

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203169
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 29 08 77
(21) (PV 2438-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 01 09 76
(105117) Japonsko
(40) Zveřejněno 30 05 80
(45) Vydáno 15 10 83

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

(72) Autor vynálezu NARISADA MASAYUKI, IBARAKI, TSUJI TERUJI, TAKATSUKI, YOSHIOKA MITSURU, TOYONAKA, MATSUMURA HIROMU, ASHIYA, HAMASHIMA YOSHIO, KYOTO, NAGATA WATARU, NISHIONOMIYA a HAYASHI SADAŌ, ASHIYA [Japonsko]
(73) Majitel patentu SHIONOGI & CO., LTD., OSAKA [Japonsko]

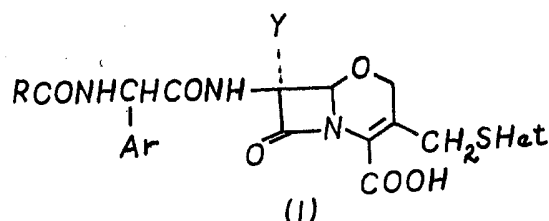
(54) Způsob přípravy aminoacetamidooxadethiacefalosporinů substituovaných v poloze 7

1

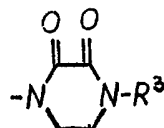
Vynález se týká způsobu přípravy aminoacetamidooxadethiacefalosporinů substituovaných v poloze 7.

Z dosavadního stavu techniky jsou určité oxadethiacefalosporiny již známy. Japonská zveřejněná patentová přihláška č. 133593/1974 se týká oxadethiacefalosporinů, ovšem zde uvedené sloučeniny jsou rozdílné od oxadethiacefalosporinů podle uvedeného vynálezu pokud se týče substituentů v poloze 7, a pokud se týče aktivity vůči odolným druhům bakterií.

Uvedený vynález se týká způsobu přípravy aminoacetamidooxadethiacefalosporinů substituovaných v poloze 7, které mají obecný vzorec I

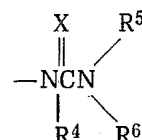


ve kterém znamená R skupinu vzorce



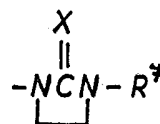
2

kde R³ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku; skupinu vzorce



kde

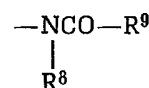
X představuje atom kyslíku nebo síry, a R⁴, R⁵ a R⁶ jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku; skupinu vzorce



kde

X představuje kyslík nebo síru, a R⁷ je atom vodíku nebo mesylová skupina;

skupinu vzorce



kde

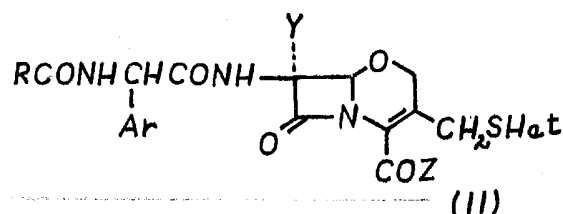
R⁸ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, a

R⁹ je feny[(C₁₋₅)alkenyl]ová skupina; fenyllovou skupinu substituovanou jednou nebo dvěma hydroxyskupinami nebo acetoxy skupinami; oxo-thiopyranylovou skupinu; nebo 8-(C₁₋₅)alkyl-3-(C₁₋₅)alkoxy-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-c]-pyridazinylovou skupinu;

Ar je fenyllová skupina, případně substituovaná jednou nebo dvěma skupinami vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, karbamoyloxyskupinu a acetoxy skupinu;

Y je atom vodíku nebo methoxyskupina;

Het je 1-(C₁₋₅)alkyltetrazol-5-yllová skupina, 1,3,4-thiadiazol-5-yllová skupina nebo 2-(C₁₋₅)alkyl-1,3,4-thiadiazol-5-yllová skupina; přičemž podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém znamená

Z alkoxy skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, fenylalkoxy skupinu obsahující v alkoxylové části 1 až 5 atomů uhlíku a difenylalkoxy skupinu obsahující v alkoxylové části 1 až 5 atomů uhlíku, a

R, Ar, Y a Het mají již shora uvedený

význam, v přítomnosti halogenidu lehkého kovu nebo kyseliny trihalogenoctové v anizolu při teplotě pohybující se v rozmezí od -20 do 50 °C po dobu v rozmezí od 5 do 120 minut.

Ve výše uvedeném postupu může být uvedeným halogenidem lehkého kovu například chlorid titanu, chlorid železitý, chlorid hliníkový nebo chlorid zinečnatý. Pokud se týče trihalogenoctové kyseliny, potom je třeba uvést, že ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu se používá kyseliny trifluoroctové. Množství těchto uvedených reakčních složek se pohybuje v rozmezí od 1 do 10 dílů hmot. na 1 díl hmot. výchozí sloučeniny obecného vzorce II.

Sloučeninu obecného vzorce I je možno snadno převést na její soli nebo estery. Jako příklad těchto solí je možno uvést sodnou sůl, draselnou sůl, hořečnatou sůl, vápenatou sůl, triethylaminovou sůl, dicyklohexylaminovou sůl, morfolinovou sůl a N-methylmorfolinovou sůl. Jako příklad esterů je možno uvést terc.butylester, acyloxymethylester, ftalidylester, difenylmethylester, tritylester, benzylester, p-nitrobenzylester, p-methoxybenzylester, 2,2,2-trichloroethylester, 2-halogenethylester a fenacylester.

Uvedené oxadethiacefalosporiny podle uvedeného vynálezu je možno použít jako vysoce účinných aktivních antibakteriálních činidel vůči gramnegativním druhům bakterií a vůči druhům, které jsou odolné vůči jiným cefalosporinům a penicilinům.

Antibakteriální účinek několika vybraných typických sloučenin obecného vzorce I, které jsou rozpuštěny ve vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného, je uveden v následující tabulce I.

Tabulka I

Testované bakterie

Minimální inhibiční
koncentrace [μg/ml]

	A	B	C
Staphylococcus aureus			
C-14	1,6	3,1	1,6
Escherichia coli			
NIH JC-2	0,2	0,01	0,1
Escherichia coli			
73	0,4	12,5	25
Klebsiella pneumoniae	0,01	0,01	0,05
Klebsiella sp. 363	0,1	12,5	100
Proteus mirabilis			
PR-4	0,4	0,4	0,6
Proteus vulgaris			
CN-329	0,2	0,2	0,8
Enterobacter cloacae			
233	0,8	0,1	0,8
Serratia marcescens			
13880	0,8	0,05	0,8
Pseudomonas aeruginosa			
25619	3,1	0,8	0,8
Pseudomonas aeruginosa			
Denken	12,5	6,3	6,3
Pseudomonas aeruginosa			
24	25	3,1	6,3

Poznámka:

Testované sloučeniny (sodné soli)

A = kyselina 7 α -methoxy-7 β -[D- α -fenyl-N-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinykarbonyl)glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylová

B = kyselina 7-[D- α -(p-hydroxyfenyl)-N-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinykarbonyl)glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylová,

C = kyselina 7-[D- α -(p-hydroxyfenyl)-N-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinykarbonyl)glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová (kontrolní sloučenina).

Z uvedených výsledků vyplývá, že uvedené sloučeniny obecného vzorce I projevují silnější antibakteriální účinnost, zvláště vůči gramnegativním druhům bakterií, než odpovídající thiosloučeniny. Ostatní sloučeniny podle uvedeného vynálezu projevují podobnou antibakteriální aktivitu jako je aktivita uvedených testovaných sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, včetně některých esterů a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, jsou účinné při prevenci nebo ošetřování různých nemocí lidí a zvířat, které jsou způsobeny bakteriemi. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být podávány jako takové nebo ve formě směsí.

Kromě toho je třeba uvést, že sloučeniny podle uvedeného vynálezu mohou být podávány v případě nutnosti v kombinaci s farmaceutickými přijatelnými nosiči, ředidly, pomocnými prostředky a jinými vhodnými léčivy.

Uvedená nosičová látka se stanoví podle chemických vlastností sloučeniny obecného vzorce I, která se má v daném případě použít, a podle cíle, kterého je třeba dosáhnout a podle způsobu podávání. Jako příklad pevných nosičových materiálů pro vnější a vnitřní podávání je možno uvést laktózu, sacharózu, škrob, dextrin, hydrogenuhličitan sodný, prášek z lékořice, talek, kaolin, bentonit, uhličitan vápenatý, parafin a podobně.

Jako gelovitý nebo kapalný nosičový prostředek je možno příkladně uvést želatinu, vodu, ethanol, isopropanol, chloroform, glycerol a podobně.

Dále je možno v souvislosti s uvedeným vynálezem použít freon (obchodní označení) společně se sloučeninou obecného vzorce I ve formě aerosolu.

Jako praktické příklady vhodných forem farmaceutických přípravků se sloučeninami obecného vzorce I je možno uvést tablety, kapsle, pilulky, granule, prášky a podobně pro orální podávání a ve formě roztoku pro

injekce, masti, aerosoly, čípky a podobně pro parenterální podávání.

Farmaceutické směsi podle uvedeného vynálezu mohou obsahovat sloučeninu obecného vzorce I jako účinnou látku v množství pohybujícím se v rozmezí od 0,01 do 99 % hmot.

Sloučeniny obecného vzorce I se obvykle podávají lidským organismům nebo zvířatům při denních dávkách pohybujících se v rozmezí od asi 250 miligramů do 5 gramů, přičemž množství uvedené sloučeniny se může měnit podle cíle, kterého je třeba dosáhnout, podle stavu pacienta, podle citlivosti bakterií a podle způsobu a intervalu podávání.

Dále uvedené příklady praktického získávání sloučenin podle uvedeného vynálezu jsou zařazeny pouze z ilustrativních důvodů, přičemž podstatu uvedeného vynálezu nijak neomezuje.

Příklad 1

1) Podle tohoto provedení se D- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinykarbonylamino)fenyl-octová kyselina v množství 128 miligramů suspenduje v suchém benzenu v množství 4 mililitry a k této směsi se potom přidá oxalylchlorid v množství 34 μ l a dimethylformamid v množství 3 μ l. Získaná směs se potom míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku. K takto získanému zbytku se potom přidá benzen a směs se odpaří do sucha, přičemž vznikne D- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinykarbonylamino)fenylacetylchlorid.

Odděleně se rozpustí difenylmethyl-7 α -methoxy-7 β -amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 101,7 miligramů v dichlormethanu v množství 3 mililitry, a takto připravená směs se potom ochladí na teplotu 0 °C. Výše uvedený roztok D- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinykarbonylamino)fenylacetylchloridu v dichlormethanu v množství 2 mililitry se přidá k takto připravené směsi, a potom se po 5 minutách přidá k této směsi pyridin v množství 16 μ l. Takto připravená směs se potom míchá po dobu 2,5 hodiny při teplotě 0 °C. Potom se zředí ethylesterem kyseliny octové, dále se provede extrakce pomocí roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vody. Získaný extrakt se usuší za pomoci síranu sodného a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se potom podrobí zpracování v chromatografické koloně, která je naplněna silikagelem s obsahem vody 10 %, přičemž celkové množství tohoto silikagelu je 10 gramů. Po provedené eluci ethylesterem kyseliny octové v množství 50 mililitrů se získá 0,5 až 1,0% eluát kyseliny octové a ethylesteru kyseliny octové v množství 30 mililitrů. Tento eluát se potom podrobí chromatografování v tenké vrstvě silikagelu a jako vyvíjecího či-

nidla se použije směsi ethylesteru kyseliny octové, kyseliny octové a vody v poměru 8 : 1 : 1. Skvrna o hodnotě R_f 0,5 se oddělí a získá se difenylmethyl-7 α -methoxy-7 β -[D-fenyl-N-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinykarbonyl)-glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 30,2 miligramů, ve formě bezbarvé pěny.

IR $\nu_{\max}$ (CHCl₃):

3410, 3280, 1790, 1710, 1685 cm⁻¹

NMR δ (CDCl₃):

1,17 t (7Hz) 3H,
ca 3,4 4H,
3,50 s 3H,
3,85 s 3H,
ca 3,9 2H,
4,27 s 2H,
4,52 s 2H,
5,07 s 1H,
5,64 d (7Hz) 1H,
9,88 d (7Hz) 1H,

2) Podle tohoto provedení se roztok produktu, který se získá shora uvedeným postupem, v množství 25,1 miligramů v dichlormethanu ochladí na teplotu 0 °C. K tomuto roztoku se potom přidá anizol v množství 0,05 mililitrů a kyselina trifluoroctová v množství 0,1 mililitrů, a získaný roztok se míchá po dobu 30 minut při teplotě 0 °C, a nakonec se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Získaný zbytek se potom trituruje s eterem, přičemž vznikne 7 α -methoxy-7 β -[D- α -fenyl-N-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazinykarbonyl)-glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylová kyselina v množství 13,8 gramů ve formě bezbarvého prášku.

Výtěžek: 69,2 %

Teplota tání: 152 až 156 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr): 1785, 1713, 1680 cm⁻¹

Příklad 2

1) Podle tohoto provedení se rozpustí D- α -(p-hydroxyfenyl)-N-[1,3-dimethylureidokarbonyl]glycin v množství 59 miligramů ve směsi dimethylformamidu v množství 0,5 mililitru a dichlormethanu v množství 0,5 mililitru v dusíkové atmosféře. K takto připravené směsi se potom přidá 26 μ l N-methylmorpholinu a 20 μ l chloruhličitanu ethylnatého při teplotě -5 °C a takto získaná směs se potom promíchává po dobu 30 minut, při této teplotě. K této směsi se potom přidá difenylmethyl-7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 100 miligramů v dichlormethanu v množství 2 mililitry při tep-

lotě -30 °C, a výsledná směs se potom míchá po dobu 1,5 hodiny při téže uvedené teplotě. Tato směs se potom zředí vhodným množstvím dichlormethanu, promyje se dvakrát roztokem hydrogenuhličitanu sodného ochlazeného ledem, dvakrát roztokem 1N kyseliny chlorovodíkové a třikrát vodou, a nakonec se tento roztok usuší síranem hořečnatým. Použité rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, přičemž vznikne bezbarvá olejovitá hmota. Tato olejovitá hmota se potom zpracuje malým množstvím směsi benzenu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 9 : 1, přičemž se získá difenylmethyl-7-[D- α -(p-hydroxyfenyl)-N-(1,3-dimethylureidokarbonyl)-glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 75 miligramů, ve formě bezbarvých krystalků.

Výtěžek: 48,4 %

Teplota tání: 218 až 220 °C (za rozkladu)

IR $\nu_{\max}$ (nujol):

3340, 3230, 1801, 1732, 1685, 1660, 1640 cm⁻¹

NMR δ (d₆-DMSO):

2,70 d (4Hz) 3H,
3,13 s 3H,
3,95 s 3H,
4,32 br s 2H,
4,68 br s 2H,
5,23 d (4Hz) 1H,
5,33 d (7Hz) 1H,
5,73 dd (4; 10 Hz) 1H,
6,7 — 7,8 m 16 H,
9,02 d (10Hz) 1H,
9,37 s 1H,
9,82 d (7Hz) 1H.

Kromě toho je třeba uvést, že D- α -(p-hydroxyfenyl)-N-[dimethylureidokarbonyl]glycin je možno připravit reakcí D-(-)- α -(p-hydroxyfenyl)glycinu s trimethylsilyldiethylaminem, přičemž potom následuje reakce takto vzniklého D- α -(p-trimethylsilyloxyfenyl)-N-trimethylsilyl]glycintrimethylsilylu s dimethylureidokarbonylchloridem.

Teplota tání: 218 až 220 °C (za rozkladu)

1') Podle tohoto provedení se k suspenzi difenylmethyl-7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu v množství 800 miligramů v acetonitrilu v množství 10 mililitrů, přidá O,N-bis-(trimethylsilyl)acetamid v množství 1,7 mililitrů a tato sloučenina se v uvedeném roztoku ponechá úplně rozpustit. Takto získaný roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku, přičemž se odstraní přebytečný acetonitril a vznikne difenylmethyl-7-(N,N-bis-trimethylsilylamino)-3-[1-methyl-1H-tetra-

zol-5-ylthiomethyl]-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát.

Kromě toho se D- α -(p-hydroxyfenyl)-N-[1,3-dimethylureidokarbonyl]glycin v množství 470 miligramů a N-hydroxybenzotriazol v množství 226 miligramů rozpustí v tetrahydrofuranu v množství 5 mililitrů v dusíkové atmosféře, a k takto připravenému roztoku se přidá roztok dicyklohexylkarbodiimidu v množství 412 miligramů v tetrahydrofuranu v množství 2 mililitry, přičemž se provádí chlazení za pomoci ledu. Takto připravená směs se potom míchá po dobu 1 hodiny a 45 minut při teplotě místnosti a výsledná sraženina se odfiltruje. Shora uvedeným postupem připravený roztok difenylmethyl-7-[N,N-bis-trimethylsilylamino]-3-[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl]-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu v dichlormethanu v množství 25 mililitrů se přidá k takto připravenému filtrátu, přičemž se provádí chlazení ledem, a směs se míchá po dobu 3,5 hodiny při teplotě místnosti. Vzniklá reakční směs se potom promyje třikrát vodou, usuší se síranem hořečnatým, a použité rozpouštědlo se odpaří za použití sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se zpracovává v chromatografické koloně naplněné silikagelem, který obsahuje 10 % vody a celkové množství použitého silikagelu je 30 gramů, a jako elučního činidla se použije ethylesteru kyseliny octové. Po eluci ethylesterem kyseliny octové v množství 200 mililitrů se získá ethylacetátový eluát v množství 200 mililitrů. Tento eluát se podrobí chromatografickému zpracování v tenké vrstvě silikagelu a jako vyvíjecího činidla se použije směsi ethylesteru kyseliny octové, kyseliny octové a vody v poměru 8 : 1 : 1. Získaná skvrna o hodnotě R_f 0,18 se oddělí a odpaří se do sucha, čímž se získá difenylmethyl-7-[D- α -(p-hydroxyfenyl)-N-(1,3-dimethylureidokarbonyl)glycylamino]-3-[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl]-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 850 miligramů, přičemž produkt je ve formě bezbarvých krystalků.

Výtěžek: 68,5 %.

2) Podle tohoto provedení se produkt získaný podle postupů 1) nebo 1') zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 1 — 2), přičemž vznikne kyselina 7-[D- α -(p-hydroxyfenyl)-N-(1,3-dimethylureidokarbonyl)glycylamino]-3-[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl]-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylová.

Teplota tání: 160 až 180 °C.

IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3400, 2940, 1784, 1682, 1632 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{25}$: $-71,8 \pm 2,1$ ($c=0,522$ v 1 % NaHCO_3)

Příklad 3

Podle tohoto příkladu se k roztoku D-N-

-[3,4-diacetoxybenzoyl]fenylglycinu v množství 116 miligramů a difenylmethyl 7-amino-3-cefem-4-karboxylátu v množství 100 miligramů v dichlormethanu v množství 4 mililitrů, přidá 1-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-3,4-dihydrochinolin v množství 77 miligramů, a takto získaný roztok se míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Tato reakční směs se potom podrobí extrakci ethylesterem kyseliny octové a vodou, a získaná ethylacetátová vrstva se potom následně promyje zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného. Tato směs se potom usuší a použité rozpouštědlo se odpaří. Takto získaný zbytek se potom zpracuje v chromatografické koloně naplněné silikagelem s obsahem vody 10 %, přičemž celkové množství silikagelu činí 10 gramů, a potom se provede eluování směsí benzenu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 5 : 1, v celkovém množství 200 mililitrů. Takto získaný eluát obsahující benzen a ethylacetát v poměru 1 : 1 v množství 50 mililitrů se podrobí chromatografickému zpracování v tenké vrstvě silikagelu a jako vyvolávací činidlo se použije směs benzenu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 1 : 1. Získaná skvrna o hodnotě R_f 0,32 se oddělí a odpaří se do sucha, čímž se získá difenylmethyl 7-[D-N- α -(3,4-diacetoxybenzoyl)fenylglycylamino]-3-[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl]-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 107 miligramů.

Výtěžek: 61,8 %

NMR δ (CDCl_3):

2,23 s 6H,
3,73 s 3H,
4,23 br s 2H,
4,38 br s 2H,
4,90 d (4Hz) 1H,
5,65 dd (4 ; 9Hz) 1H,
5,97 d (7Hz) 1H,
6,97 d 1H,
7,0 — 7,9 m.

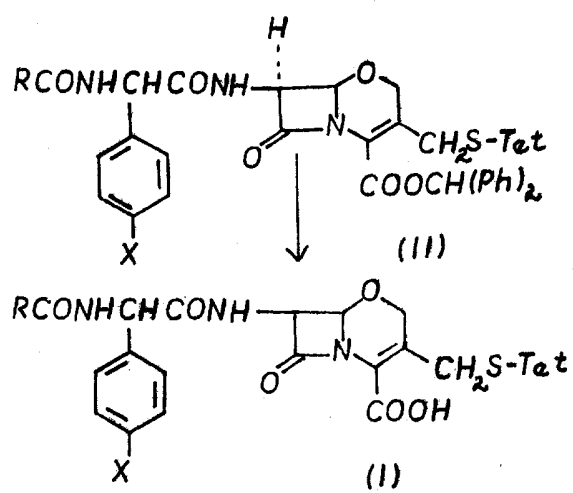
2) Produkt získaný shora uvedeným postupem 1) se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 1 — 2), přičemž se získá kyselina 7-[D-N- α -(3,4-diacetoxybenzoyl)fenylglycylamino]-3-[1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl]-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylová.

IR $\nu_{\max}$ (CHCl_3): 1780, 1700, 1660 cm^{-1}

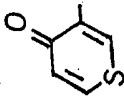
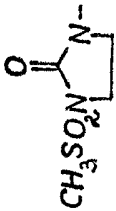
R_f = 0,78 (ethylacetát : kyselina octová : voda = 3 : 1 : 1),
0,58 (chloroform : methanol = 1 : 1),
0,24 (chloroform : methanol = 3 : 1).

Příklady 4 až 9

Podle těchto příkladů se připraví následující sloučeniny, přičemž se postupuje stejným způsobem jako v příkladech 1 — 3.



Tabulka II

Příklad č.	R	X	Sloučenina II	Množství (mg)	Rozpouštědlo (ml)
4		H		102	CH ₃ Cl ₂ (2)
	Reakční podmínky				Fyzikální konstanty
Katalyzátor (ml)	Rozpouštědlo (ml)	Teplota (°C)	Doba (h)	Výtěžek (mg)	(%)
CF ₃ COOH (0,2)	Anizol (0,2)	0	1	56	70,5
					Teplota tání: 185 až 190 °C KBr : 3410, 1779, 1665, IR $\nu_{\max}$ 1603, 1522 cm ⁻¹
Příklad č.	R	X	Sloučenina II	Množství (mg)	Rozpouštědlo (ml)
5		H		105	CH ₃ Cl ₂ (2)
	Reakční podmínky				Fyzikální konstanty
Katalyzátor (ml)	Rozpouštědlo (ml)	Teplota (°C)	Doba (h)	Výtěžek (mg)	(%)
CF ₃ COOH (0,2)	anizol (0,2)	0	0,5	72	86,5
					Teplota tání: 178 až 185 °C IR ν_{KBr} : 3400, 1789, 1740, 1690, 1394, 1358, 1169 cm ⁻¹

Příklad č.	R	X	Sloučenina II	Množství (mg)	Rozpouštědlo (ml)
6	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	OH		123	CH_3Cl_2 (2,5)
Reakční podmínky					
Katalyzátor (ml)	Reakční podmínky	Teplota (°C)	Doba (h)	Sloučenina I	Fyzikální konstanty
CF_3COOH (0,25)	anizol (0,25)	0	0,5	Výtěžek (mg)	
			70	(ml)	Teplota tání: 204 — 211 °C IR ν KBr: 3390, 1772, 1739, 1683, 1614, 1355, 1168 cm^{-1}
Příklad č.	R	X	Sloučenina II	Množství (mg)	Rozpouštědlo (ml)
7	$\text{CH}_3 \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{PhCH=CHCO}$	H		32	CH_3Cl_2 (0,6)
Reakční podmínky					
Katalyzátor (ml)	Reakční podmínky	Teplota (°C)	Doba (h)	Sloučenina I	Fyzikální konstanty
CF_3COOH (65 μl)	anizol (65 μl)	0	1	Výtěžek (mg)	
			25	(%)	Dracemát Teplota tání: 155 — 158 °C IR ν max : 3295, 1788, 1779, 1724, 1676, 1664, 1634, 1620, 1604, 1525 cm^{-1}

Fyzikální konstanty

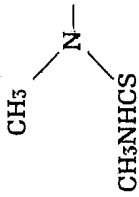
UV EtOH : 284 nm ($c = 28,760$)

L-racemát

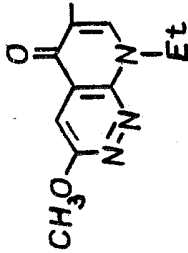
Teplota tání: 137 až 141 °C

$R_f = 0,2$ (ethylacetát : kyselina octová : voda = 16 : 1 : 1)

Příklad č.

Příklad č.	Katalyzátor (ml)	Reakční podmínky	Teplota (°C)	Sloučenina I		Fyzikální konstanty
				Doba (h)	Výtěžek (mg)	
8						
		Rozpouštědlo (ml)				
		anizol (35 μ l)	0	1,5	14,5	IR ν max KBr : 3400, 1789, 1670, 1515, 1500 cm^{-1}

Příklad č.

Příklad č.	Katalyzátor (ml)	Reakční podmínky	Teplota (°C)	Sloučenina I		Fyzikální konstanty
				Doba (h)	Výtěžek (mg)	
9						
		Rozpouštědlo (ml)				
		anizol (0,07)	0	1 1/6	26	IR ν max CHCl : 3411, 3245, 1792, 1694, 1659, 1594 cm^{-1}

Příklad 10

1) Podle tohoto provedení se draselná sůl $D-\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)-N-[1-methoxykarbonyl-3-propenyl]glycinu v množství 154 miligramů suspenduje v acetonu v množství 3,0 mililitry a k takto připravené směsi se potom přidá N-methylmorpholin v množství 3 miligramy. K této směsi se potom přidá chloruhličitán ethylnatý v množství 59 miligramů a směs se míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od -25 do -20°C , přičemž se v míchání pokračuje po dobu další hodiny při stejné výše uvedené teplotě. Po přidání roztoku difenylmethyl-7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu v množství 200 miligramů v dichlormethanu v množství 2,0 mililitry během intervalu 2 minut, se směs postupně zahřeje na teplotu 10°C během intervalu 2 hodin. K takto připravené reakční směsi se potom přidá směs benzenu a ethylesteru kyseliny octové (v poměru 1 : 1 a v množství 10 mililitrů) a vody v množství 10 mililitrů, a potom se použité rozpouštědlo odstraní odpařením za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se podrobí zpracovávání ve sloupcové chromatografické koloně silikagelem (který obsahuje 10 % vody, přičemž celkové množství silikagelu činí 30 gramů) a potom se provede eluování směsí benzenu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 1 : 1, a celkový objem tohoto elučního činidla je 30 mililitrů. Následná eluční směs benzenu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 1 : 1 a v množství 60 mililitrů se podrobí zpracovávání v tenké chromatografické vrstvě silikagelu a jako vyvíjecího činidla se použije směs benzenu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 1 : 1. Získaná skvrna o hodnotě R_f 0,33 se oddělí, čímž se získá difenylmethyl-7-[$D-\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)-N-(1-methoxykarbonyl-2-propenyl)glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 210 miligramů.

Výtěžek: 69 %,

NMR δ (CDCl_3):

1,90 s 3H,
3,64 s 3H,
3,75 s 3H,
4,24 br s 2H,
4,60 br s 2H,
4,95 d (4Hz) 1H,
5,05 d (7Hz) 1H,
5,60 dd (4 ; 9 Hz) 1H,
6,75 A_2B_2 (9Hz) 2H,
6,80 s 1H,
6,90 s 1H,
9,10 d (7Hz) 1H,
7,2 — 7,6 m 13H,

2) Podle tohoto provedení se produkt, získaný postupem podle provedení 1), uvede-

ném výše, zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 1 — 2), přičemž se získá trifluoracetát kyseliny 7-[$D-\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové.

IR ν_{max} (KBr): 3400 — 2400, 1790, 1695 (sh), 1678 cm^{-1} .

Příklad 11

1) Podle tohoto provedení se přidá anhydrid kyseliny octové v množství 0,10 mililitru a pyridin v množství 0,05 mililitru k roztoku difenylmethyl-7-[$D-\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)-N-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylylkarbonyl)glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu v množství 70 miligramů v dichlormethanu v množství 1 mililitr, za současného chlazení na ledové lázni, a potom se touto směsí míchá po dobu 2 hodin. Takto získaná reakční směs se potom naleje do vody, dále se provádí míchání po dobu 1 hodiny při teplotě okolí a tento roztok se potom podrobí extrakci chloroformem. Takto získaný extrakt se promyje vodou, usuší se a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Získaný zbytek se promyje eterem a takto vzniklý prášek se podrobí zpracování v chromatografické koloně naplněné silikagelem (přičemž tento silikagel obsahuje 10 % vody a celkové množství činí 6 gramů) a eluování se provádí směsí chloroformu a methanolu v poměru 30 : 1, přičemž celkové množství tohoto elučního činidla je 80 mililitrů. Získaný eluát se potom podrobí zpracovávání chromatografickou metodou prováděnou v tenké vrstvě silikagelu, přičemž se jako vyvíjecího činidla použije směs chloroformu a methanolu v poměru 20 : 1. Skvrna o hodnotě R_f 0,30 se oddělí, čímž se získá difenylmethyl-7-[$D-\alpha$ -(p-acetoxyfenyl)-N-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylylkarbonyl)glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 60 miligramů ve formě prášku.

Výtěžek: 82 %,

IR ν_{max} (CHCl_3): 3270 (br), 1790, 1755 (sh), 1712, 1685 cm^{-1}

NMR δ (CDCl_3):

1,20 t (7Hz) 3H,
2,26 s 3H,
3,2 — 4,6 m 10H,
3,84 s 3H,
5,00 d (4Hz) 1H,
5,70 d (7Hz) 1H,
5,75 dd (4 ; 7Hz) 1H,
6,88 s 1H,
7,08 d (9Hz) 2H,
10,01 d (7Hz) 1H.

2) Podle tohoto provedení se produkt, získaný shora uvedeným postupem podle provedení 1), zpracuje stejným způsobem jako to bylo uvedeno v příkladu 1 — 2), přičemž podle tohoto provedení se získá kyselina 7-[D- α -(p-acetoxifenyl)-N-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinykarbonyl)glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylová v množství 43 miligramu ve formě prášku.

Výtěžek: 90 %,

Teplota tání: 165 až 170 °C,

IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3270 (br), 1785, 1750 (sh), 1710, 1675 cm^{-1} .

Příklad 12

1) Podle tohoto provedení se k roztoku difenylmethyl-7-[D- α -(p-hydroxyfenyl)-N-(terc.butylloxykarbonyl)glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylátu v množství 420 miligramů v suchém tetrahydrofuranu v množství 30 mililitrů, přidá terc.butoxychlorid v množství 85 mililitrů za míchání při teplotě -78°C a po jedné minutě se přidá 2mM methoxidu lithného v methanolu v množství 1,20 mililitrů. Tato reakční směs se potom udržuje po dobu 10 minut při stejné uvedené teplotě, přičemž potom se přidá kyselina octová v množství 10 mililitrů a míchání se dále provádí po dobu 10 minut. K takto zpracovanému roztoku se potom přidá voda v množství 5,0 mililitrů, a dále ethylester kyseliny octové a voda při teplotě okolí. V dalším postupu se oddělí ethylacetátová vrstva, provede se promytí zředěným vodným roztokem uhličitanu sodného, sušení za pomoci síranu hořečnatého a nakonec se odstraní rozpouštědlo odpařením. K takto získanému zbytku se potom přidá chloroform a vzniklé krystalky se oddělí odfiltrováním. Získaný filtrát se podrobí zpracování v chromatografické koloně naplněné silikagelem (který obsahuje 10 % vody, přičemž celkové množství silikagelu je 60 gramů), a eluce se provádí směsí benzenu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 2 : 1, přičemž celkové množství tohoto elučního činidla je 300 mililitrů. V další fázi získaný eluát složený z benzenu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 2 : 1 v celkovém množství 200 mililitrů se podrobí chromatografickému zpracování v tenké vrstvě silikagelu, a jako vyvíjecího činidla se použije směsi benzenu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 2 : 1. Skvrna o hodnotě R_f 0,15 se oddělí, čímž se získá difenylmethyl-7 α -methoxy-7 β -[D- α -(p-hydroxyfenyl)-N-(terc.butylkarbonyl)glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 220 miligramů ve formě práškovité hmoty.

Výtěžek: 50 %,

IR $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3410 (br), 1790, 1708 cm^{-1}

NMR δ (CDCl₃):

1,40 s 9H,
3,50 s 3H,
3,68 s 3H,
4,18 br s 2H,
4,46 br s 2H,
5,00 s 1H,
5,30 1H,
5,80 2H,
6,76 d (9Hz) 2H,
6,92 s 1H.

2) Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se produkt získaný shora uvedeným způsobem zpracuje stejným způsobem jako to bylo uvedeno v postupu podle příkladu 11 — 2), přičemž podle tohoto provedení se získá trifluoracetát kyseliny 7 α -methoxy-7 β -[D- α -(p-hydroxyfenyl)glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové.

IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3200, 2600, 1770, 1660 — 1700 cm^{-1}

Příklad 13

1) Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se difenylmethylester sloučeniny získané postupem podle příkladu 16 v množství 50 miligramů, suspenduje v dichlormethanu v množství 2 mililitry a potom se tato směs míchá po dobu 1,5 hodiny po přidání trichloracetylizokyanátu v množství 0,50 mililitrů za současného chlazení na ledové lázni. K této směsi se potom přidá voda a získaná směs se potom extrahuje chloroformem. Takto získaný extrakt se potom promyje vodou a použité rozpouštědlo se odstraní odpařením. Získaný zbytek se podrobí zpracování v chromatografické koloně naplněné silikagelem (který obsahuje 10 % vody, přičemž celkové množství silikagelu je 5 gramů), a jako elučního činidla se použije směsi chloroformu a methanolu v poměru 20 : 1. Poté se kolona nechá stát po dobu 30 minut a eluce se provádí s výše uvedeným rozpouštědlem v množství 120 mililitrů. Tento eluát se podrobí chromatografickému zpracování prováděnému v tenké vrstvě silikagelu a jako vyvíjecího činidla se použije směsi chloroformu a methanolu v poměru 20 : 1. Skvrna o hodnotě R_f 0,40 se oddělí čímž se získá difenylmethyl-7 α -methoxy-7 α -[D- α -(p-karbamoyloxyfenyl)-N-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinykarbonyl)glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 30 miligramů ve formě prášku.

IR $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3500, 3420, 3270, 1785, 1740 (sh), 1715, 1690 cm⁻¹,

NMR δ (CDCl₃—CD₃OD 5 : 1):

1,20 t (7Hz) 3H,
3,40 — 4,60 m 10H,
3,60 s 3H,
3,85 s 3H,
5,10 s 1H,
5,60 br s 2H,
5,75 br s 1H,
6,95 s 1H,
7,12 d (9Hz) 2H,
9,75 br s 1H.

2) Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se produkt, získaný shora uvedeným způsobem, zpracuje stejně jako to bylo uvedeno v postupu podle příkladu 1 — 2), přičemž podle tohoto provedení se získá kyselina 7- α -methoxy-7 β -[D- α -(p-karbamoyloxyfenyl)-N-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylylkarbonyl)-glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylová kyselina v množství 22 miligramů.

IR $\nu_{\max}$ (KBr):

3290 (br), 1780, 1730 (sh), 1700, 1670 (sh) cm⁻¹.

Příklad 14

1) Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se difenylmethyl-7-[D- α -(p-hydroxyfenyl)-N-(4-methyl-2,3-dioxo-1-piperazinylylkarbonyl)-glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 100 miligramů, který byl získán postupem podle příkladu 21, nechá reagovat s trichloracetylizokyanátem v množství 0,4 mililitry stejným způsobem jako to bylo uvedeno v příkladu 13 — 1), přičemž podle tohoto provedení se získá difenylmethyl-7-[D- α -(p-karbamoyloxyfenyl)-N-(4-methyl-2,3-dioxo-1-piperazinylylkarbonyl)-glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 85 miligramů ve formě pěny.

Výtěžek: 80 %

IR $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3280, 1788, 1740, 1715, 1685 cm⁻¹.

NMR δ (CDCl₃ : CD₃OD 5 : 1):

3,03 s 3H,
3,40 — 4,60 m 8H,
3,80 s 3H,
4,98 d (4Hz) 1H,
5,50 — 5,80 br s 3H,
6,85 s 1H,
7,04 d (9Hz) 2H,
9,90 d (6Hz) 1H.

2) Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se sloučenina získaná podle provedení 1), uvedeném výše, zpracovává stejným způsobem jako je to uvedeno v příkladu 1 — 2), přičemž podle tohoto provedení se získá kyselina 7-[D- α -(p-karbamoyloxyfenyl)-N-(4-methyl-2,3-dioxo-1-piperazinylylkarbonyl)-glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylová v množství 54 miligramů ve formě prášku.

Výtěžek: 79 %,

Teplota tání: 173 až 176 °C (za rozkladu),

IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3295, 1783, 1740, 1710, 1682 cm⁻¹.

Příklad 15

1) Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se trichloracetylizokyanát v množství 0,30 mililitrů přidá k roztoku difenylmethylesteru kyseliny 7-[D- α -(p-hydroxyfenyl)-N-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylylkarbonyl)-glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylové v množství 60 miligramů v dichlormethanu v množství 2 mililitry a za současného chlazení ledem, přičemž směs se míchá po dobu 2 hodin. Získaná reakční směs se nalije do směsi vody a ledu a extrahuje se chloroformem. Získaný extrakt se promyje vodou, usuší a odpaří za účelem odstranění rozpouštědla. Takto získaný zbytek se rozpustí v chloroformu a potom se chromatograficky rozdělí na silikagelu (obsahující 10 % vody). Chloroform-methanolové frakce (30 : 1), se spojí a odpaří se, čímž se získá difenylmethyl-7-[D- α -(p-karbamoyloxyfenyl)-N-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylylkarbonyl)-glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylát v množství 50 miligramů a ve formě prášku.

Výtěžek: 80 %,

IR $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3500, 3400, 3270, 1780, 1740, 1705, 1680 cm⁻¹.

NMR δ (CDCl₃ : CD₃OD 5 : 1):

1,20 t (7Hz) 3H,
3,3 — 4,7 m 10H,
3,86 s 3H,
5,08 d (4Hz) 1H,
5,65 dd (4 ; 7Hz) 1H,
5,68 brs 1H,
5,95 s 1H,
7,20 d (8Hz) 2H.

2) Podle tohoto provedení se produkt, získaný shora uvedeným postupem 1), zpracuje stejným způsobem jako je to uvedeno v příkladu 1—(2) přičemž se získá kyselina 7-[D- α -(p-karbamoyloxyfenyl)-N-(4-ethyl-2,3-di-

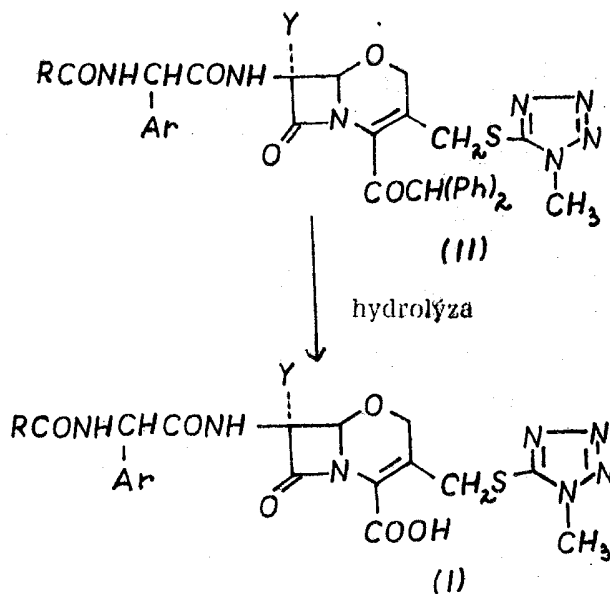
oxo-1-piperazinylnkarbonyl]glycylamino]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-1-oxadethia-3-cefem-4-karboxylová v množství 33 miligramů ve formě prášku.

Výtěžek: 83 %

IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3270, 1775, 1720 (sh), 1700, 1655 cm^{-1} .

Příklady 16 až 20

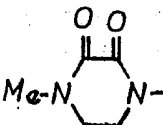
Podle těchto provedení se sloučenina obecného vzorce II hydrolyzuje za podmínek uvedených v tabulce III, za vzniku požadované sloučeniny obecného vzorce I. Fyzikální konstanty sloučeniny obecného vzorce I jsou uvedeny v tabulce IV.



Tabulka III

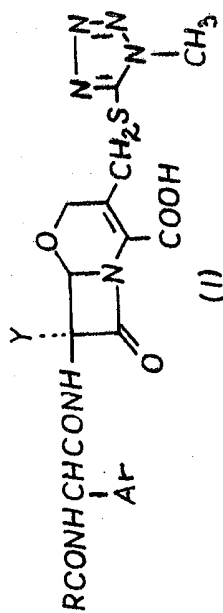
Příklad č.	R	Ar	Sloučenina II Y	Množství (mg)	Rozpouštědlo (ml)
16		p-HO-Ph	H	100	CH ₂ Cl ₂ (1,0)
17		p-HO-Ph	MeO	150	CH ₂ Cl ₂ (1,5)
18		Ph-	H	100	CH ₂ Cl ₂ (1,0)

Příklad č.	Katalyzátor (ml)	Reakční podmínky Rozpouštědlo (ml)	Teplota (°C)	Doba	Výtěžek	
					(mg)	(%)
16	CF ₃ COOH (0,2)	anizol (0,2)	0	1,5	73	92
17	CF ₃ COOH (0,3)	anizol (0,3)	0	2,0	106	88
18	CF ₃ COOH (0,2)	anizol (0,2)	0	2,0	71	90

Příklad č.	R	Ar	Sloučenina II		
			Y	Množství (mg)	Rozpouštědlo (ml)
19	MeNHCONMe	Ph—	H	100	CH ₂ Cl ₂ (1,0)
20		p—HO—Ph—	H	120	CH ₂ Cl ₂ (1,0)

Příklad č.	Reakční podmínky				Výtěžek	
	Katalyzátor (ml)	Rozpouštědlo (ml)	Teplota (°C)	Doba (h)	(mg)	(%)
19	CF ₃ COOH (0,2)	anizol (0,2)	0	2,0	69	87
20	CF ₃ COOH (0,2)	anizol (0,2)	0	2,0	82	85

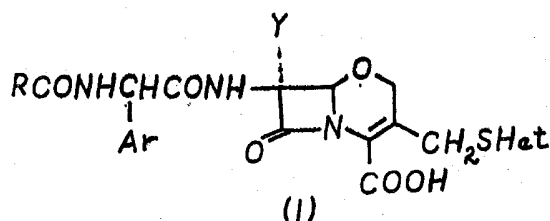
Tabulka IV



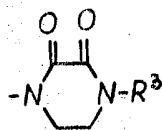
Příklad č.	Sloučenina I	Ar	Y	Teplota tání (°C)	IR $\nu_{\max}$ (cm ⁻¹)	NMR δ CDCl ₃ -CD ₃ OD (1:1)
16		p-HO-Ph-	H	—	3350, 1790, 1715, 1675, [KBr]	1,15 t (7Hz) 3H, 3,50—4,70m 10H, 3,97 s 3H, 5,02 d (4Hz) 1H, 5,45 s 1H, 5,53 d (4Hz) 1H, 6,93 d (9Hz) 2H, 7,32 (9Hz) 2H.
17		p-HO-Ph-	MeO	182—186 (rozklad)	3275 (br), 1775, 1708, 1670 (KBr)	—
18		Ph-	H	169—171	1780, 1705, 1670 (KBr)	—
19	MeNHCONMe	Ph-	H	143—148	3400, 1787, 1682, 1637, 1512 (KBr)	$[\alpha]_D^{22.5}$: —95,9 ± 6,3° (c=0,217 : 1% vodný hydrohličitan sodný)
20		p-HO-Ph-	H	—	3280, 1780, 1700, 1680, [KBr]	—

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy aminoacetamidooxade-thiacefalosporinů substituovaných v poloze 7 obecného vzorce I

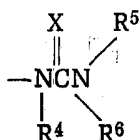


ve kterém znamená R skupinu vzorce



kde

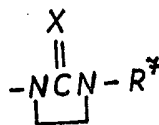
R³ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku; skupinu vzorce



kde

X je atom kyslíku nebo síry, a R⁴, R⁵ a R⁶ jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík nebo alkylové skupiny obsahující 1 až 5 atomů uhlíku;

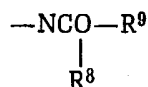
skupinu vzorce



kde

X je kyslík nebo síra, a R⁷ je atom vodíku nebo mesylová skupina;

skupinu vzorce



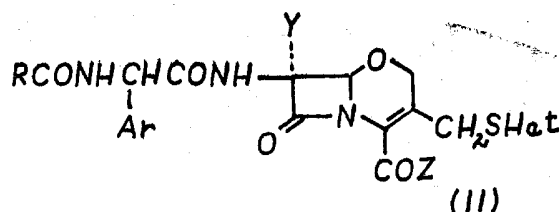
kde

R⁸ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, a

R⁹ je fenyalkenylová skupina obsahující v alkenylové části 1 až 5 atomů uhlíku; fenylovou skupinu substituovanou jednou nebo dvěma hydroxyskupinami nebo acetoxyskupinami; oxo-thiopyranylovou skupinu; nebo 8-(C1-5)alkyl-3-(C1-5)alkoxy-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-c]pyridazinylovou skupinu;

Ar představuje fenylovou skupinu případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, karbamoyloxyskupinu a acetoxyskupinu;

Y je atom vodíku nebo methoxyskupina; Het je 1-(C1-5)alkyltetrazol-5-ylóvá skupina, 1,3,4-thiadiazol-5-ylóvá skupina nebo 2-(C1-5)alkyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylóvá skupina, vyznačující se tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém znamená

Z alkoxykupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, fenyalkoxykupinu obsahující v alkoxylové části 1 až 5 atomů uhlíku, nebo difenyalkoxykupinu obsahující v alkoxylové části 1 až 5 atomů uhlíku, a

R, Ar, Y a Het mají již shora uvedený význam, v přítomnosti halogenidu lehkého kovu nebo trihalogenidové kyseliny v anizolu při teplotě pohybující se v rozmezí od -20 do 50 °C po dobu v rozmezí od 5 do 120 minut.