky obecného vzorce XI nebo XII, sama však nereagují s redukcčním činidlem. Jako příklady takovýchto rozpouštědel lze uvést aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen, xylén, chlorbenzen a naphthalen, a ethery, jako ethylether, isopropylether, tetrahydrofuran, dioxan a 1,2-dimethoxyethan. Z ekonomických hledisek a z hlediska účinnosti jsou zvláště výhodnými rozpouštědly benzen a toluen.

K provedení hydrogenolysy za použití redukcčních činidel na bázi organocínhydridů je teoreticky zapotřebí ekvimolárních množství bromhydrinu obecného vzorce XI nebo bromdiesteru obecného vzorce XII a hydridu. V praxi se k zajištění úplného proběhnutí reakce často používá nadbytku hydridu, například od 5 do 50 % molárních.

Hydrogenolysa organocínhydridy za shora popsaných výhodných podmínek proběhne prakticky úplně i bez použití katalyzátoru, nicméně se však urychlí použitím zdroje volných radikálů, jako například působením ultrafialového záření nebo přidáním katalytického množství azobisisobutyronitrilu nebo peroxidů, jako benzoylperoxidu. Výhodným zdrojem volných radikálů pro tuto reakci je katalytické množství azobisisobutyronitrilu.

Typicky se postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce XI nebo XII rozpustí v inertním rozpouštědle a k roztoku se v inertní atmosféře, například v atmosféře dusíku nebo argonu, přidá příslušné množství organocínhydridu a popřípadě zdroj volných radikálů, například azobisisobutyronitrilu. Výsledná směs se pak míchá při teplotě pohybující se s výhodou zhruba od 0 °C do teploty varu rozpouštědla. Reakce je obvykle ukončena během několika minut až několika hodin, například v době pohybující se od 5 minut (pracuje-li se při teplotě varu benzenu) zhruba do 20 hodin (pracuje-li se při teplotě 0 °C). Produkt obecného vzorce II ($X_3 = H$) se pak izoluje metodami známými z dosavadního stavu

techniky, například odpařením rozpouštědla a chromatografií zbytku na silikagelu.

Bylo zjištěno, že sloučeninami obecného vzorce II ($X_3 = H$) vzniklými shora popsanou debromací organocínhydridem, jsou převážně β -isomery, tj. látky, v nichž substituent $6-R^{12}R^{13}C(OR^{18})$ je v β -konfiguraci.

Pokud se hydrogenolytická reakce provádí působením vodíku v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu pracuje se účelně tak, že se roztok sloučeniny obecného vzorce XI nebo XII míchá nebo třepe v atmosféře vodíku nebo směsi vodíku a inertního ředidla, jako dusíku nebo argonu, v přítomnosti katalyzátoru hydrogenolysy na bázi ušlechtilého kovu. Vhodnými rozpouštědly pro tuto hydrogenolytickou reakci jsou ta rozpouštědla, která v podstatě úplně rozpouštějí výchozí látku obecného vzorce XI nebo XII, samy však hydrogenaci nebo hydrogenolysu nepodléhají. Jako příklady těchto rozpouštědel se uvádějí ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran, dioxan a 1,2-dimethoxyethan, estery o nízké molekulové hmotnosti, jako ethylacetát a butylacetát, terciární amidy, jako N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid a N-methylpiperolidon, voda a jejich směsi. Dále pak je často žádoucí reakční směs pufrovat tak, aby reakce probíhala při pH v rozmezí zhruba od 4 do 9, s výhodou zhruba od 6 do 8. K tomuto účelu se obvykle používají boritanové, hydrogenuhlíčitanové a fosfátové pufrы. Uvádění plynného vodíku do reakčního prostředí se obvykle uskutečňuje tak, že se reakce provádí v uzavřené nádobě obsahující sloučeninu obecného vzorce XI nebo XII, rozpouštědlo, katalyzátor a vodík.

Tlak uvnitř reakční nádoby se může pohybovat zhruba od 0,1 do 10 MPa. Výhodné tlakové rozmezí v případě, že atmosféra uvnitř reakční nádoby je tvořena v podstatě čistým vodíkem, se pohybuje zhruba od 0,2 do 0,5 MPa. Hydrogenolysa se obecně provádí při teplotě zhruba od 0 °C do 60 °C, s výhodou zhruba od 25 °C do 50 °C. Při použití výhodných reakčních teplot a tlaků hydrogenolysa obecně trvá několik hodin, například zhruba 2 až 20 hodin. Výhodnými katalyzátory na bázi ušlechtilých kovů, používanými pro tuto hydrogenolytickou reakci, jsou činidla známá v daném oboru pro tento druh transformací, například katalyzátory na bázi niklu, paládía, platiny a rhodia. Zvláště výhodné je v tomto směru paládium. Katalyzátor se obvykle používá v množství zhruba od 0,01 do 25 % hmotnostních, s výhodou zhruba od 0,1 do 10 % hmotnostních, vztaženo na sloučeninu obecného vzorce XI. Často je účelné nanést katalyzátor na inertní nosič. Zvláště výhodným katalyzátorem je paládium na inertním nosiči, jako na uhlíku.

Po prakticky úplném proběhnutí hydrogenolysy se pak získaný produkt obecného

vzorci II ($X_3 = H$) izoluje standardními metodami, například odfiltrováním katalyzátoru a odpařením rozpouštědla, a pak se popřípadě vyčistí známým způsobem, jako krystalizací nebo chromatografií.

Je-li výchozí látkou obecného vzorce XI nebo XII benzylester ($R^1 = R^a = \text{benzyl}$), může při shora popsané katalytické hydrogenolyse rovněž dojít k odštěpení benzylové skupiny a k vzniku produktu obecného vzorce II, ve kterém X_3 a R^1 představují atom vodíku.

6-(Subst.)hydroxymethylpenicilanovou kyselinu nebo ester obecného vzorce XII nebo II ($X_3 = H$), kde n má hodnotu 0, je možno oxidovat za použití libovolné z metod známých k převádění sulfidů na sulfony, například za použití 3-chlorperbenzové kyseliny, za vzniku odpovídajícího sulfonu obecného vzorce XII nebo II ($X_3 = H$), kde n má hodnotu 2. Výhodná metoda k získání sulfonů obecného vzorce XI, XII nebo II však spočívá v použití příslušného 6,6-dibrom-1,1-dioxopenicilanátu obecného vzorce X, kde n má hodnotu 2, jako výchozího materiálu při práci postupem podle vynálezu.

Oxidaci sulfidů na sulfony je možno provádět za použití libovolného z široké palety oxidačních činidel známých v daném oboru pro oxidaci sulfoxidů na sulfony.

Zvlášť výhodnými činidly tohoto druhu jsou manganistany kovů, jako manganistany alkalických kovů a manganistany kovů alkalických zemin, a organické peroxykyseliny. Vhodnými individuálními činidly jsou manganistan sodný, manganistan draselný, 3-chlorperbenzová kyselina a peroctová kyselina.

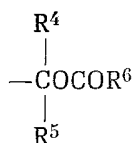
Zvlášť výhodnou skupinu oxidačních činidel tvoří organické peroxykyseliny, přičemž výhodnou organickou peroxykyselinou je 3-chlorperbenzová kyselina.

Ester obecného vzorce II ($R^1 = R^a$), kde R^a představuje chránicí skupinu karboxylové funkce definovanou výše, lze tedy převést na odpovídající kyselinu nebo ester obecného vzorce II ($R^1 = R^b$), v němž R^b znamená atom vodíku nebo esterotvorný zbytek snadno hydrolysovatelný in vivo. Typicky se postupuje tak, že se ze sloučeniny obecného vzorce II ($R^1 = R^a$) odstraní chránicí skupina karboxylové funkce, za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny. Konkrétní metoda zvolená k odstranění chránicí skupiny závisí na charakteru esterového zbytku R^a , volba vhodné metody ovšem nebude odborníkům činit potíže.

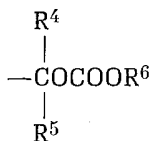
Jak již bylo uvedeno výše, je zvlášť výhodnou chránicí skupinou karboxylové funkce R^a skupina allylová. I když tuto skupinu je možno s uspokojivým výsledkem odštěpit mírnou kyselou nebo alkalickou hydrolýsou, zvlášť výhodná metoda k jejímu odštěpování spočívá v použití rozpust-

ného paládiového (O) komplexu, totiž tetrakis(trifenylfosfin)paládium(O) jako katalyzátoru. Tuto metodu již popsali Jeffery a Mc Combie v J. Org. Chem., 47, 587—590 (1982). Podle typického provedení této metody se postupuje tak, že se allylester v inertním rozpouštědle, například v ethylen-dichloridu, chloroformu nebo ethylacetátu, v dusíkové atmosféře smísí s katalytickým množstvím tetrakis(trifenylfosfin) paládium (O), například zhruba s 1 až 5 molárními tohoto komplexu, vztaženo na allylester, a zhruba s ekvivalentním hmotnostním množstvím trifenylfosfinu. K této směsi se přidá sodná nebo draselná sůl 2-ethylhexanoátu v ekvimolárním množství vztaženo na výchozí allylester, a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti až do ukončení srážení žádané soli, například soli sodného vzorce II, v němž R^1 znamená sodík nebo draslík. Reakce je obvykle ukončena zhruba od 2 až 20 hodin. Výsledná sůl se pak izoluje například filtrací.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde R^1 představuje esterotvorný zbytek snadno hydrolysovatelný in vivo, je možno připravit přímo z odpovídajících sloučenin, v nichž R^1 znamená atom vodíku, za použití běžných esterifikačních technik. Konkrétní provedení závisí na přesné struktuře esterotvorného zbytku, výběr vhodné metody však nebude odborníkovi činit potíží. V případě, že R^1 představuje zbytek vybraný ze skupiny zahrnující 3-ftalidylový zbytek, 4-krotonolaktonylový zbytek, γ -butyrolakton-4-yllový zbytek a zbytky vzorců



a

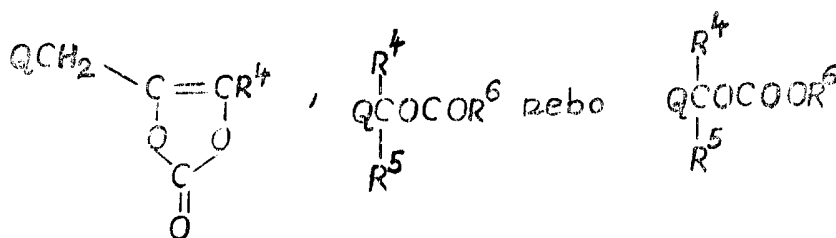


kde

R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam, je možno takovéto sloučeniny připravit alkylací odpovídající sloučeniny podle vynálezu, v níž R^1 představuje atom vodíku, halogenidem obecného vzorce



tj. 3-ftalidyhalogenidem, 4-krotonolaktonylhalogenidem, γ -butyrolakton-4-ylhalogenidem nebo sloučeninou obecného vzorce



kde

Q znamená atom halogenu a R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam. Výrazy „halogen“ a „halogenid“ se mní atomy chloru, bromu a jódu, a jejich deriváty. Reakce se typicky provádí tak, že se sůl sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R¹ znamená atom vodíku, rozpustí ve vhodném polárním organickém rozpouštědle, například v N,N-dimethylformamidu, a k roztoku se přidá zhruba jeden molekvivalent příslušného halogenidu vzorce R^bQ. Po prakticky úplném proběhnutí reakce se produkt izoluje standardními technikami. Často postačuje jednoduché zředění reakční směsi nadbytkem vody, extrakce produktu organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou a pak odpaření tohoto rozpouštědla. Obvykle používanými solemi výchozího materiálu jsou soli s alkalickými kovy, jako soli sodné a draselné, soli s terciárními aminy, jako s triethylaminem, N-ethylpiperidinem, N,N-dimethylaminem a N-methylmorpholinem a kvartérní amoniové soli, jako tetrabutylamoniové a tetramethylamoniové soli. Reakce se provádí při teplotě cca 25 °C. Reakční doba potřebná k ukončení reakce se mění v závislosti na řadě faktorů, jako je koncentrace reakčních složek a reaktivita reakčních činidel. Tak pokud jde o halogenderiváty, reaguje jodid rychleji než bromid a ten zase reaguje rychleji než chlorid. Při použití chlorderivátu je v praxi někdy výhodné přidat až jeden molekvivalent jodidu alkalického kovu, čímž se reakce urychlí. Se zřetelem na shora uvedené faktory se obecně používají reakční doby pohybující se zhruba od 1 do 24 hodin.

Výchozí aldehydy obecného vzorce $R^{12}R^{13}CO$, kde R^{12} a R^{13} mají shora uvedený význam, jsou buď dostupné komerčně, nebo je lze snadno připravit z dostupných výchozích látek metodami známými z dosavadního stavu techniky, například

1. Oxidací odpovídajících primárních alkoholů, které jsou popsány výše jako potřebné prekursory Wittigových činidel, za použití například takových oxidačních činidel, jako jsou dvojjodnan draselný, směs kyseliny chromové a pyridinu, katalytická

oxidace v přítomnosti ušlechtilých kovů a oxid mangančitý.

2. Reakci odpovídajícího methylsubsti-
tovaného aromatického uhlovodíku napří-
klad s oxidem seleničitým.

3. Redukcí odpovídajících alkoxykarbo-
mylderivátů s 1 až 4 atomy uhlíku v alko-
xylové části hydridem kovu při nízké tep-
lotě v přítomnosti etherického rozpouš-
tidla. Jako příklady vhodných hydridů ko-
vů se uvádějí lithiumpaluminiumhydrid a di-
isobutylaluminiumhydrid.

4. Reakcí příslušného aromatického uhlovodíkového prekursoru s n-butyllithiem a dimethylformamidem.

Jak již bylo uvedeno výše, vykazují sloučeniny obecného vzorce II, kde R¹ znamená atom vodíku, a jejich soli, v kombinaci s β -laktamovými antibiotiky při antibakteriálních testech in vitro synergickou účinnost. Tuto účinnost dokládá měření minimálních inhibičních koncentrací (MIC) v $\mu\text{g/ml}$ proti řadě mikroorganismů. V následující části je popsán postup doporučený International Collaborative Study on Antibiotic Sensitivity Testing [Ericsson a Sherris, Acta. Pathologica et Microbiologia Scandinavica, Suppl. 217, sekce B: 64–68 (1971)], při němž se používá agar s nálevem z mozku a srdce, a zařízení umožňujícího opakovanou inokulaci. Kultura pěstovaná přes noc ve zkumavkách se stonásobně zředí a používá se jako standardní inokulum (20 000–20 000 buněk v cca 0,002 ml se nanáší na povrch agaru; každá miska obsahuje 20 ml agaru s nálevem z mozku a srdce). Používá se 12 dvojnásobných ředění testované látky, přičemž počáteční koncentrace testované sloučeniny činí 200 $\mu\text{g/ml}$. Pokus se vyhodnocuje po osmnáctihodinové inkubaci při teplotě 37 °C, přičemž individuální kolonie se neberou v úvahu. Jako citlivost (MIC) pokusného organismu se uvažuje nejnižší koncentrace testované sloučeniny nebo kombinace sloučenin schopná při vyhodnocování pouhým okem způsobit úplnou inhibici růstu organismu.

Ty sloučeniny obecného vzorce II, kde R^1 znamená atom vodíku, o jejich solí, v kombinaci se známými β -laktamovými antibiotiky jsou užitečné jako průmyslová antimikrobiální činidla, například při zpra-

cování vody, čištění odpadních vod a kalů, ochraně barev a dřeva, jakož i při místních aplikacích jako desinfekční činidla. Při použití popisovaných sloučenin k těmto aplikacím je často výhodné smístit účinnou látku s netoxickým nosičem, jako je rostlinný či minerální olej nebo změkčující krém. Obdobně je možno tyto látky rozpustit nebo dispergovat v kapalných ředidlech nebo rozpouštědlech, jako je voda, alkanoly, glykoly nebo jejich směsi. Ve většině případů je účelné používat koncentrace účinné látky pohybující se zhruba od 0,1 do 10 % hmotnostních, vztaheno na celkovou směs.

Jak již bylo rovněž uvedeno výše, mají sloučeniny obecného vzorce II, kde R^1 znamená zbytek R^b , mnohem větší význam jako účinné inhibitory mikrobiálních β -laktamas. Tímto způsobem tyto látky zvyšují antibakteriální účinnost β -laktamových antibiotik (penicilinů a cefalosporinů) proti četným mikroorganismům, zejména proti mikroorganismům produkujícím β -laktamasu. Schopnost zmíněných sloučenin podle vynálezu zvyšovat účinnost β -laktamových antibiotik je možno doložit pokusy, při nichž se stanovují hodnoty MIC samotného antibiotika a samotné sloučeniny obecného vzorce II, kde R^1 znamená atom vodíku, a tyto hodnoty se pak porovnávají s hodnotami MIC zjištěnými pro kombinaci daného antibiotika se sloučeninou obecného vzorce II, kde R^1 znamená atom vodíku. Pokud antibakteriální účinnost této kombinace je výrazně vyšší než by bylo možno očekávat na základě účinností individuálních komponent, pokládá se to za zvýšení účinnosti.

Hodnoty MIC zmíněných kombinací se měří za použití metody, kterou popsal Barry a Sabath v „Manual of Clinical Microbiology“, ed. Lenette, Spaulding and Truant, 2. vydání, 1974, American Society for Microbiology.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde R^1 představuje atom vodíku nebo esterový zbytek snadno hydrolysovatelný in vivo, zvyšuje antibakteriální účinnost β -laktamových antibiotik in vivo, tzn., že snižují množství antibiotika potřebné k ochraně pokusné myši před jinak smrtelným inokulem určité bakterie produkující β -laktamasu. Při stanovení takovéto účinnosti se u myši intraperitoneální inokulací standardisovanou kulturou pokusného organismu suspendovanou v 5% žaludečním mucinu prasete vyvolá akutní experimentální infekce.

Závažnost infekce se standardisuje tak, aby myš dostala smrtelnou dávku organismu (smrtelnou dávkou se rozumí minimální inokulum organismu potřebné k spolehlivému usmrcení 100 % infikovaných neošetřených kontrolních myší). Skupinám infikovaných myší se pak orálně nebo intraperitoneálně aplikují různé vysoké dávky testované sloučeniny v kombinaci s antibiotikem. Po ukončení testu se zjišťuje účinnost této kombinace spočtením přežívajících

cích zvířat ve skupině ošetřené danou dávkou kombinace. Účinnost se vyjadřuje jako procento přežívajících zvířat při dané dávce nebo se vypočítává jako hodnota PD_{50} (dávka chránící 50 % pokusných zvířat před infekcí).

Schopnost zmíněných sloučenin obecného vzorce II zvyšovat účinnost β -laktamových antibiotik proti bakteriím produkujícím β -laktamasu činí tyto sloučeniny vhodnými k souběžnému podávání s β -laktamovými antibiotiky při léčbě bakteriálních infekcí savců, zejména člověka. Při léčbě bakteriální infekce je možno sloučeninu podle vynálezu smístit s β -laktamovým antibiotikem v případě, že R^b znamená skupinu $CH(R^4)OCOR^{14}$, kde R^4 a R^{14} mají shora uvedený význam, se β -laktamové antibiotikum chemicky váže na sloučeninu podle vynálezu, čímž se obě tyto látky aplikují současně. Alternativně je možno sloučeninu podle vynálezu aplikovat jako separátní činidlo v průběhu léčby β -laktamovým antibiotikem. V některých případech je výhodné premedikovat pacienta sloučeninou podle vynálezu před zahájením léčby β -laktamovým antibiotikem.

Při použití sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^1 znamená shora definovaný zbytek R^b , k zvyšování účinnosti β -laktamového antibiotika, se směs této sloučeniny s β -laktamovým antibiotikem, nebo samotná sloučenina podle vynálezu v případě, že R^b znamená zbytek $CH(R^4)OCOR^{14}$, s výhodou aplikuje ve formě prostředku obsahujícího standardní farmaceutický nosiče nebo ředidla. Farmaceutický prostředek obsahující farmaceuticky upotřebitelný nosič, β -laktamové antibiotikum nebo/a shora zmíněnou sloučeninu obecného vzorce II, normálně obsahuje zhruba 5 až 80 % hmotnostních farmaceuticky upotřebitelného ředidla.

Při kombinování shora zmíněných sloučenin podle vynálezu s jiným β -laktamovým antibiotikem, je možno tyto sloučeniny aplikovat orálně nebo parenterálně, tj. intramuskulárně, subkutánně nebo intraperitoneálně. I když použité dávkování v humánní medicíně stanoví v konečné instanci ošetřující lékař, pohybuje se normálně po vzorce II, kde R^1 znamená zbytek R^b , a rozmezí zhruba od 1 : 3 do 3 : 1. Dále pak při použití sloučeniny podle vynálezu v kombinaci s β -laktamovým antibiotikem se denní dávka při orálním podání pro každou komponentu normálně pohybuje v rozmezí zhruba od 10 do 200 mg na kilogram tělesné hmotnosti, a denní dávka každé komponenty při parenterálním podání se normálně pohybuje zhruba od 10 do 40 mg/kg tělesné hmotnosti. Tyto denní dávky se obvykle podávají v několika dílčích dávkách. V některých případech může ošetřující lékař předepsat dávky vymykající se v případě potřeby z těchto hranic.

Je pochopitelné, že některé β -laktamové sloučeniny jsou účinné při orálním nebo parenterálním podání, zatímco jiné jsou účinné pouze při aplikaci parenterální. Měli se tedy sloučenina podle vynálezu použít současně (tj. ve směsi) s β -laktamovým antibiotikem účinným pouze při parenterálním podání, bude zapotřebí připravit kombinovaný prostředek vhodný k parenterální aplikaci. Měli se sloučenina podle vynálezu použít současně (ve směsi) s β -laktamovým antibiotikem účinným při orálním i parenterálním podání, je možno připravovat kombinované prostředky vhodné buď k orální, nebo parenterální aplikaci. Dále je možné orálně aplikovat prostředky obsahující účinné látky podle vynálezu a současně parenterálně aplikovat β -laktamové antibiotikum. Rovněž je možné parenterálně aplikovat prostředky obsahující shora zmíněné sloučeniny podle vynálezu a současně orálně aplikovat β -laktamové antibiotikum.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru necemezuje. Protonová a C^{13} nukleární magnetická rezonanční spektra v těchto příkladech byla měřena při 60, 90, 250 nebo 300 MHz za použití roztoků produktů v deuteriochloroformu, deuteriumoxidu, perdeuteroacetonu nebo perdeuterodimethylsulfoxidu, a polohy signálů se vyjadřují v ppm oproti tetramethylsilanu. Tvary signálů se označují následujícími zkratkami:

s singlet
d dublet
dd dublet dubletů
t triplet
q kvartet
m multiplot
š široký signál.

Příklad 1

Benzyl-6-(2-pyridyl)hydroxymethylpenicilanát

A. Benzyl-6-brom-6-(2-pyridyl)hydroxymethylpenicilanát

Roztok 9,0 g (0,02 mol) benzyl-6,6-dibrompenicilanátu ve 200 ml čerstvě destilovaného toluenu se ochladí na -78°C a přikápe se k němu 9 ml 2,2M terc.butyllithia v pentanu. Výsledná směs se 30 minut míchá, pak se k ní přidá 2,14 g (0,02 mol) 2-pyridinkarboxaldehydu a v míchání se pokračuje ještě 40 minut. Reakce se přeruší přikápaním kyseliny octové v toluenu k reakční směsi, po jednohodinovém míchání se chladicí lázeň odstraní, směs se ohřeje na -10 stupňů Celsia, zředí se 200 ml toluenu, promyje se pětkrát vodou a vysuší se síranem sodným. Toluenný roztok se nanese na

sloupec 1 kg adsorbentu Florisil a sloupec se vymývá směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 2 : 1. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří se ve vakuu. Získá se 4,2 g hnědého sirupovitého produktu, který se používá v následujícím reakčním stupni.

B. 4,2 g hnědého sirupovitého produktu z části A se rozpustí v 50 ml benzenu a k roztoku se přidá 2,65 g tributylcínhydridu. Směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se k ní přidá dalších 1,65 g tributylcínhydridu a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje přes noc rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se promyje hexanem a nanese se na sloupec 500 g silikagelu. Elucí sloupce směsí toluenu a ethylacetátu v poměru 2 : 1 se získá 425 mg sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,35 (s, 3H),
1,7 (s, 3H),
4,0 (dd, 1H),
4,5 (s, 1H),
5,1 (s, 2H),
5,2 (d, 1H),
5,4 (d, 1H),
7,0–7,8 (m, 3H),
8,5 (m, 1H).

Příklad 2

1,1-dioxid-6-(2-pyridyl)hydroxymethylpenicilanové kyseliny

A. Benzyl-6-(2-pyridyl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicilanát

K roztoku 0,40 g benzyl-6-(2-pyridyl)hydroxymethylpenicilanátu v 5 ml methylenchloridu se přidá 0,20 g m-chlorperbenzové kyseliny a směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Podle chromatografie na tenké vrstvě obsahuje reakční směs určité množství sulfoxidu. Přidá se dalších 0,2 g m-chlorperbenzové kyseliny a směs se míchá přes noc. Reakční směs se zředí methylenchloridem, postupně se promyje nasyceným roztokem thiosíranu sodného, vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a organická vrstva se zahustí ve vakuu. Zbytek se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 330 mg žádaného benzylesteru ve formě hnědého olejovitého materiálu, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu. Elucí sloupce směsí methylacetátu a hexanu v poměru 11 : 9 se získá 60 mg žlutého olejovitého produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,25 (s, 3H),
1,52 (s, 3H),
4,1 (dd, 1H),
4,5 (s, 1H),
4,72 (d, 1H),
5,5 (d, 2H),
5,8 (d, 1H),
7,1—8,0 (m, 3H),
8,5 (m, 1H).

B. Suspenze 118 mg 10% paládía na uhlí jako katalyzátoru v 10 ml tetrahydrofuranu a 4 ml vody se 20 minut předhydrogenová za tlaku vodíku 0,3 MPa. K výsledné suspenzi se přidá 130 mg benzylesteru, připraveného výše v části A, ve 4 ml stejné směsi tetrahydrofuranu a vody. Směs se 30 minut hydrogenuje za tlaku 0,35 MPa, pak se přidá dalších 129 mg 10% paládía na uhlí a v hydrogenaci za tlaku 0,35 MPa se pokračuje ještě 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozřepe mezi vodu a ethylacetát. Lyofilizací vodné vrstvy se získá 85 mg žádané kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

1,3 (s, 3H),
1,5 (s, 3H),
4,4 (s, 1H),
5,0—5,35 (m, 2H),
5,9 (d, 1H).

IČ (KBr-technika):

1 620, 1 731, 3 407 cm^{-1} .

Příklad 3

Allyl-6-(N-acetylpyrrol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicilanát

210 mg [0,51 mmol] allyl-6-(N-acetylpyrrol-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicilanátu se rozpustí ve 3 ml tetrahydrofuranu, přidá se 0,16 ml acetanhydridu a 0,2 ml pyridinu, a směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí vodou, extrahuje se methylenchloridem, extrakty se vysuší a zahustí se. Získá se 171 miligramů (75 %) žlutého krystalického produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,4 (s, 3H),
1,6 (s, 3H),
2,15 (s, 3H),
2,55 (s, 3H),
4,15—4,3 (dd, 1H),
4,4 (s, 1H),
4,6—4,8 (m, 3H),
5,1—6,0 (m, 3H),

6,1—6,6 (m, 2H),
6,6—7,4 (m, 2H).

Příklad 4

Postupem podle předcházejícího příkladu se za použití 1,98 mmol allyl-6-fenylhydroxymethyl-1,1-dioxopenicilanátu, 4,2 mmol acetylchloridu a 0,4 ml pyridinu získá 0,7 gramů (84 %) allyl-6-fenylacetoxymethyl-1,1-dioxopenicilanátu ve formě nažloutlé pryskyřčnaté látky.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,3 a 1,4 (s, 3H),
1,62 (s, 3H),
2,08 a 2,2 (s, 3H),
4,2 (dd, 1H),
4,4 (s, 1H),
4,5 (d, 1H),
4,65 (d, 2H),
6,25 (m, 1H),
7,3 (m, 5H).

Příklad 5

A. Allyl-6-brom-6-(2-thiazolyl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicilanát

Roztok 8,84 g (20 mmol) allyl-6,6-dibrom-1,1-dioxopenicilanátu ve 100 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na -78°C , přidá se k němu 7,02 ml (20 mmol) methylmagnesiumbromidu, směs se 5 minut míchá, pak se k ní při teplotě -78°C přidá roztok 2,26 g (20 mmol) thiazol-2-karboxaldehydu v 10 ml téhož rozpouštědla a výsledná směs se 20 minut míchá. Po přidání 1,2 ml kyseliny octové se reakční směs vylije do vody a extrahuje se ethylacetátem a chloroformem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 8,5 g surového produktu ve formě sklovité hmoty. Tento surový sklovitý materiál poskytne po vyčištění chromatografií na sloupci silikage-lu za použití směsi chloroformu a ethylacetátu (89 : 11) jako elučního činidla 6,2 g (72 %) čistého produktu, který byl identifikován jako jediný isomer.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

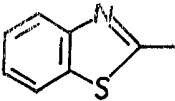
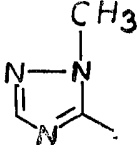
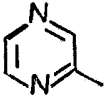
1,4 (s, 3H),
1,6 (s, 3H),
4,0 (šs, 1H),
4,42 (s, 1H),
4,6 (d, 2H),
5,3 (s, 1H),
5,55 (s, 1H),
5,1—6,3 (m, 3H),
7,35 (d, 1H),
7,75 (d, 1H).

B. Benzyl-6-brom-6-(2-thiazolyl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicilanát

Shora popsaný postup se opakuje za použití benzyl-6,6-dibrom-1,1-dioxopenicilanátu namísto allylesteru. V kvantitativním výtěžku se získá sloučenina uvedená v názvu, ve formě oranžově zbarvené pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,32 (s, 3H),
1,60 (s, 3H),
4,5 (s, 2H),
5,2—5,8 (m, 4H),

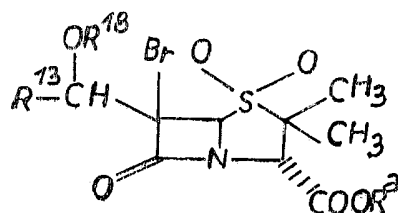
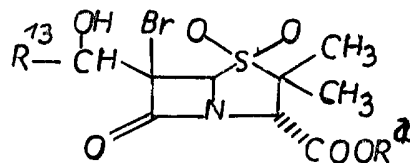
R^a	R^{13}	výtěžek (%)	$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm)
benzyl		100 (žlutá pěna)	1,25 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 7,32 (m, 7H), 8,00 (m, 2H),
benzyl		88 (žlutý pevný produkt)	1,4 (2s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,0 (s, 1H), 4,9 (2s, 1H), 5,18 (m, 2H), 5,5—5,8 (m, 2H), 7,5 (s, 5H), 8,0 a 8,5 (2s, 1H),
benzyl		100	1,25 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 4,45 (s, 0,75H), 4,52 (s, 0,25H), 5,1—5,4 (m, 4H), 7,3 (s, 5H), 8,6 (m, 2H), 9,0 (m, 1H),
allyl		38	1,38 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,38—4,73 (m, 3H), 5,0—6,0 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Příklad 6

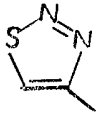
A. Acylací sloučenin získaných v předcházejícím příkladu, za použití postupu popsaného v příkladu 3, se analogickým způsobem připraví následující sloučeniny:

7,3 (d, 1H),
7,4 (s, 5H),
7,8 (d, 1H).

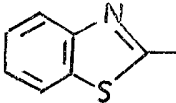
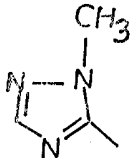
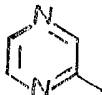
C. Analogickým postupem jako v části A se připraví následující sloučeniny:



A. Když R^a znamená allylovou skupinu a R^{18} skupinu CH_3CO

R^{13}	výtěžek [%]	1H -NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm)
2-thiazolyl	49 (bezbarvé krystaly)	1,4 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,4 (s, 1H), 5,2–6,3 (m, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,8 (d, 1H); ^{13}C -NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm): 18,4 19,8, 20,4, 60,7, 63,1, 64,4, 66,5, 66,9, 73,3, 120,3, 120,4, 130,6, 143,6, 163,7, 165,5, 166,2, 168,6,
	59 (+ 21 % isomerního produktu)	1,40 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,48–4,70 (m, 3H), 5,2–6,2 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H),

B. Když R^a znamená benzylovou skupinu a R^{18} skupinu CH_3CO

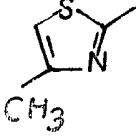
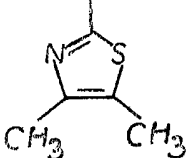
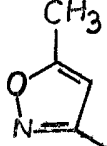
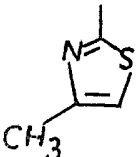
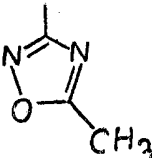
2-thiazolyl	100 (sklovitá směs isomerů v poměru 9 : 1)	1,25 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,50 (s, 0,9H), 4,55 (s, 0,1H), 5,2 (m, 2H), 5,40 (s, 0,9H), 5,57 (s, 0,1H), 6,40 (s, 0,1H), 6,60 (s, 0,9H), 7,3 (m, 6H), 7,75 (d, 1H),
	100 (žlutooranžová pěna)	1,3 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,54 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,3 (m, 7H), 7,9 (m, 2H),
	19	1,25 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,73 (s, 1H),
	90 (směs isomerů v poměru 3 : 1)	1,25 (s, 2,25 H), 1,35 (s, 0,75H), 1,4 (s, 2,2H), 1,42 (s, 0,75H), 2,2 (s, 2,25H), 2,3 (s, 0,75H), 4,45 (s, 0,75H), 4,55 (s, 0,25H), 5,1–5,3 (m, 2H), 5,3 (s, 0,75H), 5,6 (s, 0,25H), 6,25 (s, 0,25H), 6,4 (s, 0,75H), 7,3 (m, 5H), 8,67 (m, 2H), 9,67 (s, 1H).

C. Alternativně se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce připraví acylací reakční směsí před izolací produktu, prováděnou následujícím způsobem:

K roztoku 1,0 ekvivalentu esteru 6,6-dibrompenicilanové kyseliny v tetrahydrofuranu se při teplotě $-78^\circ C$ přidá 1,3 ekvivalentu methylnmagnesiumbromidu rozpouštěného ve stejném rozpouštědle a směs se 5 až 10 minut míchá. Při teplotě mezi -78

stupni Celsia a $-68^\circ C$ se přidá 1,3 ekvivalentu příslušného aldehydu [$R^{13}CHO$] ve stejném rozpouštědle a reakční směs se 30 až 60 minut míchá. Po přidání 1,3 ekvivalentu acetylchloridu se v míchání při teplotě $-78^\circ C$ pokračuje ještě 10 minut, načež se reakční produkt izoluje vylitím směsi do vody s ledem, extrakcí ethylacetátem, vysušením extraktu a odpařením rozpouštědla ve vakuu.

Když R¹⁸ znamená skupinu CH₃CO

R ^a	R ¹³	výtěžek (%)	¹ H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm)
benzyl	C ₆ H ₅	100	světle žlutá pěna
allyl		77 (žlutý olej)	1,35 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,42 (s, 1H), 4,60—4,74 (m, 2H), 5,24—5,42 (m, 3H), 5,79—5,96 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 8,70—8,74 (d, 1H); IČ: 1 810, 1 760 cm ⁻¹
allyl		59 (žlutý olej)	1,42 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 4,6—4,8 (m, 2H), 5,28—5,47 (m, 2H), 5,82—6,0 (m, 1H), 6,3 (s, 1H), 6,97 (s, 1H); IČ: 1 810 1 760, 1 730 cm ⁻¹
benzyl		59	1,6 (s, 3H), 1,8 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,3 (s, 6H), 4,4 (s, 1H), 5,2 (d, 2H), 5,3 (s, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,3 (s, 5H),
benzyl		22	1,22 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 5,16—5,36 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,4 (s, 5H),
benzyl		44 (žlutá pěna)	1,26 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 5,16 (d, 2H), 5,3 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,3 (s, 5H),
allyl		36 (pěna)	1,40 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,20—4,8 (m, 3H), 5,1—6,2 (m, 4H), 6,41 (s, 1H); IČ: 1 815, 1 760 cm ⁻¹

Příklad 7

A. Benzyl-6β-(thiazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicilanát

K roztoku 74,6 g (134 mmol) benzyl-6-brom-6-(thiazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicilanátu v 850 ml benzenu se přidá 43,99 g (151,2 mmol) tri-n-butylcínhydridu. Směs se 5,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se nechá přes noc stát. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme hexanem a roztok se extrahuje dvakrát vždy 250 ml acetonitrilu. Acetonitrilová vrstva se odpaří, zbytek se rozmíchá v ethyletheru, suspenze se zfiltruje a filtrační koláč se promyje etherem. Získá se 33,28 g bezbarvých krystalů. Dalších 2,8 gramů produktu se získá po odpaření filtrátu k suchu. Zbytek se vyjme benzenem a po přidání 10 g tri-n-butylcínhydridu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se pak zpracuje stejně jako při izolaci prvního podílu. Celkový výtěžek produktu činí 56,3 %.

Shora získaný první podíl produktu se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, za použití směsi chloroformu a ethylacetátu (9 : 1) jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se zahustí, zbytek se suspenduje ve směsi ethyletheru a ethylacetátu (4 : 1), suspenze se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje etherem. Získá se 22,6 gramů bílého pevného produktu.

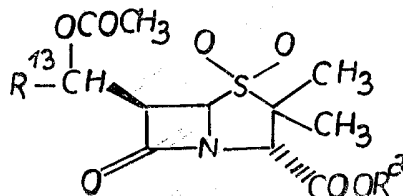
$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,25 (s, 3H),
1,53 (s, 3H),
2,1 (s, 3H),
4,58 (s, 1H),
4,80 (d, 1H),
5,2 (dd, 1H),
5,22 (kvartet, 2H),
6,75 (d, 1H),
7,35 (s, 5H),
7,4 (d, 1H),
7,8 (d, 1H).

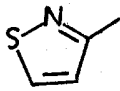
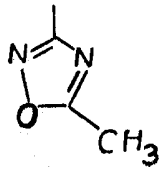
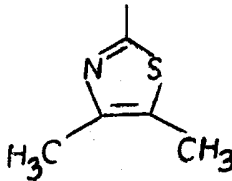
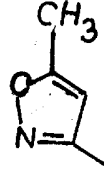
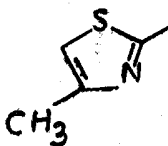
$^{13}\text{C-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

17,7, 19,9, 20,5, 54,5, 63,06, 63,6, 63,8, 64,5, 58,1, 121,8, 128,8, 128,9, 134,3, 142,6, 164,6, 166,5, 169,2, 170,5.

B. Analogickým postupem se debromací dalších sloučenin z příkladu 6 získají následující produkty:



R^a	R^{13}	výtěžek [%]	$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm)
benzyl		39	1,3 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,2 (m, 3H), 6,79 (d, 1H), 7,32 (m, 7H), 7,9 (m, 2H),
benzyl		72	1,29 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,87 (dd, 1H), 5,25 (kvartet, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,38 (s, 5H), 7,89 (s, 1H),
benzyl		46 (žlutý pevný produkt)	1,3 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,6—5,1 (m, 2H), 5,2 (m, 2H), 6,6 (dd, 1H), 7,35 (s, 5H), 8,6 (m, 2H), 8,83 (m, 1H),
allyl		70 (olej)	1,44 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 4,51 (s, 1H), 4,60—4,80 (m, 2H), 4,89—4,91 (d, 1H), 5,26—5,42 (m, 3H), 5,86—5,99 (m, 1H), 6,88—6,92 (d, 1H), 8,82 (s, 1H); IČ: 1795, 1750 cm^{-1}

R ^a	R ¹³	výtěžek (%)	¹ H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm)
allyl		51 (polárnější) + 11 (méně polární)	polárnější isomer: 5,84—6,00 (m, 1H), 6,28—6,42 (m, 2H), 6,62—6,77 (d, 1H), 7,38—7,48 (d, 1H), 8,64—8,70 (d, 1H); bílý krystalický produkt; IČ (KBr-technika): 1 807, 1 760 cm ⁻¹
allyl		31 (žlutý olej)	1,46 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 4,6—4,9 (m, 3H), 5,2—5,26 (dd, 1H), 5,3—5,6 (m, 2H), 5,86—6,1 (m, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,0 (s, 1H); IČ: 1 810, 1 760 cm ⁻¹
benzyl		43 teplota tání 194,5—195,5 °C	1,3 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,36 (d, 6H), 4,4 (s, 1H), 4,75 (d, 1H), 5,2—5,4 (dd, 3H), 6,6 (d, 1H), 7,4 (s, 5H),
benzyl		16 (bezbarvý pevný produkt; jeden isomer)	1,28 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 4,8 (dd, 1H), 5,25 (kvartet, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,5 (d, 1H), 7,4 (s, 5H),
benzyl		43	1,3 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,16—5,36 (AB kvartet a dd, 3H), 6,7 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,4 (s, 5H),
allyl		44 (směs isomerů v poměru 3 : 1)	1,37—1,40 (d, 3H), 1,58—1,60 (d, 3H), 2,12—2,14 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,48 (s, 1H), 4,58—4,88 (m, 4H), 5,24—5,46 (m, 2H), 5,82—6,00 (m, 1H), 6,64—6,67 (d, 0,75H), 7,05—7,08 (d, 0,25H); IČ: 1 810 1 765 cm ⁻¹

Příklad 9

A. (6 α ,8R)-6-(thiazol-2-yl)propionyloxymethyl-1,1-dioxopenicilánová kyselina

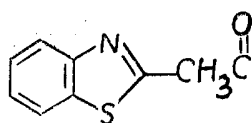
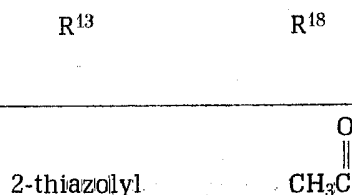
Směs 1,89 g 10% paládía na uhlí jako katalyzátoru a 20 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v objemovém poměru 9 : 7 se nasytí vodíkem a přidá se k ní roztok 689 mg (1,4 mmol) benzyl-(6 α ,8R)-6-(thiazol-2-yl)-propionyloxymethyl-1,1-dioxopenicilánátu ve 13 ml tetrahydrofuranu a 7 ml vody. Výsledná směs se 20 minut hydrogenuje za tlaku 0,1 MPa, načez se katalyzátor odfiltruje a filtrát se extrahuje třikrát vždy 200 mililitry ethylacetátu. Extrakty se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 330 mg žlutého pevného produktu.

B. (6 α ,8R)-6-(thiazol-2-yl)benzoyloxymethyl-1,1-dioxopenicilánová kyselina

Sloučenina uvedená v názvu se získá shora popsaným způsobem ve výtěžku 57 % z odpovídajícího benzylesteru.

¹H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

1,38 (s, 3H),
1,55 (s, 3H),



výtěžek
[%]

74
(bílá pevná látka tající
za rozkladu při 145
až 155 °C)

45

¹H-NMR (perdeuterodimethyl-
sulfoxid nebo deuteriumoxid,
hodnoty δ v ppm)

1,45 (s, 3H), 1,53 (s, 3H),
2,10 (s, 3H), 4,48 (s, 1H),
5,0 (dd, 1H), 5,41 (d, 1H),
6,59 (d, 1H), 7,91 (m, 2H);
¹³C-NMR: 17,1036, 19,3736,
20,771, 53,2954, 62,5971, 62,8347,
63,3676, 64,5698, 122,6881,
142,4252, 164,3975, 167,8111,
168,7027, 170,8035,

1,53 (s, 3H), 1,65 (s, 3H),
2,17 (s, 3H), 4,54 (s, 1H),
4,87 (d, 1H), 5,13 (dd, 1H),
6,82 (d, 2H), 7,88 (d, 1H),
8,07 (d, 1H), 9,20 (ss, 1H);
¹³C-NMR: 17,6, 20,09, 20,5, 54,4,
63,2, 63,2, 63,9, 65,5, 121,9, 123,4,
126,1, 126,6, 135,3, 151,6, 166,6,
169,2, 169,3, 170,6,

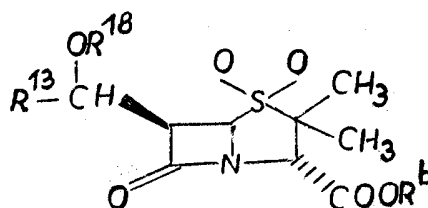
4,25 (s, 1H),
4,44 (dd, 1H),
5,05 (d, 1H),
6,68 (d, 1H),
7,4 (t, 7H),
7,55 (t, 1H),
7,58 (d, 1H),
7,7 (d, 1H),
7,95 (d, 1H);

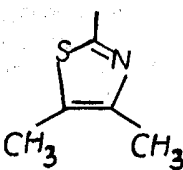
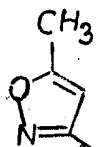
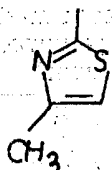
IČ (KBr- technika):

3 473, 1 782, 1 729, 1 622 cm⁻¹.

Příklad 9a

A. Shora uvedeným způsobem získané benzylestery se hydrogenací podle příkladu 8 za použití paládía na uhlí jako katalyzátoru převedou na odpovídající karboxylové kyseliny níže uvedeného obecného vzorce, v němž R^b představuje atom vodíku.



R ¹³	R ¹⁸	výtěžek (%)	¹ H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid nebo deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm)
		60	(deuteriumoxid): 1,45 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 4,33 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,75—5,2 (1H maskovaný signálem deuteriumoxidu), 6,55 (d, 1H), 8,65—8,8 (m, 2H); IČ (KBr-technika): 3 416, 1 785, 1 618 cm ⁻¹ ; ¹³ C-NMR: 17,6, 19,8, 20,4, 54,4, 64,1, 65,7, 68,1, 144,2, 145,2, 145,5, 151,2, 172,7 172,8,
		85	1,48 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,3 (s, 1H), 4,85 (dd, 1H), 5,2 (d, 1H), 6,6 (d, 1H); IČ (KBr-technika): 1 787, 1 626, 1 618 cm ⁻¹
		87	1,48 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,35 (s, 1H), 5,2 (d, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,55 (d, 1H); IČ (KBr-technika): 1 791, 1 692, 1 631 cm ⁻¹
		57	1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,35 (s, 1H), 4,9 (dd, 1H), 5,25 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,3 (s, 1H); IČ (KBr-technika): 1 787, 1 657, 1 626 cm ⁻¹

B. 6β-(Thiazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicilanová kyselina, připravená výše v části A, se převede na odpovídající draselnou sůl tak, že se na vodnou suspenzi kyseliny působí vodným roztokem ekvivalentního množství hydrogenuhličitanu draselného. Produkt se čistí středotlakou kapalinovou chromatografií na koloně C₁₈ (C₁₈ = oktaedecylsilikát), za použití směsi vody a acetonitrilu (9 : 1) jako elučního činidla. Ve výtěžku 60 % se získá příslušná draselná sůl.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

1,37 (s, 3H),
1,48 (s, 3H),
2,07 (s, 3H),
3,80 (s, 1H),
4,92 (dd, 1H),
5,12 (d, 1H),
6,55 (d, 1H),
7,89 (m, 2H);

IČ (KBr-technika):

3 454, 1 788, 1 630 cm⁻¹.

Příklad 10

Kalium-6-(imidazol-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicilanát

Směs 141 mg (0,38 mmol) allyl-6-(imidazol-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicilanátu (směs isomerů), 12 mg tetrakis(trifenylfosfin)paládium(0), 12 mg trifenylofosfinu, 0,76 (0,38 mmol) kalium-2-ethylhexanoátu a 2 ml ethylacetátu se pod dusíkem 1 hodinu míchá. Odfiltrováním vysráženého produktu se získá 143 mg (100 %) žluté pevné látky, která podle vysokotlaké kapalinové chromatografie obsahuje dva isomery.

IČ (KBr-technika):

3,382, 1 780, 1 728 a 1 615 cm⁻¹.

Příklad 11

A. Kalium-6-brom-6-(thiazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicilanát

96 mg (0,2 mmol) allyl-6-brom-6-(thiazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicilanátu se nechá 10 minut reagovat postupem podle příkladu 10, načež se reakční směs zpracuje v tomto příkladu popsaným způsobem. Získá se 46 mg (48 %) žlutého pevného produktu.

¹H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

1,45 (s, 3H),
1,6 (s, 3H),
4,4 (s, 1H),
5,55 (s, 1H),
6,85 (s, 1H),
7,72 (d, 1H),
7,86 (d, 1H).

B. Kalium-6-brom-6-(thiazol-2-yl)hydroxymethyl-11-dioxopenicilanát

Obdobně se dvacetiminutovou reakcí 220 miligramů allyl-6-brom-6-(thiazol-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicilanátu, prováděnou shora popsaným způsobem, získá ve výtěžku 52 % sůl uvedená v názvu, ve formě světle žluté pevné látky.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):

1,35 (s, 3H),
1,47 (s, 3H),
3,75 (s, 0,4H),
3,83 (s, 0,6H),
5,3 (s, 0,4H),
5,32 (d, 0,6H),
5,45 (s, 0,6H),
5,5 (s, 0,4H),
7,6–8,0 (m, 2H).

IČ (KBr-technika):

3 442, 1 794, 1 633 cm^{-1} .

Příklad 12

Kalium-(6 β ,8S)-6-(thiazol-2-yl)hydroxymethylpenicilanát

A. Allyl-6-brom-6-(thiazol-2-yl)hydroxymethylpenicilanát

K roztoku 9,971 g (24,99 mmol) allyl-6,6-dibrompenicilanátu ve 150 ml suchého tetrahydrofuranu, ochlazenému na -78°C , se pod dusíkem přidá 8,77 ml 2,85M (24,99 mmol) methylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu a směs se 15 minut míchá. Po přidání roztoku 2,824 g (24,99 mmol) thiazol-2-karboxaldehydu v 5 ml tetrahydrofuranu se směs ještě 20 minut míchá při tep-

lotě -78°C , načež se reakce přeruší přidáním 1,43 ml (24,99 mmol) ledové kyselinny octové. Směs se 10 minut míchá a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti. Výsledná směs se vylíje do vody a extrahuje se dvakrát vždy 250 ml ethylacetátu. Extrakty se promyjí dvakrát vždy 250 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 10,36 g oranžového oleje, který po vyčištění chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi chloroformu a ethylacetátu (9 : 1) jako elučního činidla poskytne 4,54 g žlutého pevného materiálu (směs isomerů) a 0,443 gramu žluté pěnovité látky, kterou tvoří pouze polárnější isomer. Celkový výtěžek činí 46 %.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm) žluté pěnovité látky:

1,56 (s, 3H),
1,76 (s, 3H),
4,60 (s, 1H),
4,7 (m, 2H),
4,9–6,4 (m, 6H),
7,45 (m, 1H),
7,8 (m, 1H).

B. Allyl-6 β -(thiazol-2-yl)hydroxymethylpenicilanát

200 mg (0,462 mmol) polárnějšího isomeru připraveného v části A se rozpustí v 1 mililitru benzenu a k roztoku se přidá 0,183 mililitru (0,693 mmol; 1,5 ekvivalentu) tri-*n*-butylcínhydridu v benzenu. Směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme acetonitrilem, roztok se promyje hexanem a odpaří se na malý objem. Tento koncentrát se nanese na sloupec silikagelu, z něhož se chloroformem vymyje 73 mg (45 %) žádaného produktu.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,65 (s, 3H),
1,87 (s, 3H),
3,8–4,4 (m, 1H),
4,05–4,3 (dd, 1H),
4,65 (s, 1H),
4,78 (m, 2H),
5,3–5,6 (m, 2H),
5,6–6,3 (m, 3H),
7,45 (m, 1H),
7,85 (m, 1H).

C. 73 mg (0,206 mmol) produktu připraveného v části B se postupem podle příkladu 10 převede na draselnou sůl. Získá se 58 mg (80 %) sloučeniny uvedené v názvu.

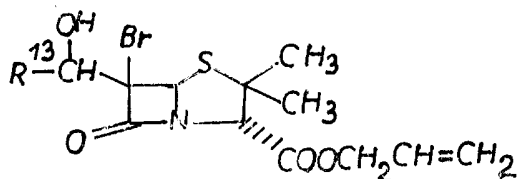
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm):

1,36 (s, 3H),
1,55 (s, 3H),
4,13 (dd, 1H),
4,18 (s, 1H),
5,32 (d, 1H),
5,41 (d, 1H),
7,56 (d, 1H),
7,60 (d, 1H).

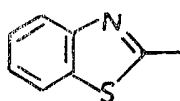
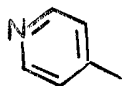
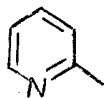
Příklad 13

A. Pracuje se analogickým postupem ja-

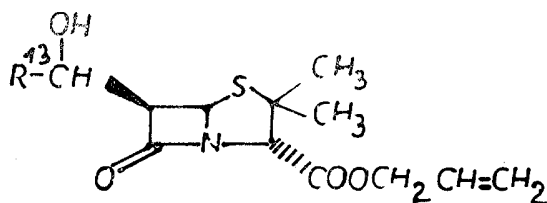
ko v části A příkladu 12 s tím, že se namís-
to thiazol-2-karboxaldehydu použije vždy
příslušný aldehyd vzorce R^{13}CHO . Získají se
odpovídající sloučeniny obecného vzorce



R^{13}	výtěžek (%)	$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm)
	20 isomer A [bílé krystaly] 13 isomer B [žlutý olej]	isomer A: 1,46 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 4,42 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 5,26—5,50 (m, 3H), 5,84 (s, 1H), 5,8—6,0 (m, 1H), 8,58 (d, 2H), 8,9 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (deuteriochloroform): 26,4, 32,5, 64,4, 66,1, 69,8, 70,9, 73,7, 74,9, 119,6, 131,0, 143,0, 144,3, 144,6, 152,1, 166,8, 167,8 ppm isomer B: 1,45 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,56 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,1—5,5 (m, 4H), 5,6—6,0 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 8,57 (m, 2H), 7,87 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (deuteriochloroform): 26,27, 32,57, 64,30, 66,19, 69,94, 70,77, 72,38, 74,73, 119,70, 130,98, 143,30, 144,57, 144,70, 152,04, 166,99, 167,99 ppm
	25 (isomer A, 8S)	1,52 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 4,64 (s, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,86 (d, 1H), 5,34—5,48 (m, 3H), 5,91 (s, 1H), 5,92—6,05 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 8,87 (d, 2H),
	40 (isomer B, 8R)	1,52 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,61 (s, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,30—5,52 (m, 3H), 5,90—6,04 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 8,85 (d, 2H),
	83 (pěna)	1,49 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,56 (d, 0,7H), 3,89 (d, 0,3H), 4,7 (m, 3H), 5,5 (m, 3H), 5,9 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 8,14 (m, 3H),

R¹³výtěžek
(%)¹H-NMR (deuteriochloroform,
hodnoty δ v ppm)97
(surový produkt)
směs isomerů

B. Debromací shora uvedených látek postupem podle části B z příkladu 12 se získají následující sloučeniny:

R¹³výtěžek
(%)¹H-NMR (deuteriochloroform,
hodnoty δ v ppm)

(z isomeru A, 8S)

57
(olej)1,5 (s, 3H), 1,7 (s, 3H),
4,05 (dd, 1H), 4,35 (s, 1H),
4,5 (d, 1H), 4,65 (m, 2H),
5,25–5,45 (m, 3H),
5,55 (d, 1H),
5,9–6,0 (m, 1H),
8,6 (m, 2H), 8,85 (s, 1H),

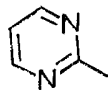
(z isomeru B, 8S)

59

1,5 (s, 3H), 1,8 (s, 3H),
4,15 (dd, 1H), 4,25 (šs, 1H),
4,55 (s, 1H), 4,7 (m, 2H),
5,2–6,2 (m, 5H),
8,67 (šs, 2H), 9,00 (sš, 1H),

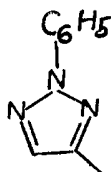
(z isomeru A, 8S)

35

1,51 (s, 3H), 1,7 (s, 3H),
4,01 (dd, 1H), 4,44 (d, 1H),
4,60 (s, 1H), 4,70 (d, 2H),
5,40 (m, 3H), 5,60 (d, 1H),
5,96 (m, 1H), 7,34 (t, 1H),
8,80 (d, 2H),

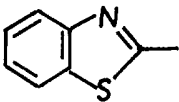
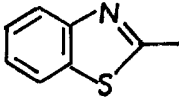
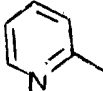
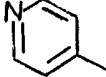
(z isomeru B, 8R)

65

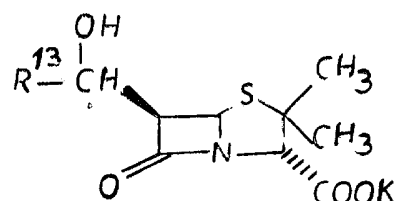
1,52 (s, 3H), 1,68 (s, 3H),
4,23 (m, 2H), 4,64 (s, 1H),
4,71 (d, 2H),
5,30–5,46 (m, 3H),
5,53 (d, 1H),
5,90–6,04 (m, 1H),
7,34 (t, 1H), 8,85 (d, 2H),

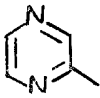
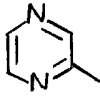
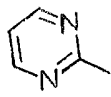
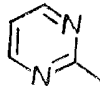
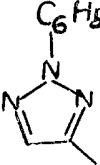
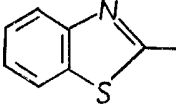
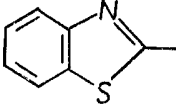
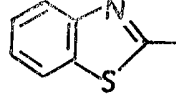
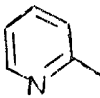
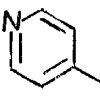
100

1,47 (s, 3H), 1,67 (s, 3H),
4,16 (m, 2H), 4,64 (m, 3H),
5,47 (m, 4H), 5,94 (m, 1H),
7,43 (m, 3H), 8,02 (m, 3H),

R^{13}	výtěžek (%)	$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm)
 (8R)	81 (bez čištění)	1,42 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 4,4 (dublet dubletů, $J = 4$ a 8, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,2–6,3 (m, 3H), 5,6 (d, $J = 4$, 1H), 5,6 (d, $J = 8$, 1H), 7,2–7,6 (m, 2H), 7,8–8,1 (m, 2H),
 (8S)	36 (po vyčištění)	1,45 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,15 (dublet dubletů, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 5,2–6,4 (m, 5H), 7,2–7,6 (m, 2H), 7,8–8,2 (m, 2H).
 		

C. Za použití postupu podle příkladu 10 se reakcí shora připravených allylesterů získají následující draselné soli



R ¹³	výtěžek (%)	stereo- chemie na C ₈	¹ H-NMR [perdeuterodimethyl- sulfoxid, hodnoty δ v ppm]
 (isomer A)	75	8R	1,46 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 3,76 (s, 1H), 4,13 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 8,58 (d, 2H), 8,72 (s, 1H); IČ (KBr-technika): 3 478, 1 761, 1 607 cm ⁻¹
 (isomer B)	82	8S	1,42 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 4,27 (dd, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 8,6—8,7 (m, 2H), 8,8 (m, 1H),
 (isomer A)	94	8S	(deuteriumoxid): 1,32 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 4,18 (s, 1H), 4,14—4,19 (m, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 8,75 (d, 2H),
 (isomer B)	95	8R	(deuteriumoxid): 1,44 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 4,12 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 8,75 (d, 2H),
 	97	8R	1,47 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 4,13 (dd, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,95 (šs, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,60 (t, 2H), 8,03 (d, 2H), 8,16 (s, 1H),
	85	8S	1,48 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 4,27 (doublet dubletů, J = 4 a 10, 1H), 4,3 (s, 1H), 5,45 (d, J = 4, 1H), 5,57 (d, J = 10, 1H), 7,45—7,65 (m, 2H), 8,04 (t, J = 8, 2H); IČ (KBr-technika): 3 424, 1 765, 1 746, 1 592 cm ⁻¹
	91	8R	1,42 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 4,16 (s, 1H), 4,25 (doublet dubletů, J = 4 a 8, 1H), 5,46 (d, J = 4, 1H), 5,5 (d, J = 8, 1H), 7,4—7,6 (m, 2H), 7,8—8,05 (m, 2H).
 			

Příklad 14

Allyl-6-(1-methylimidazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicilanát

472 mg (1,23 mmol) allyl-6-(1-methylimidazol-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicilanátu se acyluje postupem podle příkladu 3, čímž se získá 392 mg (75 %) žádané acetoxysloučeniny ve formě směsi dvou isomerů.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,4 (s, 1,5H),
1,5 (s, 1,5H),
1,6 (s, 1,5H),
1,7 (s, 1H),
2,2 (s, 3H),
3,7 (s, 1,5H),
3,75 (s, 1,5H),
4,0–6,0 (m, 8H),
6,3–6,5 (m, 1H),
6,8 (m, 1H),
7,0 (m, 1H).

Příklad 15

Allyl-6-(2-thiazolyl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicilanát

Postupem popsaným v příkladu 3 se 0,5 g (1,29 mmol) allyl-6-(2-thiazolyl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicilanátu acetyluje 0,396 g (3,88 mmol) acetanhydridu a 0,307 g (3,88 mmol) pyridinu v 5 ml tetrahydrofuranu.

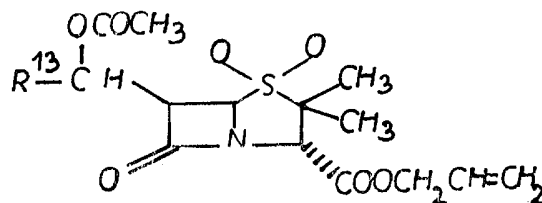
Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se zředí methylenchloridem a promyje se vodou do neutrální reakce (pH 6,0–6,5). Organická fáze se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 0,688 g žádaného acetátu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,52 (s, 3H),
1,70 (s, 3H),
2,35 (s, 3H),
4,4–4,6 (m, 2H),
4,6–5,0 (m, 3H),
5,2–6,4 (m, 3H),
6,65 (d, 1H),
7,4 (d, 1H),
7,8 (d, 1H).

Příklad 16

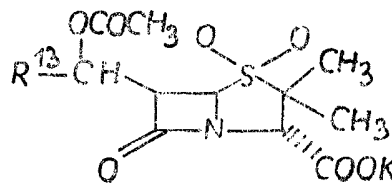
Postupem podle příkladu 3 se za použití vždy příslušného esteru 1,1-dioxopenicilanové kyseliny substituované v poloze 6 zbytkem R^{13}CHOH jako výchozího materiálu připraví následující acetylované estery:



R^{13}	stereochemie na C_6 a C_8	výtěžek (%)	$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm)
	směs 6α , 8S a 6α , 8R	100	1,43 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,51 (m, 2H), 4,79 (m, 2H), 5,43 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,20 (m, 2H),
	směs 6α , 8S a 6α , 8R v poměru 60 : 40	69	1,4 (s, 1,8H), 1,43 (s, 1,2H), 1,56 (s, 1,2H), 1,62 (s, 1,8H), 2,2 (s, 1,2H), 2,3 (s, 1,8H), 4,35 (m, 1H), 4,4 (s, 0,6H), 4,43 (s, 0,4H), 4,78 (d, 0,6H), 4,8 (d, 0,4H), 5,3–5,5 (m, 2H), 5,8–6,05 (m, 1H), 6,3 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,25 (m, 1H),
	směs 6α , 8S a 6α , 8R v poměru 60 : 40	66	1,4 (s, 1,8H), 1,5 (s, 1,2H), 1,6 (s, 1,8H), 1,65 (s, 1,2H), 2,2 (s, 1,2H), 2,26 (s, 1,8H), 4,23 (dd, 0,4H), 4,35 (dd, 0,6H), 4,4 (s, 0,6H), 4,45 (s, 0,4H), 4,68 (m, 2H), 4,74 (d, 0,6H), 5,0 (d, 0,4H), 5,35 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,75 (m, 1H).

Příklad 17

Shora připravené 8-acetoxy-3-karbonyl-oxyalkylestery se reakcí s tetrakis(trifenylfosfin)paládiem(O), trifenylfosfinem a kalium-2-ethylhexanoátem převedou na draselné soli níže uvedeného obecného vzorce



R ¹³	stereochemie na C ₆ a C ₈	výtěžek [%]	¹ H-NMR (deuteriumoxid, hodnoty δ v ppm)
	6α, 8S a 6α, 8R v poměru 65 : 35	57 (surový produkt) 21 (po vyčištění chromatografií, směs isomerů*)	vyčištěný produkt: 1,45 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,25 (s, 1,05H), 1,32 (s, 1,95H), 4,25 (s, 0,65H), 4,28 (s, 0,35H), 4,37 (dd, 0,65H), 4,45 (dd,), 4,37 (dd, 0,65H), 4,45 (dd, 0,35H), 5,15 (d, 0,65H), 5,2 (d, 0,35H), 6,25 (d, 0,65H), 6,35 (d, 0,35H), 7,73 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 9,15 (m, 1H),
	6α, 8S a 6α, 8R v poměru 6 : 1	64	1,44 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,2 (s, 0,4H), 2,24 (s, 2,6H), 3,8 (s, 3H), 4,27 (s, 1H), 4,4 (dd, 1H), 4,96 (d, 1H), 6,45 (d, 0,15H), 6,5 (d, 0,85H), 7,07 (s, 0,15H), 7,1 (d, 0,85 H), 7,16 (s, 0,15H), 7,2 (d, 0,85H); IČ (KBr-technika): 3 409, 1 786, 1 740, 1 620 cm ⁻¹
	6α, 8S a 6α, 8R v poměru 30 : 70	84 (surový produkt) 43 (po chromatografií)	1,3 (s, 2,1H), 1,34 (s, 0,9H), 1,42 (s, 3H), 2,13 (s, 0,9H), 2,2 (s, 2,1H), 3,66 (s, 0,7H), 3,7 (s, 0,3H), 4,1 (dd, 0,3H), 4,95 (d, 0,7H), 5,07 (d, 0,3H), 6,24 (d, 0,3H), 6,36 (d, 0,7H), 8,7 (s, 2H), 8,8 (s, 0,7H), 8,83 (s, 0,3H); IČ (KBr-technika): 3 468, 1 781, 1 746, 1 623 cm ⁻¹

*) chromatografie prováděná na koloně s C₁₈ (C₁₈ = monooktadecylsilikát)

Příklad 18

Níže uvedené složky se v následujících poměrech mísí až do vzniku homogenní práškové směsi:

složka	hmot. díly
(a) kalium-(6α, 8R)-6-(2-thiazolyl)-acetoxymethyl-1,1-dioxopenicilanát	1,0
(b) ampicilin-trihydrát	1,0
(c) laktosa	0,5
(d) polyethylenglykol o střední molekulové hmotnosti 4000	3,0

Směsí (1375 mg) se plní tvrdé želatino-
vé kapsle o vhodné velikosti. Získají se

kapsle obsahující 250 mg každé účinné látky. Příslušnou úpravou dávky při plnění a výběrem kapsle o vhodné velikosti se získají kapsle s vyššími nebo nižšími dávkami účinných látek. K získání kapslí, v nichž hmotnostní poměr účinných látek je různý se příslušně změní hmotnosti používaných účinných látek. Tak například se shora uvedené složky smísí v hmotnostním poměru 0,75, 1,5, 0,5 a 3,0 a do každé kapsle se dávkuje 1 700 mg směsi. Tímto způsobem se získají kapsle obsahující 225 mg složky (a) a 450 mg složky (b).

Obdobně je možno kombinovat další inhibitory β-laktamasy podle vynálezu s jinými běžnými β-laktamovými antibiotiky vhodnými v orální aplikaci.

Příprava A

Allyl-6 α -brom-1,1-dioxopenicilanát a allyl-6,6-dibrompenicilanát

(i) 1,1-dioxid 6 α -brompenicilanové kyseliny

K suspenzi 20,26 g (0,0517 mol) 1,1-dioxidu 6,6-dibrompenicilanové kyseliny v 80 mililitrech vody se po částech přidá 13 g (0,155 mol) pevného hydrogenuhličitanu sodného. Bouřlivý vývoj plynu se reguluje přidáváním ethylacetátu. K reakční směsi se pak po částech přidá 6,76 g (0,062 mol) pevného hydrogensířičitanu sodného, směs se 35 minut míchá a pak se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 1,0. Okyselená směs se zředí ethylacetátem, organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se trituruje s chloroformem a směs se zfiltruje. Získá se 6,72 g světle žluté pevné látky. Dalších 3,2 g produktu se získá zahuštěním filtrátu a zpracováním zbytku chloroformem.

(ii) K 6,352 g materiálu, který byl výše izolován jako první, ve 20 ml dimethylformamidu se přidá 1,76 ml (20,3 mmol) allylbromidu, 2,83 ml (20,3 mmol) triethylaminu a 0,2 g hydrogenuhličitanu sodného a směs se v dusíkové atmosféře 15 hodin míchá při teplotě místnosti. Po přidání vody se směs extrahuje ethyletherem, extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 4,60 g (64 %) žádaného esteru ve formě oleje.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,4 (s, 3H),
1,6 (s, 3H),
4,4 (s, 1H),
4,6 (d, 1H),
4,7 (d, 2H),
5,15 (d, 1H),
5,1–5,95 (m, 3H).

(iii) Allyl-6,6-dibrompenicilanát

0,417 mol 6,6-dibrompenicilanové kyseliny se shora uvedeným způsobem esterifikuje za vzniku 140 g (84 %) příslušného allyl-esteru ve formě oleje.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,5 (s, 3H),
1,65 (s, 3H),
4,6 (s, 1H),
4,75 (m, 2H),
5,3–5,6 (m, 2H),
5,85 (s, 1H),
5,8–6,3 (m, 1H).

Příprava B

2-formyl-1-methylimidazol

(i) 2-hydroxymethyl-1-methylimidazol

Směs 50 g 1-methylimidazolu a 100 ml 37% formaldehydu (hustota 1,08) se vneše do nerezového autoklávu o obsahu 300 mililitrů a 17 hodin se zahřívá na 150 °C (teplota lázně). Autokláv se ochladí v ledu, směs se vyjme, zahustí se ve vakuu, a zbytek se přes noc skladuje při teplotě 4 stupně Celsia. Vzniklá směs krystalů a oleje se zfiltruje, bezbarvý krystalický produkt se promyje ethylacetátem a vysuší se ve vakuu. Získá se 14,60 g žádaného produktu. Druhý podíl produktu o hmotnosti 6,48 g se získá zpracováním matečných louhů. Celkový výtěžek činí 21,08 g (31 %).

(ii) K roztoku 4,96 g (43,9 mmol) 2-hydroxymethyl-1-methylimidazolu v 50 ml dioxanu se přidá 4,90 g (44,1 mmol) oxidu seleničitého, směs se postupně míchá 5 hodin při teplotě 85 až 90 °C, pak 36 hodin při teplotě místnosti, 8 hodin při teplotě 85 °C a nakonec 15 hodin při teplotě místnosti, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 4,81 g surového aldehydu, který destilací poskytne 2,11 g produktu ve formě bezbarvých krystalů, o teplotě varu 65 °C/373 Pa.

Příprava C

4-formylpyrimidin

K roztoku 10 g (0,106 mol) 4-methylpyrimidinu ve 100 ml dioxanu se při teplotě místnosti přidá 11,8 g oxidu seleničitého a směs se 15 hodin zahřívá na 100 °C. Po přidání dalších 2,5 g oxidu seleničitého se v zahřívání pokračuje ještě 1 hodinu, pak se směs ochladí, zfiltruje se a filtrační koláč se promyje ethylacetátem. Filtrát se spojí s promývacími kapalinami a odpaří se ve vakuu k suchu. Zbýlý tmavý olej se vyjme rozpouštědlo se odpaří. Odparek poskytne po krystalizaci z malého množství methylenchloridu aldehyd uvedený v názvu.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

7,87 (dd, 1H),
9,06 (d, 1H),
9,43 (d, 1H),
10,0 (s, 1H).

Příprava D

Difenylmethyl-6 α -brom-1,1-dioxopenicilanát

K roztoku 21,557 g (0,1 mol) difenyldiazomethanu ve 400 ml suchého tetrahydrofuranu se během 30 minut po částech při-

dá 31,2 g (0,1 mol) 6 α -brom-1,1-dioxopenicilanové kyseliny. Probíhající reakce je mírně exotermická. Reakční směs se 1 hodinu míchá, pak se rozpouštědlo odpaří, a zbytek se rozpustí v 50 ml ethylacetátu. Po přidání 400 ml ethyletheru se výsledná směs skladuje při teplotě 4 °C. Po 18 hodinách se nevytvoří žádné krystaly. Směs se tedy zahustí ve vakuu, čímž se získá 51,2 g žluté pevné látky, která se podrobí chromatografii na silikagelu. Elucí chloroformem se získá 14,86 g bezbarvého sklovitého produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,26 (s, 3H),
1,57 (s, 3H),
4,55 (s, 1H),
4,70 (d, 1H),
5,13 (d, 1H),
6,9 (s, 1H),
7,27 (s, 10H).

Příprava E

Benzthiazol-2-karboxaldehyd

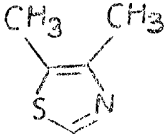
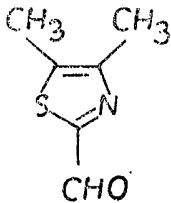
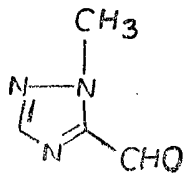
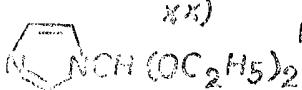
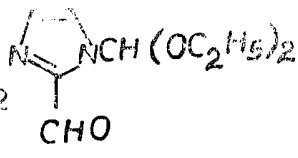
Roztok 10 g (0,074 mol) čerstvě destilovaného benzothiazolu (teplota varu 82 °C/

/267 Pa) ve 250 ml tetrahydrofuranu se pod dusíkem ochladí na -78 °C, při této teplotě se 15 minut míchá, načež se k němu během 15 minut přikape 29,6 ml (0,074 mol) 2,5M n-butyllithia. V míchání se pokračuje ještě 25 minut, pak se přidá 8,6 ml (0,111 mol) dimethylformamidu a směs se 1 hodinu míchá. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, přidá se 200 g ledu a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Vodný zbytek se extrahuje pětkrát vždy 100 mililitry ethylacetátu, extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se na malý objem a koncentrát se chromatografuje na sloupci silikagelu. Elucí sloupce směsí chloroformu a ethylacetátu (96 : 4) se získá 8,4 g žádaného aldehydu o teplotě tání 74,5 až 75 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

7,54 (m, 2H),
7,97 (m, 1H),
8,21 (m, 1H),
10,1 (s, 1H).

Za použití shora popsaného postupu se analogicky připraví rovněž následující aldehydy.

výchozí látka	aldehyd	výtěžek (%)	$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm)
		98 jantarově zbarvený olej o teplotě varu 120–122 °C/3 333 Pa	
		50	4,2 (s, 3H), 8,05 (s, 1H),
		82	1,2 (t, 6H), 3,6 (kvartet, 2H), 3,64 (kvartet, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).

*) připravena v pevné formě ve výtěžku 37 % reakcí 1H-1,2,4-triazinu s methyljodidem v ethanolickeém ethoxidu sodném

**) připravena z imidazolu a ethyl-ethoformiátu postupem, který popsali Curtis a spol., J. Org. Chem. 45, 4 038 (1980)

Příprava F

Pyrazin-2-karboxaldehyd

Pyrazin-2-karboxylová kyselina se esterifikuje pětihodinovým zahřevem s methanolickou kyselinou sírovou k varu pod zpětným chladičem. Methanol se odpaří ve vakuu, odparek se zředí methylenchloridem a neutralizuje se hydrogenuhličitanem sodným na pH 7,5. Zahuštěním vysušené organické vrstvy se ve výtěžku 84 % získá methyl-pyrazin-2-karboxylát ve formě špinavě bílé pevné látky, která po překrystalování ze směsi isopropanolu a ethyletheru poskytne žluté jehličkovité krystaly.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

4,1 (s, 3H),
8,93 (m, 2H),
9,47 (m, 1H).

20 g (0,145 mol) tohoto methylesteru se rozpustí v 600 ml suchého tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na -78°C a během 15 minut se k němu přikape roztok 5,8 g 98% lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Směs se 30 minut míchá při teplotě -78°C , pak se k ní přidá 20 ml kyseliny octové a výsledná směs se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se roztřepe mezi 30 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a chloroform, spojené organické vrstvy se promyjí vodou a po vysušení se odpaří. Získá se 8,53 g surového produktu, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu. Elucí sloupce směsí methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 se získá 5,02 g produktu ve formě světle žlutých jehličkovitých krystalů.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

8,38 (m, 2H),
8,7 (šs, 1H),
9,7 (s, 1H).

Příprava G

2-fenyl-1,2,3-triazol-4-karboxaldehyd

(i) 0,34 mol acetondikarboxylové kyseliny se ve 100 ml vody nechá při teplotě 0 až 10°C reagovat s 0,58 mol dusitanu sodného. K reakční směsi se pak k vysrážení produktu přidá zředěná kyselina dusičná. Ve výtěžku 46 % se získá žádaný dioxim, tj. 1,3-dioximino-2-oxopropan ve formě červenozlutě zbarvených krystalů.

(ii) 0,158 mol tohoto dioximu se ve 170 mililitrech ethanolu nechá 30 minut reagovat při teplotě 70°C s ekvimolárními množstvími fenyldiazin-hydrochloridu a octanu sodného. Po přidání 170 ml vody se směs

zahřeje na 85°C , zahustí se na objem 250 mililitrů a ochladí se. Získá se 24,7 g žádaného fenyldiazonu.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuteroaceton, hodnoty δ v ppm):

7,3 (m, 5H),
7,9 (s, 1H),
8,6 (s, 1H),
10,5 (šs, 1H),
11,4 (šs, 1H),
12,3 (s, 1H).

(iii) 24,7 g (0,119 mol) shora připraveného dioxim-fenyldiazonu se při teplotě místnosti 30 minut míchá s 500 ml acetonhydridu, směs se vylije do vody, 20 minut se míchá a pak se filtruje. Výsledný surový produkt se překrystaluje ze směsi benzenu a ethylacetátu, čímž se získá 15,47 g (52 %) monoacetátu vzorce



ve formě žlutého prášku.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, aceton, hodnoty δ v ppm):

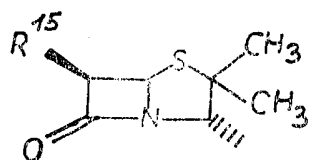
1,85 (s, 3H),
7,09 (m, 5H),
7,95 (s, 1H),
8,3 (s, 1H),
10,9 (šs, 1H),
12,25 (s, 1H).

(iv) Roztok 15,40 g (0,062 mol) shora získaného monoacetátu a 22,16 g (0,068 mol) uhličitanu cesného ve 400 ml tetrahydrofuranu se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a filtrát se zahustí. Žlutě zbarvený zbytek se rozpustí v 700 ml horké směsi isopropyletheru a cyklohexanu (1 : 2) a roztok se zahustí na objem 200 ml, čímž se získá 9,41 g (80 %) 2-fenyl-1,2,3-triazol-4-karboxaldehyd-oximu ve formě žlutého prášku, který se používá v následujícím stupni.

(v) Směs 9,41 g (0,0497 mol) shora připraveného oximu, 4,48 g s-trioxanu a 300 ml 2N kyseliny chlorovodíkové se 3,5 hodiny zahřívá k varu pod pětným chladičem. Vodná fáze se extrahuje ethyletherem, spojené etherické vrstvy se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a ether se odpaří ve vakuu. Získá se 6 g krystalického aldehydu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

7,6 (m, 3H),
8,25 (m, 3H),
10,25 (s, 1H).

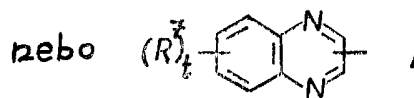
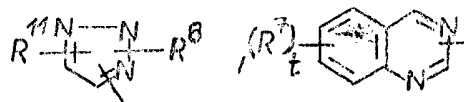
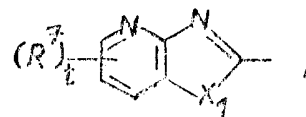
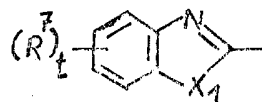
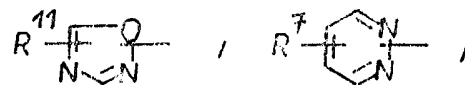
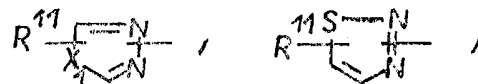
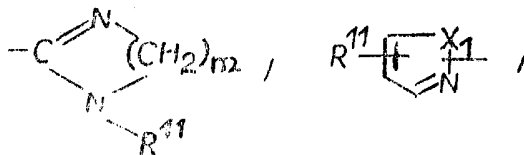
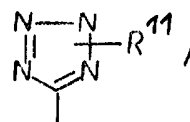
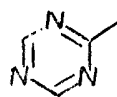
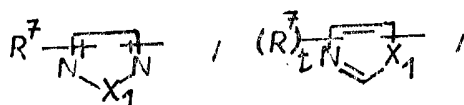
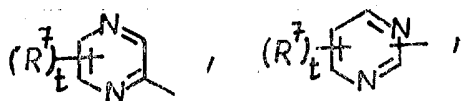
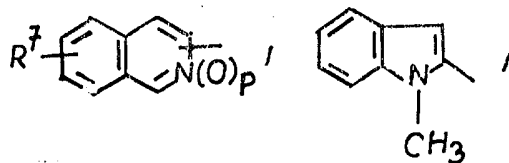
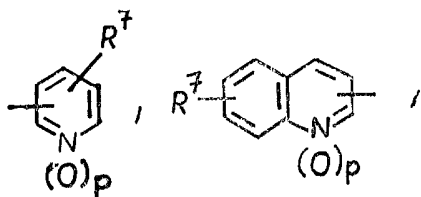
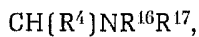


kde

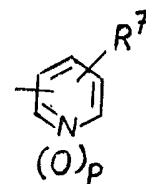
R^{15} představuje
2-fenylacetamidoskupinu,
2-fenoxyacetamidoskupinu,
D-2-amino-2-fenylacetamidoskupinu,
D-2-amino-2-[4-hydroxyfenyl]acetamido-
skupinu,
2-karboxy-2-fenylacetamidoskupinu,
2-karboxy-2-(2-thienyl)acetamidoskupinu,
2-karboxy-2-(3-thienyl)acetamidoskupinu,
D-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazinokarbonyl-
amino)-2-fenylacetamidoskupinu nebo
2,2-dimethyl-4-fenyl-5-imidazolidinon-1-
ylovou skupinu,

R^{18} představuje atom vodíku, alkanoylo-
vou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, alko-
xykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uh-
líku, pyrazinkarbonylovou skupinu, benzoy-
lovou skupinu, skupinu CF_3CO nebo
 $CONR^8R^9$,

jeden ze symbolů R^{12} a R^{13} představuje
atom vodíku a druhý z těchto symbolů zna-
mená vinylovou skupinu, alkylsulfonylovou
skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, furylovou,
thienylovou, N-methylpyrrolylovou či N-
acetylpyrrolylovou skupinu, zbytek



a tím omezením, že znamená-li R^{12} nebo
 R^{13} zbytek vzorce



a p má hodnotu 0, pak R^7 neznámá atom
vodíku nebo methylovou skupinu, v kte-
rýchto vzorcích

m má hodnotu 2 nebo 3,

p má hodnotu 0 nebo 1,

t má hodnotu 0, 1 nebo 2,

X_1 představuje síru, kyslík nebo zbytek
 NR^{11} ,

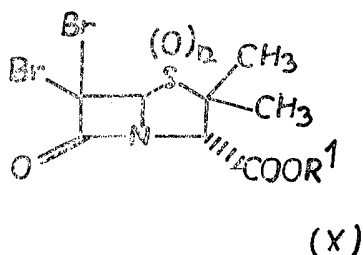
R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allyloxy skupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, naftylovou skupinu, pyridylovou skupinu, zbytek NR^8R^9 , $CONR^8R^9$, $NHCOR^{10}$, nitroskupinu, atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu nebo zbytek NR^8 ,

R^8 a R^9 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,

R^{10} představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R^{11} znamená atom vodíku, methylovou, ethylovou nebo acetylovou skupinu a

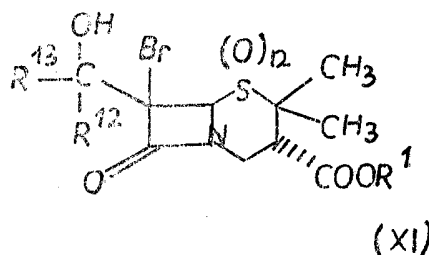
R^{16} a R^{17} buď nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, nebo R^{16} a R^{17} společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu nebo 4-methylpiperazinoskupinu, a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami těchto sloučenin, v nichž R^{12} nebo R^{13} obsahují bazický atom dusíku nebo farmaceuticky upotřebitelných kationických solí těchto shora uvedených sloučenin, v nichž R^1 znamená atom vodíku nebo zbytky R^{12} či R^{13} obsahují karboxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce X



ve kterém

R^1 má jiný význam než vodík a n má hodnotu 0 nebo 2, nechá reagovat s ekvimolárními množstvími alkylmagnesiumhalogenidu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkyllithia s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, a aldehydu obecného vzorce $R^{12}R^{13}CO$, přičemž shora zmíněným halogenidem je příslušný chlorid, bromid či jodid a R^{12} a R^{13} mají shora uvedený význam,

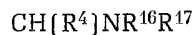
v přítomnosti inertního rozpouštědla při teplotě od -100 do $+25$ °C, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XI

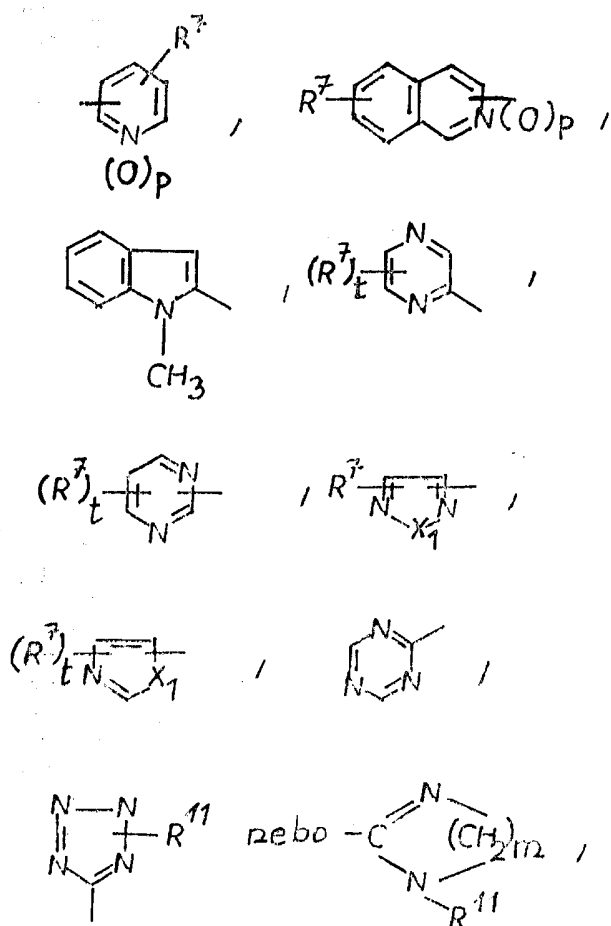


ve kterém

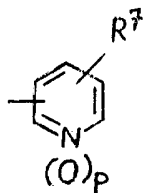
R^1 , R^{12} , R^{13} a n mají shora uvedený význam, načež se popřípadě, k výrobě sloučenin obecného vzorce II, v němž R^{18} má jiný význam než vodík a X_3 znamená brom, tato sloučenina obecného vzorce XI převede na derivát s chráněnou karboxylovou skupinou, kde R^1 znamená shora definovaný zbytek R^a , a acyluje se acylchloridem nebo acylbromidem obecného vzorce $R^{18}Cl$ nebo $R^{18}Br$, kde R^{18} má výše uvedený význam, s výjimkou atomu vodíku nebo odpovídajícím anhydridem kyseliny v přítomnosti ekvimolárního množství terciárního aminu a v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, nebo/a k výrobě sloučenin obecného vzorce II, ve kterém X_3 znamená atom vodíku, se sloučenina obecného vzorce II, v němž X_3 znamená brom, hydrogenolysuje v přítomnosti inertního rozpouštědla organocínhydridem nebo vodíkem v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, načež se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce II převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou nebo kationickou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce II, ve kterém R^1 , X_3 , R^{18} a n mají význam jako v bodu 1, jeden ze symbolů R^{12} a R^{13} představuje atom vodíku a druhý z těchto symbolů znamená vinylovou skupinu, furylovou, thienylovou, N-methylpyrrolylovou či N-acetylpyrrolylovou skupinu, zbytek





s tím omezením, že znamená-li R^{12} nebo R^{13} zbytek vzorce



a p má hodnotu 0, pak R^7 neznámá atom vodíku nebo methylovou skupinu, v kterýchto vzorcích

m má hodnotu 2 nebo 3,

p má hodnotu 0 nebo 1,

t má hodnotu 1 nebo 2,

X_1 představuje síru nebo kyslík,

R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, allyloxyskupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, zbytek NR^8R^9 , $CONR^8R^9$, $NHCOR^{10}$, nitroskupinu, atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu nebo zbytek NR^8 ,

R^8 a R^9 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 ato-

my uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,

R^{10} představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R^{11} znamená atom vodíku, methylovou, ethylovou nebo acetylovou skupinu a

R^{16} a R^{17} buď nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, nebo R^{16} a R^{17} společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu nebo 4-methylpiperazinoskupinu, a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami těch sloučenin, v nichž R^{12} nebo R^{13} obsahují bazický atom dusíku nebo farmaceuticky upotřebitelných kationických solí těch shora uvedených sloučenin, v nichž R^1 znamená atom vodíku nebo zbytky R^{12} či R^{13} obsahují karboxylovou skupinu.

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce s aldehydem obecného vzorce $R^{12}R^{13}CO$ provádí při teplotě $-78^\circ C$ v přítomnosti tetrahydrofuranu nebo ethyletheru.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se použije výchozí aldehyd obecného vzorce $R^{12}R^{13}CO$, v němž jeden ze symbolů R^{12} a R^{13} znamená atom vodíku a druhý představuje

2-thiazolylovou skupinu,

3-isothiazolylovou skupinu,

5-methyl-3-oxazolylovou skupinu,

1,3,4-thiadiazol-2-ylovou skupinu,

pyridazin-3-ylovou skupinu,

1,2,3-thiadiazin-4-ylovou skupinu,

1,2,4-oxadiazin-3-ylovou skupinu,

1,2,4-oxadiazin-5-ylovou skupinu,

1,3,4-oxadiazin-2-ylovou skupinu,

1-fenyl-5-methyl-1,2,3-triazin-4-ylovou skupinu,

N-methyl-1,2,3,4-tetrazin-5-ylovou skupinu,

1-methyl-1,2-diazin-3-ylovou skupinu,

4-pyrimidinylovou skupinu,

4,5-dimethylthiazol-2-ylovou skupinu,

benzothiazol-2-ylovou skupinu nebo

1-benzylbenzimidazol-2-ylovou skupinu.

5. Způsob podle bodů 1 nebo 4, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce X, ve kterém R^1 znamená allylovou nebo benzylovou skupinu, nechá reagovat s methylmagnesiumbromidem a aldehydem obecného vzorce $R^{12}R^{13}CO$, a produkt obecného vzorce II, ve kterém X_3 představuje atom vodíku, se získá hydrogenolysou tri-n-butylcínhydridem v benzenu nebo toluenu jako rozpouštědla, při teplotě od $0^\circ C$ do teploty varu rozpouštědla.

6. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí materiál použije aldehyd shora uvedeného obecného vzorce, v němž jeden ze symbolů R^{12} a R^{13} znamená atom vodíku a druhý představuje 2-

-thiazolylovou skupinu nebo benzothiazol-2-ylovou skupinu.

7. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky, v nichž R^1 znamená allylovou skupinu, které se převádějí na odpovídající produkty, v nichž R^1 znamená vodík, sodík ne-

bo draslík, reakcí výsledného allylesterového produktu s katalytickými množstvími tetrakis(trifenylfosfin)paládia(O) a trifenylfosfinu, a s ekvimolárním množstvím sodné nebo draselné soli 2-ethylhexanové kyseliny v přítomnosti inertního rozpouštědla.