



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

249512

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 28 02 83

(21) {PV 1295-83}

(32) {31} {33} Právo přednosti od 04 03 82
(354851) a od 12 03 82 (357534)
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 17 07 86

(45) Vydáno 15 09 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 501/46
C 07 D 501/38
//A 61 K 31/545

(72)

Autor vynálezu

ABURAKI SHIMPEI, TOKIO, KAMACHI HAJIME, URAYASU,
NARITA YUKIO, OKUMURA JUN, YOKOHAMA, NAITO TAKAYUKI,
KAWASAKI {Japonsko}

(73)

Majitel patentu

BRISTOL-MYERS COMPANY, NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

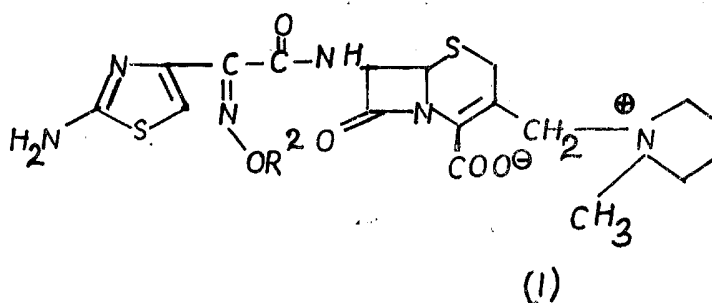
(54) Způsob přípravy derivátů cefalosporinu

1

2

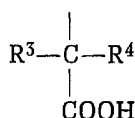
Způsob přípravy derivátů cefalosporinu obecného vzorce I, kde R^2 je nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, allyl, 2-butenyl nebo 3-butenyl nebo skupina, kde R^3 a R^4 jsou na sobě nezávisle atom vodíku, methyl nebo ethyl nebo R^3 a R^4 spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, mohou tvořit cykloalkylidenový kruh obsahující od 3 do 5 atomů uhlíku, nebo netoxických farmaceuticky vhodných solí, fyziologicky hydrolyzovatelných esterů nebo jejich solvátů, vyznačený tím, že se acyluje sloučenina obecného vzorce XVI nebo její N-silylderivát, kde B^1 je atom vodíku nebo běžná skupina chránící karboxylovou skupinu, acylačním derivátem kyseliny obecného vzorce XVII, kde B^2 je běžná skupina chránící aminoskupinu, R^2 má výše uvedený význam a případně přítomná karboxylová skupina v substituentu R^2 je chráněna, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XV, kde B^1 , B^2 a R^2 mají výše uvedené významy, načež se odstraní všechny chránící skupiny obvyklými způsoby, načež se sloučenina vzorce I popřípadě převede na netoxické farmaceuticky vhodné soli, fyziologicky hydrolyzovatelné estery nebo solváty. Sloučeniny obecného vzorce I jsou použitelné k léčení bakteriálních infekcí.

Předložený vynález se týká nových derivátů cefalosporinu obecného vzorce I



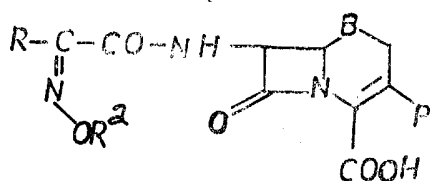
kde

R² je nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, allyl, 2-butenyl nebo 3-butenyl nebo skupina vzorce

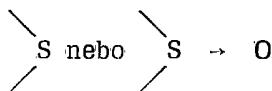


kde R³ a R⁴ jsou na sobě nezávislé atom vodíku, methyl nebo ethyl nebo R³ a R⁴ tvoří dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, cykloalkylenový kruh obsahující od 3 do 5 atomů uhlíku a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí, fyziologicky hydrolyzovatelných esterů a jejich solvátů. Předložený vynález se také týká způsobu jejich přípravy.

Britský patent č. 1 399 086 obsahuje obecné nároky zahrnující značnou řadu cefalosporinů vzorce



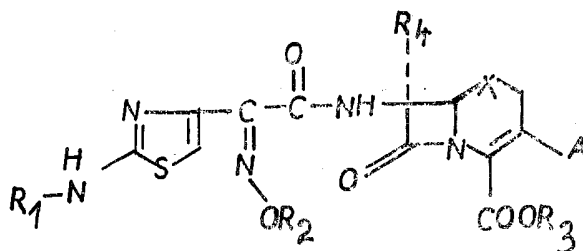
kde R je atom vodíku nebo organická skupina, R^a je ethericky vázaná organická skupina vázaná na atom kyslíku přes atom uhlíku, B je



a P je organická skupina. Avšak 2-aminothiazol-4-yl skupina nebyla identifikována

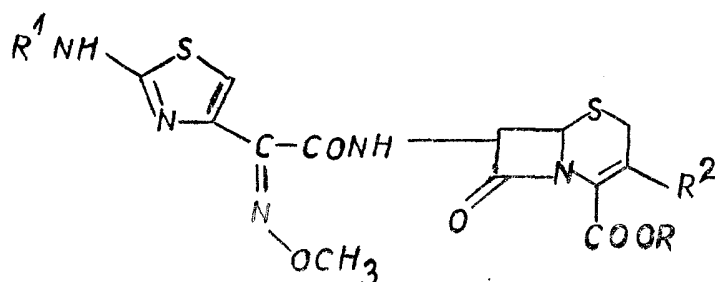
jako R substituent a není žádná zmínka, že P může být N-methylpyrrolidiniummethyl (nebo jiný plně nasycený cyklus obsahující dusík, který je připojen na 3-methylovou část molekuly přes atom dusíku a které obsahují další substituent na atomu dusíku. USA patenty č. 3 971 778, 4 024 133, 4 024 137, 4 064 346, 4 033 950, 4 079 178, 4 091 209, 4 092 477 a 4 093 803 mají obdobné nároky. rinových derivátů obecného vzorce

USA patent č. 4 278 793 obsahuje obecné nároky zahrnující značný počet cefalospo-



kde substituenty R₁, R₂, R₃, R₄, X a A zahrnují obecné definice odpovídajících substituentů sloučenin vzorce I. Avšak v 20 odstavcích definicích různých substituentů, 78 stránkách strukturních vzorců a 225 příkladech není nárok, že A může být N-methylpyrrolidiniummethyl (nebo jiný plně nasycený cyklus obsahující dusík), který je připojen na 3-methylovou část molekuly přes atom dusíku a který obsahuje další substituent na svém atomu dusíku. Britský patent č. 1 604 971 je s ním ve shodě a má v podstatě identické nároky. Publikovaná britská patentová přihláška č. 2 028 305 A, i když není formálně příbuzná, obsahuje stejné široké nároky, ale jako substituent A uvádí v příkladech pouze atom vodíku.

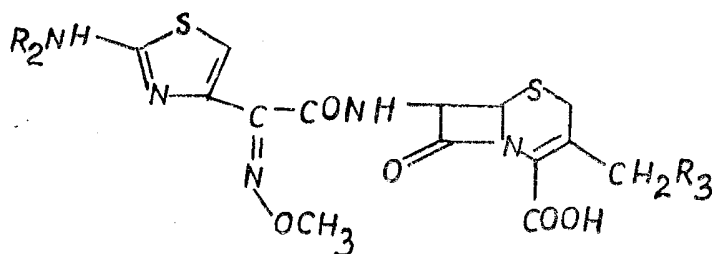
Západoněmecký DOS 2 805 655 nárokuje deriváty 7-[2-[(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]cefalosporanové kyseliny obecného vzorce



kde R^1NH je případně chráněná aminoskupina, R^2 je atom halogenu nebo případně substituovaný hydroxyl, thiol nebo aminoskupina a $COOR$ je případně esterifikovaná karboxylová skupina. V patentu je nárokováno, že jestliže R^2 je aminoskupina, může být disubstituovaná a substituenty spolu s dusíkovým atomem mohou mezi jiným tvořit pyrrolidinovou skupinu. Není však žád-

ný nárok na N-methylpyrrolidiniummethylovou skupinu (nebo jakoukoli jinou kvartérní amoniiovou skupinu) a substituent R^2 nemůže být připojen na polohu 3 přes methylenovou skupinu.

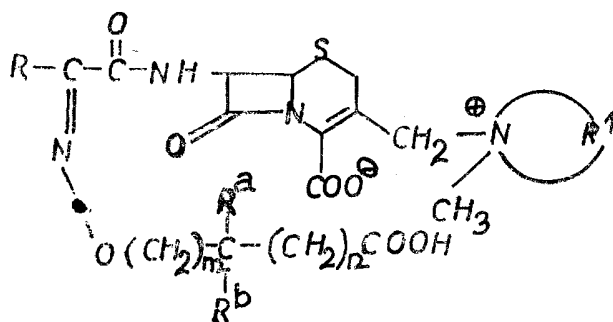
USA patent č. 4 278 671 nárokuje deriváty 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)methoxyiminoacetamido]cefalosporinu obecného vzorce



kde R^2NH je popřípadě chráněná aminoskupina a R^3 je atom vodíku nebo „zbytek nukleofilní sloučeniny“. Výraz „zbytek nukleofilní sloučeniny“ je široce definován a je pak uvedeno, že R^3 „může být alternativně kvartérní amoniiová skupina“. Jako kvartérní amoniiové skupiny jsou nárokovány pyridinium, různě substituované pyridinium, chinolinium, pikolinium a lutidinium. Není žádný návrh, že kvartérní amoniiová skupina může být plně nasyceným dusík obsahujícím heterocyklickým cyklem, který je vá-

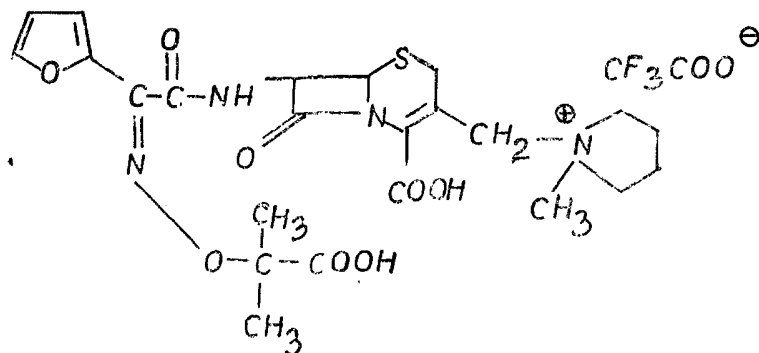
zán přes atom dusíku a který obsahuje na svém atomu dusíku další substituent. Britský patent č. 1 581 854 je s ním v souhlase a má v podstatě identické nároky. Ostatní patenty stejných vynálezců, které nejsou formálně příbuzné, mají obdobné nároky a zahrnují USA patenty č. 4 098 888, 4 203 899, 4 205 180 a 4 298 606 a britský patent číslo 1 536 281.

USA patent č. 4 168 309 nárokuje deriváty cefalosporinu obecného vzorce



kde R je fenyl, thienyl nebo furyl, R^a a R^b jsou na sobě nezávisle atom vodíku, alkyl, cykloalkyl, fenyl, naftyl, thienyl, furyl, karboxyskupina, alkoxykarbonyl nebo kyano skupina nebo R^a a R^b dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří cykloalkylidenový nebo cykloalkenylidenový

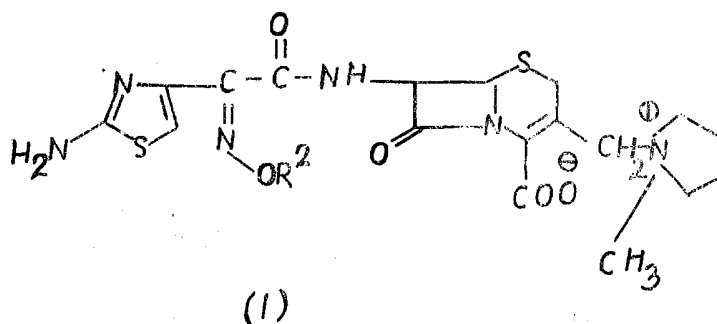
vý kruh, m a n jsou 0 nebo 1 tak, že součet m a n je 0 nebo 1, substituenty R₁, které spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, jsou definovány široce, ale nemohou být mezi jiným nasyceným pětičlenným kruhem. Jako příklad č. 5 je uvedena sloučenina vzorce



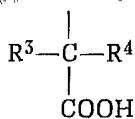
Britský patent č. 1 591 439 je analogický a má v podstatě identické nároky. V tomto patentu není zmíněno, že R substituent může být 2-aminothiazol-4-yl nebo že imino-

substituent neobsahuje karboxylovou skupinu.

Předložený vynález se týká derivátů cefalosporinu obecného vzorce I



kde R² je nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, allyl, 2-butenyl nebo 3-butenyl nebo skupina obecného vzorce



kde R³ a R⁴ jsou na sobě nezávisle atom vodíku, methyl nebo ethyl nebo R³ a R⁴ mohou tvořit s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny cykloalkylidenový kruh, obsahující od 3 do 5 atomů uhlíku a netoxických farmaceuticky vhodných solí a fyziologicky hydrolyzovatelných esterů. Do rozsahu předloženého vynálezu jsou také zahrnuty solváty (včetně hydrátů) sloučenin obecného vzorce I, jakož i tautomerní formy sloučenin vzorce I, například 2-iminothiazolin-4-yl forma 2-aminothiazol-4-yl substituentu.

Jak je ze strukturního vzorce I patrné,

sloučeniny vzorce I mají „syn“ nebo „Z“ konfiguraci vzhledem k alkoxyimino (nebo alkenyloxyimino) skupině nebo karboxy-substituované alkoxyiminoskupině. Vzhledem k tomu, že sloučeniny jsou geometrickými isomery, mohou být přítomna určitá množství „anti“ isomerů. Předložený vynález zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I obsahující alespoň 90 % „syn“ isomeru. Výhodné sloučeniny vzorce I jsou „syn“ isomery, které jsou prosté „anti“ isomerů.

Farmaceuticky vhodné soli sloučenin vzorce I zahrnují soli anorganických bází, jako jsou soli alkalických kovů (například sodné a draselné soli) a soli kovů alkalických zemin (například vápenaté soli), amonné soli, soli organických bází (například soli s triethylaminem, prokainem, fenylethylbenzylaminem, dibenzylethylendiaminem a jinými organickými bázemi, které se používají v chemii penicilinů a cefalosporinů) a soli s kyselinami (například soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, mravenčí, dusičnou, sírovou, methansulfo-

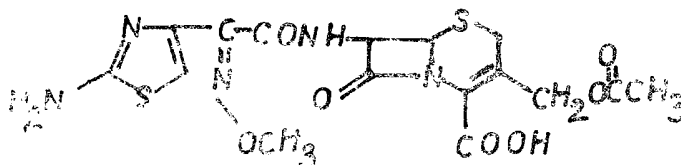
novou, fosforečnou, octovou nebo trifluor-octovou) a jinými kyselinami, které byly již použity v chemii penicilinů a cefalosporinů. Fyziologicky hydrolyzovatelné estery zahrnují acyloxyalkylestery, například (nižší)alkanoyl(nižší)alkylestery, jako je acetoxyethyl, acetoxyethyl, pivaloxyloxymethyl apod. Soli báží a estery se mohou tvořit s kteroukoli z karboxylových skupin sloučenin vzorce I.

Sloučeniny vzorce I vykazují značnou antibakteriální aktivitu na různé grampozitivní a gramnegativní bakterie a jsou použitelné pro léčení bakteriálních infekcí u živočichů včetně lidí. Sloučeniny vzorce I se mohou upravovat pro parenterální použití běžným způsobem za použití známých farmaceutických nosičů a přísad a mohou se aplikovat v jednotkové dávkovací formě nebo v zásobnících s větším počtem dávek. Směsi mohou být ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí v oleji nebo ve vodných nosičích a mohou obsahovat běžná disurziva, suspenzní nebo stabilizační činidla. Směsi mohou být také ve formě suchého prášku, který se rekonstituje před použitím, například sterilní nepyrogenní vodou. Sloučeniny vzorce I mohou být také upraveny jako čípky použitím běžných směsí pro čípky, jako jsou kakaové máslo nebo jiné glyceridy. Sloučeniny podle vynálezu se mohou

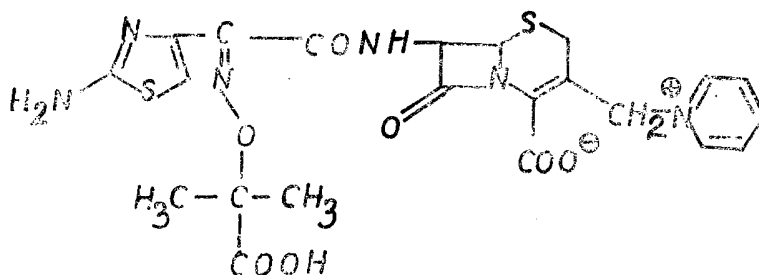
v případě potřeby aplikovat v kombinaci s jinými antibiotiky, jako jsou peniciliny nebo jiné cefalosporiny.

Při přípravě jednotkových dávkových forem směsi s výhodou obsahují od asi 50 do asi 1500 mg aktivní složky vzorce I. Dávka pro léčení dospělých lidí se s výhodou pohybuje od asi 500 do asi 3000 mg za den v závislosti na frekvenci a způsobu aplikace. Jestliže se aplikují intramuskulárně nebo intravenózně dospělým lidem, pak celková dávka pohybující se od asi 750 do asi 3000 mg za den v rozdělených dávkách je dostatečná, i když vyšší dávky některých sloučenin mohou být žádoucí v případě infekcí způsobených *Pseudomonas*.

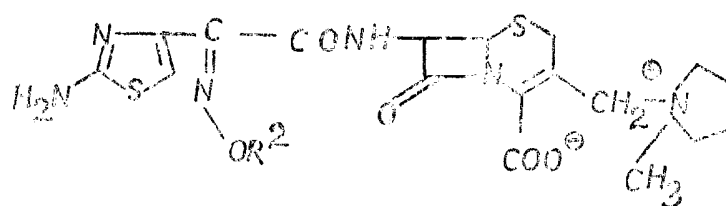
Výhodné sloučeniny vzorce I jsou ty, kde R^2 je methyl nebo ethyl nebo R^3 a R^4 jsou na sobě nezávisle atom vodíku nebo methyl. V nejvýhodnějších sloučeninách R^2 je methyl nebo R^3 a R^4 jsou methyly. V primárním hodnocení účinku sloučenin podle vynálezu se stanoví minimální inhibiční koncentrace (MIC) sloučenin a dvou referenčních sloučenin (cefotaxim a ceftazidim) metodou dvojnásobného postupného ředění agarů v Mueller-Hintonově agaru, u 32 kmenů testovaných organismů v šesti skupinách. Geometrické průměry MIC stanovené u těchto testů jsou uvedeny v tabulkách 1 a 4.



(Cefotaxim; srovnávací sloučenina)



(Ceftazidim; srovnávací sloučenina)



(I)

[testované sloučeniny]

Bylo nalezeno, že veškeré testované sloučeniny jsou aktivnější než cefotaxim u skupin (G+)-II a (G-)-III testovaných organismů, přičemž nejvýhodnější sloučenina Ia je význačně aktivnější. Veškeré testované sloučeniny jsou aktivnější než ceftazidim u skupin (G+)-Ia a (G+)-Ib testovaných organismů, přičemž nejvýhodnější sloučenina Ia je význačně aktivnější než ceftazidim u veškerých skupin testovaných organismů s výjimkou (G-)-III, která je poněkud citlivější na ceftazidim.

Absorpce nejvýhodnější sloučeniny Ia a srovnávacích sloučenin (cefotaxim a ceftazidim) byla stanovena u myši po jediné intramuskulární injekci testované sloučeniny (rozpuštěné v 0,1 M fosfátovém pufru; pH 7) v dávce 20 mg/kg. Vzorky krve byly jímány z orbitálních záhybů do heparinizovaných kapilárních trubic a testovány v Mueller-Hintonově médiu za použití Morganella

Morganii A-9695 jako testovaného organismu. Hladiny v krvi při různých časových intervalech, hodnoty poločasu ($t_{1/2}$) a plochy pod křivkou (AUC) jsou patrné z tabulky 2.

Rovněž tak byly provedeny testy pro identifikaci organismů resistantních na preferované sloučeniny vzorce Ia, cefotaxim a ceftazidim. MIC koncentrace těchto tří sloučenin na 240 kmenů Enterobacteriaceae byly stanoveny v Mueller-Hintonově médiu a hodnota MIC stejná nebo větší než 8 pro alespoň jednu z testovaných sloučenin byla stanovena jako ukazatel resistantního organismu. Z 240 kmenů 27 bylo nalezeno jako resistantních na alespoň jednu z testovaných sloučenin. Výsledky, ukazující 3 organismy resistantní na sloučeninu Ia, 15 organismů resistantních na ceftazidim a 18 organismů resistantních na cefotaxim, jsou uvedeny v tabulce 3.

TABULKA 1

Sloučenina	Geometrický průměr MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	(G+)-Ia (5 kmenů)	(G+)-Ib (5)	(G-)-Ia (5)	(G-)-Ib (6)	(G-)-II (5)	(G-)-III (6)
Ia; R ² = methyl	1,2	3,1	0,025	0,13	0,33	2,8
Ib; R ² = ethyl	1,4	3,1	0,087	0,32	1,0	5,6
Ic; R ² = isopropyl	1,4	3,6	0,35	1,3	3,2	11
Id; R ² = allyl	1,8	3,6	0,53	1,1	2,4	13
Cefotaxim ^(a)	1,0	2,2	0,015	0,35	4,1	22
Ceftazidim ^(a)	5,1	12	0,070	1,7	2,6	1,8

(G+)-Ia: Penicillin-senzitivní *S. aureus* (5 kmenů)

(G+)-Ib: Penicillin-resistantní *S. aureus* (5 kmenů)

(G-)-Ia: Cephalothin-senzitivní *E. coli* (2 kmeny), *Kl. pneumoniae* (1 kmen) a *Pr. mirabilis* (2 kmeny)

(G-)-Ib: Cephalothin-resistantní *E. coli* (3 kmeny) a *Kl. pneumoniae* (3 kmeny)

(G-)-II: *Pr. morganii* (1 kmen), *Ent. cloacae* (2 kmeny) a *Ser. marcescens* (2 kmeny)

(G-)-III: *Ps. aeruginosa* (6 kmenů)

(a) průměr pěti pokusů

TABULKA 2

Hladiny v krvi po intramuskulární aplikaci myším (20 mg/kg)

Sloučenina	Hladiny v krvi ($\mu\text{g/ml}$) minuty po aplikaci						$t_{1/2}$ (minuty)	AUC ($\mu\text{g/h/ml}$)
	10	20	30	45	60	90		
Ia; R ² = methyl ^(a)	20,7	19,6	13,6	8,8	4	~ 0,9	17	13,5
Cefotaxim ^(b)	27,8	19,3	13	9,1	4,6	1,2	15	14,9
Ceftazidim ^(c)	21,5	18,4	14,9	8,7	4,4	~ 0,8	17	13,8

(a) průměr 2 testů

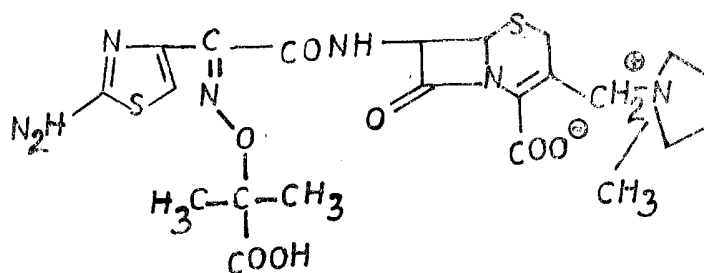
(b) 1 test

(c) průměr 3 testů

TABULKA 3

Resistance (MIC = $\geq 8 \mu\text{g/ml}$) na jednu nebo více testovaných sloučenin z 240 kmenů Enterobacteriaceae v Mueller-Hinton médiu

Organismus	Počet kmenů	Geometrický průměr MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Ia	Ceftazidim	Cefotaxim
Escherichia coli	1	0,25	32	8
Escherichia coli	1	4	0,5	8
Klebsiella pneumoniae	1	2	16	0,13
Enterobacter aerogenes	3	0,25	32	13
Enterobacter aerogenes	1	4	8	32
Enterobacter cloacae	1	0,13	4	8
Enterobacter cloacae	3	0,5	40	50
Enterobacter cloacae	3	1,6	> 63	> 63
Enterobacter cloacae	1	> 32	> 63	> 63
Citrobacter freundii	2	0,35	45	32
Citrobacter species	1	0,03	> 63	32
Proteus vulgaris	1	0,06	8	8
Morganella morganii	1	0,06	32	32
Serratia marcescens	1	1	1	16
Serratia marcescens	1	2	8	16
Serratia marcescens	2	2,8	2	11
Serratia marcescens	1	4	8	63
Serratia marcescens	1	8	16	8
Serratia marcescens	1	32	> 63	> 63
Celkový počet resistantních kmenů	27	3	15	18



(testovaná sloučenina)

TABULKA 4

Geometrický průměr MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Testovaný organismus	sloučenina 1e	Sloučenina Cefotaxim ^(a)	Ceftazidim ^(a)
(G+)-Ia (5 kmenů)	14	1,0	5,1
(G+)-Ib (5)	33	2,2	12
(G-)-Ia (5)	0,066	0,015	0,070
(G-)-Ib (6)	0,79	0,35	1,7
(G-)-II (5)	1,2	4,1	2,6
(G-)-III (6)	4,0	22	1,8

(G+)-Ia: Penicillin-senzitivní *S. aureus* (5 kmenů)

(G+)-Ib: Penicillin-resistentní *S. aureus* (5 kmenů)

(G-)-Ia: Cephalothin-senzitivní *E. coli* (2 kmeny), *Kl. pneumoniae* (1 kmen), a *Pr. mirabilis* (2 kmeny)

(G-)-Ib: Cephalothin-resistentní *E. coli* (3 kmeny) a *Kl. pneumoniae* (3 kmeny)

(G-)-II: *Pr. morgani* (1 kmen), *Ent. cloacae* (2 kmeny) a *Ser. Marcescens* (2 kmeny)

(G-)-III: *Ps. aeruginosa* (6 kmenů)

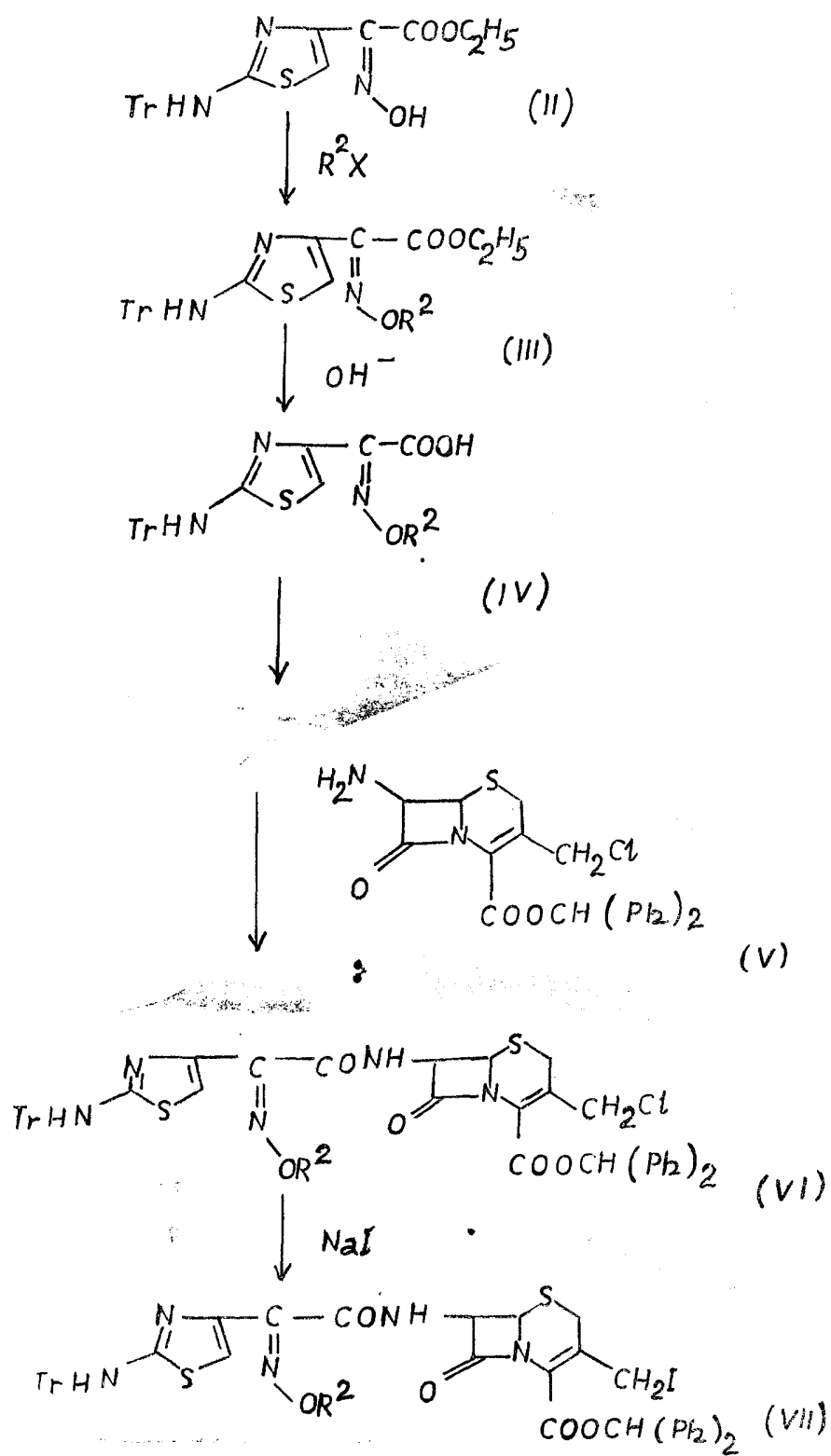
(a) průměr pěti pokusů.

Je patrné, že sloučenina 1e je aktivnější než cefotaxim na testované organismy skupiny (G-)-II a význačně aktivnější než cefotaxim, na testovaný organismus (*Ps. aeruginosa*) ze skupiny (G-)-III. Byla aktivnější než ceftazidim na všechny skupiny gram-negativních testovaných organismů s výjimkou (G-)-III (*Ps. aeruginosa*), které jsou poněkud citlivější na ceftazidim.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I. Existují dva základní postupy pro převádění snadno dostupných výchozích cefalosporinů na jiné cefalosporiny, které mají různé substituenty v polohách 7 a 3. Podle prvního se může nejprve odstranit substituent v poloze 7 a nahradit za požadovaný substituent v poloze 7 a pak se zavede požadovaný substituent v poloze 3. Alternativně se může

nejprve zavést požadovaný substituent v poloze 3 a pak se provede záměna substituentu v poloze 7. Sloučeniny vzorce I se mohou připravit kterýmkoli postupem, výhodnější však je zavést nejprve požadovaný substituent do polohy 7 a pak zavést požadovaný substituent do polohy 3. Výhodný postup je patrný níže v reakčním schématu 1, zatímco alternativní postup je patrný v reakčním schématu 2. Zkratky „Tl“ znamenají trityl (trifenylmethyl)skupinu, která je výhodnou skupinou pro chránění aminoskupiny. Zkratka „Ph“ znamená fenylskupinu. Tak část molekuly $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ je benzhydrilová skupina, která je výhodnou skupinou pro chránění karboxylové skupiny. Reakční schémata 3 a 4 níže ukazují přípravu sloučeniny 1e, kde R^3 a R^4 jsou methyly.

Reakční schéma 1





2. odstranění chránicí skupiny

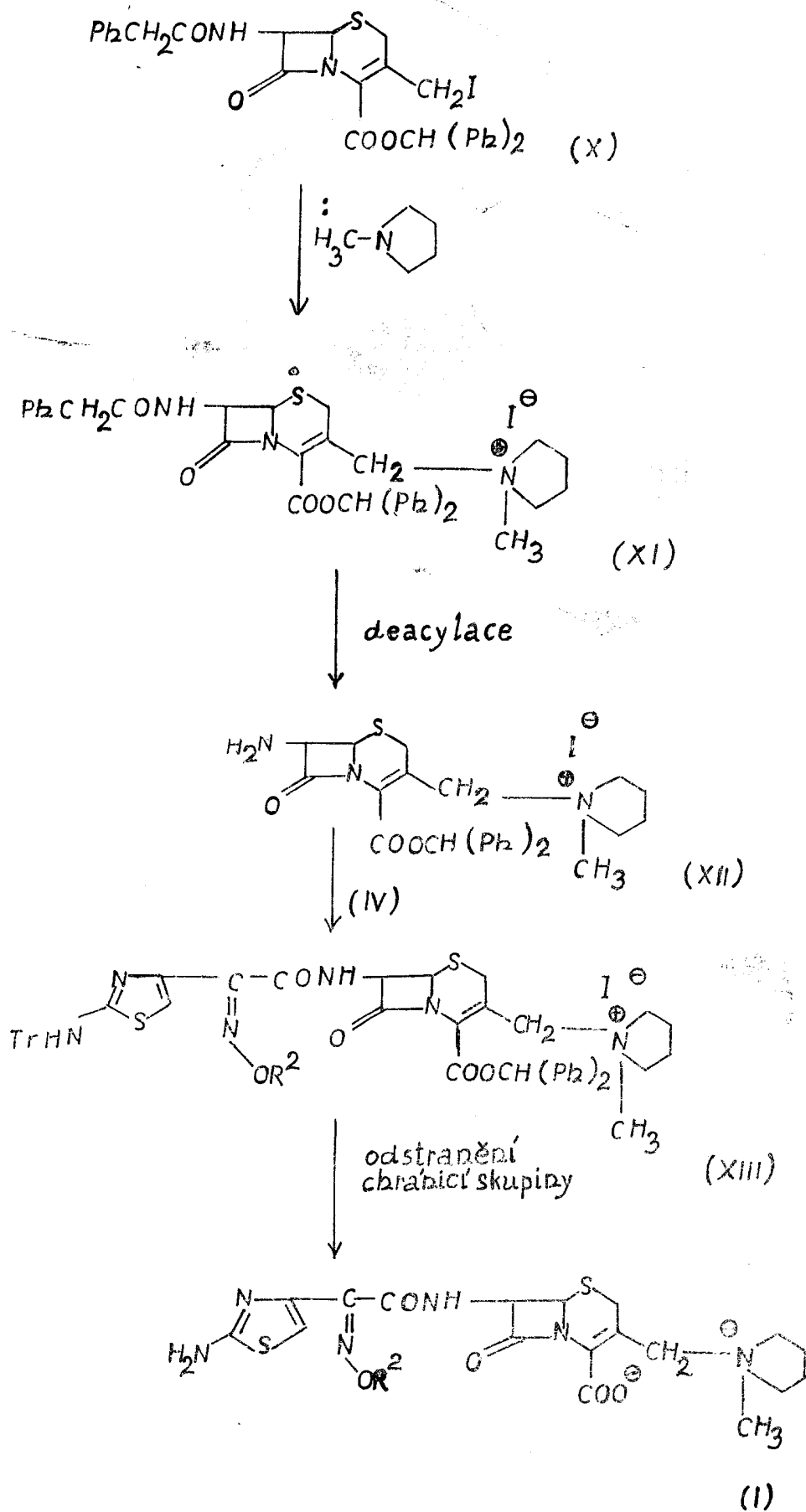
Reakční schéma 2



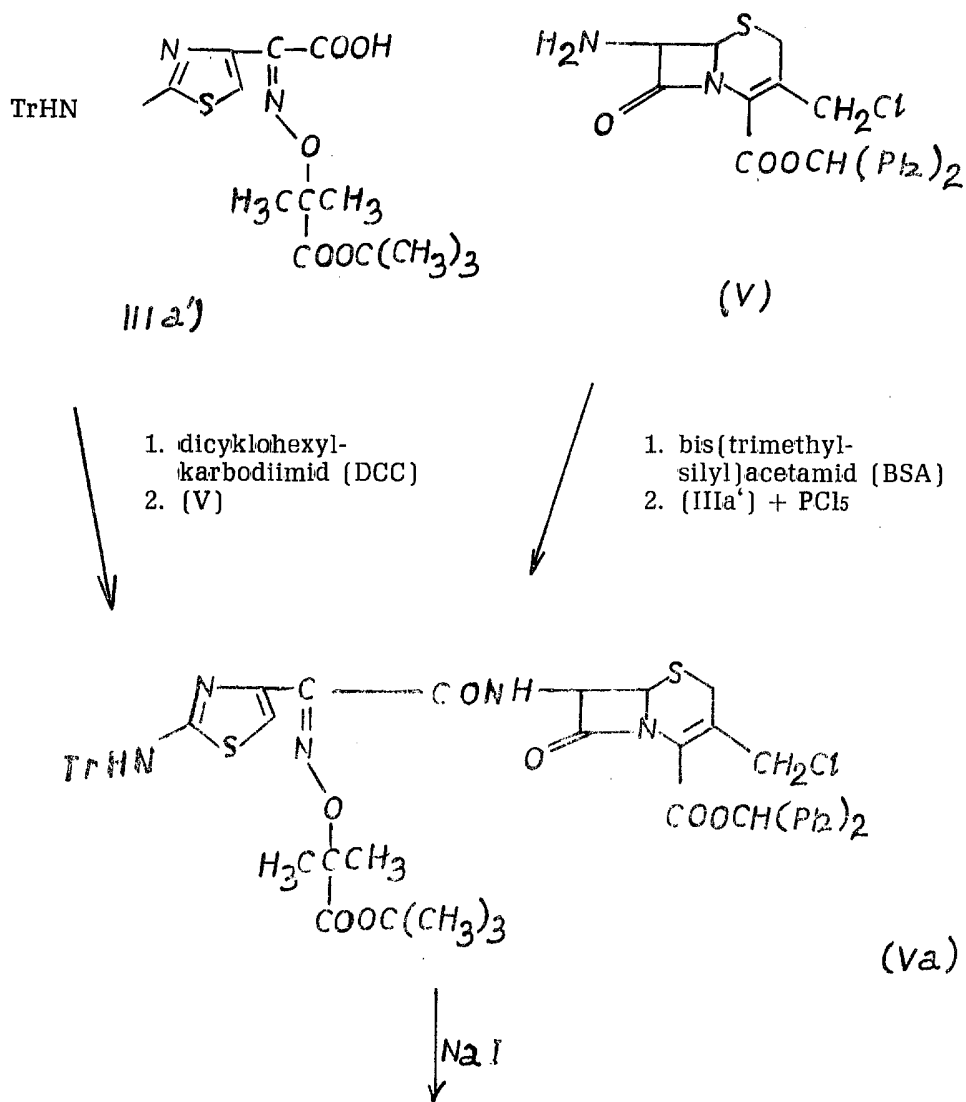
PC15
pyridine

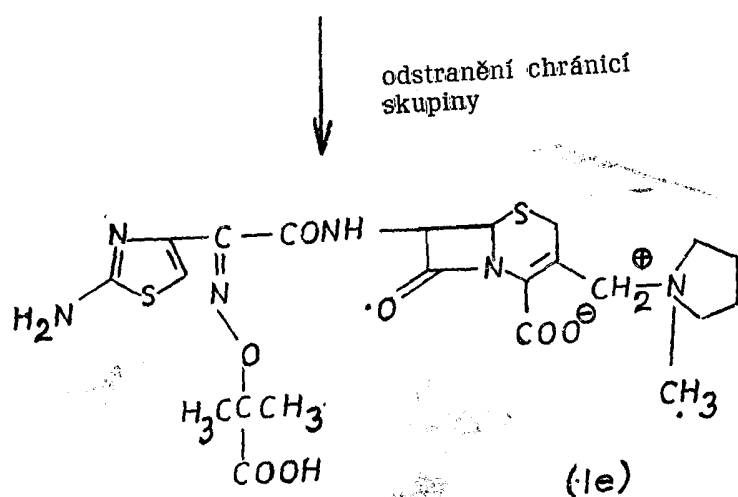
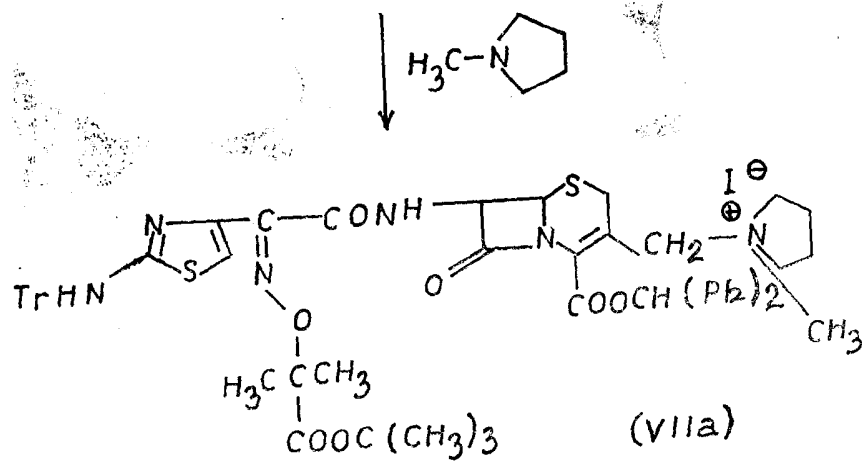
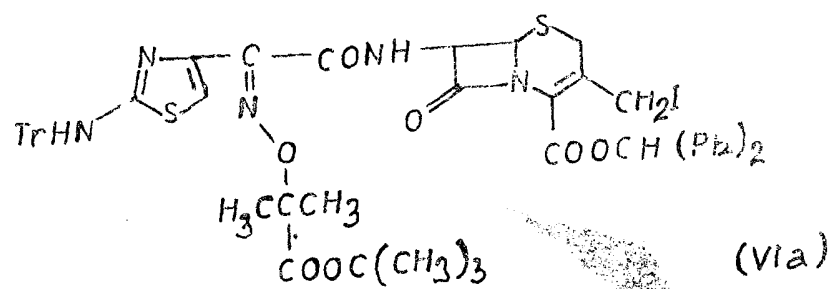
(1x)

NaI

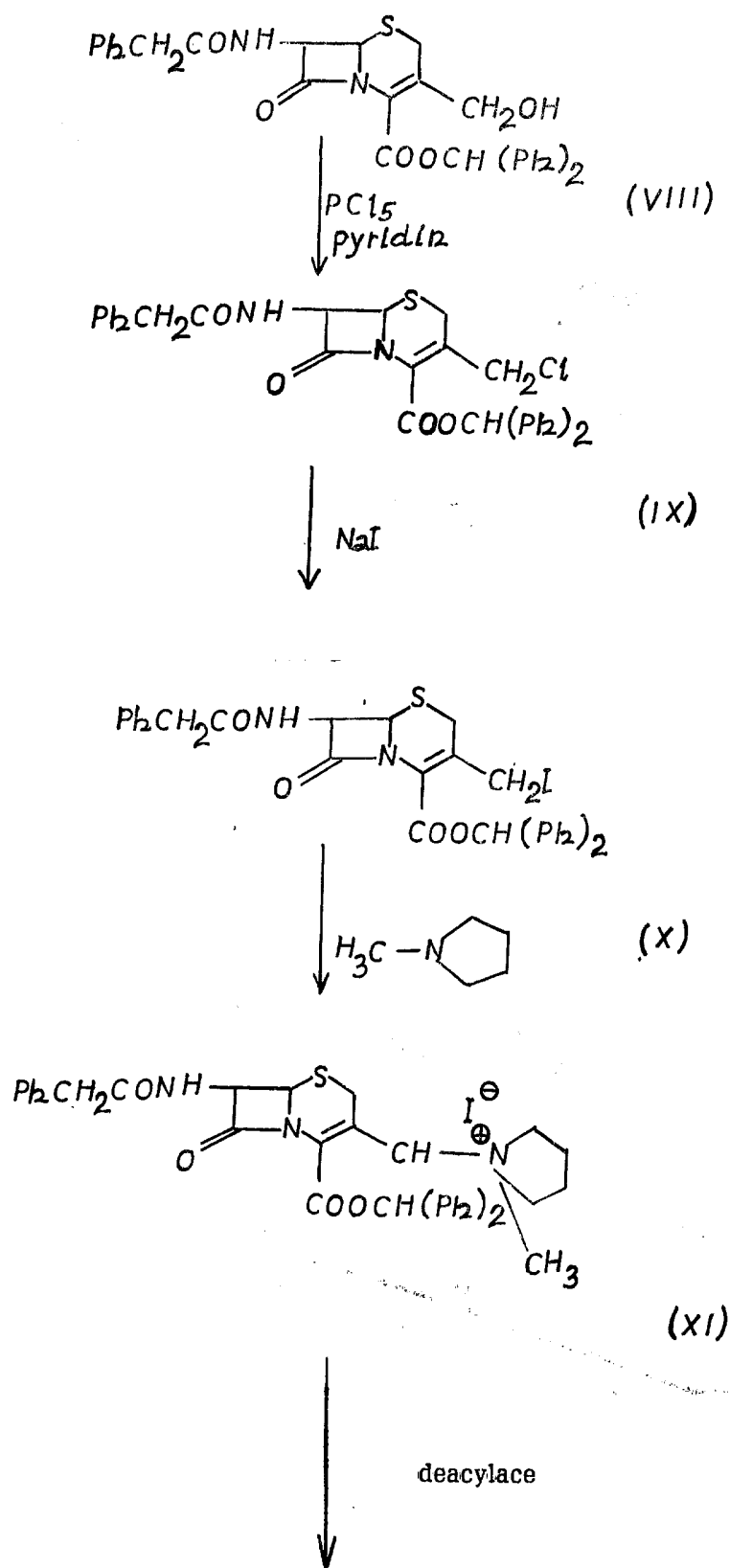


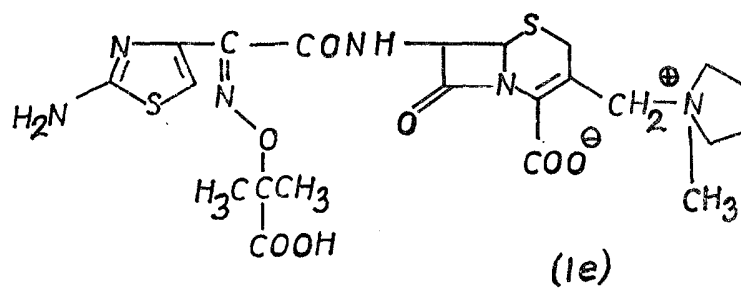
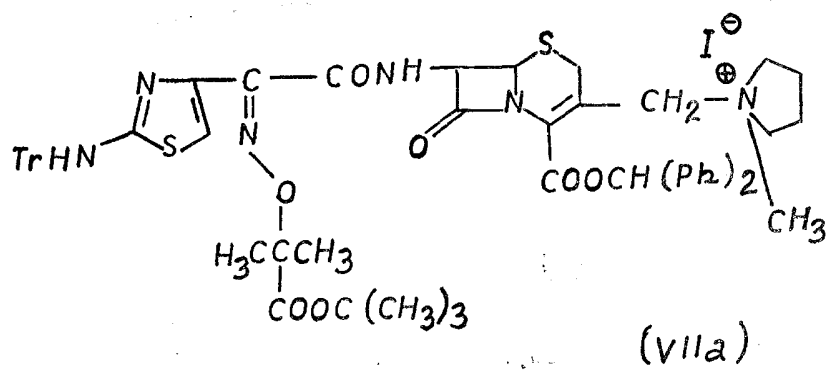
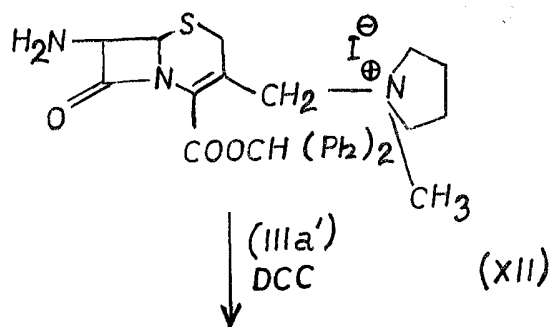
Reakční schéma 3



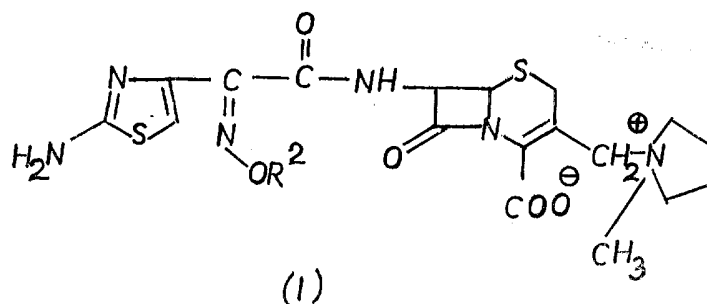


Reakční schéma 4

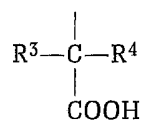




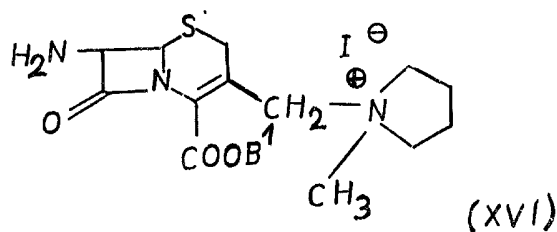
I když výše uvedená reakční schémata ukazují výhodné vícestupňové postupy pro přípravu sloučenin vzorce I, rozumí se, že ostatní výchozí materiály a postupy se mohou použít pro přípravu meziproductů, použitých v klíčovém stupni každého reakčního schématu. Tak klíčovým stupněm v reakčním schématu 1 je reakce sloučeniny vzorce VII s N-methylpyrrolidinem. Sloučenina VII se sama může připravovat jinými postupy. Obdobně klíčovým stupněm v reakčním schématu 2 je acylace sloučeniny



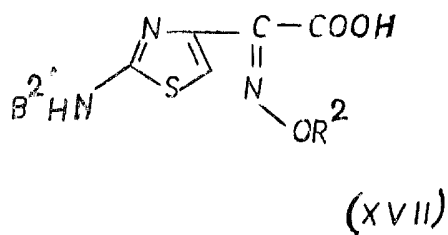
kde R^2 je nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, allyl, 2-butenyl nebo 3-butenyl nebo skupina vzorce



kde R^3 a R^4 jsou na sobě nezávisle atom vo-



nebo její N-silylderivát, kde B^1 je atom vodíku nebo běžná skupina chránící karboxylovou skupinu, acylačním derivátem kyseliny obecného vzorce XVII



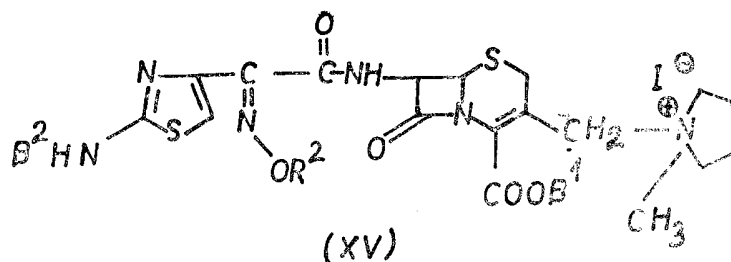
XII sloučeninou IV. Obě sloučeniny XII a IV se mohou připravit jinými postupy.

Klíčovým stupněm v reakčním schématu 3 je reakce sloučeniny VIa s N-methylpyrrolidinem. Sloučenina VIa se sama může připravit jinými postupy. Obdobně klíčovým stupněm v reakčním schématu 4 je acylace sloučeniny XII sloučeninou IIIa'. Jak sloučenina XII, tak IIIa' se mohou připravit jinými postupy.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I

díku, methyl nebo ethyl nebo R^3 a R^4 dohromady spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, mohou tvořit cykloalkylidenový kruh obsahující od 3 do 5 atomů uhlíku a netoxických farmaceuticky vhodných solí, fyziologicky hydrolysovatelných esterů a solvátů, který se vyznačuje tím, že se acyluje sloučenina obecného vzorce XVI

kde B^2 je běžná skupina chránící aminoskupinu a R^2 má význam uvedený výše a případně přítomná karboxylová skupina v substituentu R^2 je chráněna, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XV



kde B¹, B² a R² mají výše uvedené významy, načež se odstraní veškeré chránicí skupiny obvyklými způsoby, načež se sloučenina vzorce I, popřípadě převede na netoxické farmaceuticky vhodné soli, fyziologicky hydrolyzovatelné estery nebo solváty.

Acylační deriváty kyseliny vzorce XVII zahrnují halogenidy kyseliny (a zejména chloridy kyseliny), smíšené anhydridy kyselin (jako jsou anhydridy kyselin vzniklé s pivalovou kyselinou nebo halogenformiáty, jako je ethylchlorformiát) a aktivované estery (jako jsou estery, které mohou vzniknout s N-hydroxybenzotriazolem v přítomnosti kondenzačního činidla, jako je dicyklohexylkarbodiimid). Acylace se také může provádět použitím volné kyseliny vzorce XVII a v přítomnosti kondenzačního činidla, jako je dicyklohexylkarbodiimid, karboxyldiimidazol nebo isoxazoliová sůl. Jak je v popisu použito, výrazy „acylační derivát“ kyseliny vzorce XVII zahrnuje samotné volné kyseliny v přítomnosti kondenzačního činidla, jaké jsou uvedené výše. Preferovaným acylačním derivátem kyseliny vzorce XVII je chlorid kyseliny, s výhodou použitý v přítomnosti činidla vázajícího kyseliny (a zejména terciárního aminu, jako je triethylamin, dimethylanilin nebo pyridin).

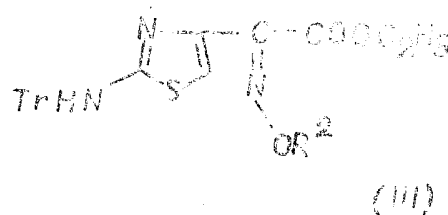
Jestliže se acylace provádí halogenidem kyseliny, je možné používat vodné reakční médium, s výhodou se však používá nevodné médium. Jestliže se pro acylaci používají anhydridy kyseliny, aktivované estery nebo volná kyselina v přítomnosti kondenzačního činidla, pak reakční médium má být nevodné. Zejména výhodnými rozpouštědly pro acylační reakce jsou halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid a chloroform, mohou se také používat terciární amidy, jako je dimethylacetamid nebo dimethylformamid, jakož i ostatní běžná rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, acetonitril a podobně.

Acylační reakce se může provádět při teplotě od asi -50 °C do asi +50 °C. Reakce se však s výhodou provádí při teplotě nebo pod teplotou místnosti, nejlépe při teplotě asi -30 °C až asi 0 °C. S výhodou se běžně acyluje sloučenina vzorce XVI za použití asi stechiometrického množství acylačního činidla vzorce XVII, i když se také může použít malý přebytek (to je asi 5 — 25 %) acylačního činidla.

Je výhodné, jestliže se sloučenina vzorce XVI acyluje ve formě N-silylderivátu (jestliže se používá nevodné reakční médium). Tato reakce se s výhodou provádí *in situ* jednoduše přidáním vhodného silylačního činidla (například N,O-bis-trimethylsilylacetamidu) k roztoku sloučeniny vzorce XVI před přidáním acylačního činidla vzorce XVII. S výhodou se používají asi 3 moly silylačního činidla na mol sloučeniny vzorce XVI, i když toto není rozhodující. Silylsloučenina se snadno odštěpí po acylaci přidáním vody.

Acylované kyseliny vzorce XVII včetně jejich derivátů s chráněnou karboxylovou skupinou nebo aminoskupinou, jsou sloučeniny známé nebo se mohou připravit známými postupy. Tak (Z)-2-(2-t-butoxykarbonylprop-2-oxymino)-2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-octová kyselina se připraví obecným postupem popsaným v USA patentu č. 4 258 041 a britské patentové přihlášce č. 2 025 398. Teploty tání v těchto patentech uvedené byly 152 — 156 °C (rozkl.), avšak sloučenina námi připravená měla teplotu tání 174 až 175 °C (rozkl.).

Příprava 1



Ethyl (Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)acetát (IIIa)

Směs ethyl-(Z)-2-hydroxyimino-2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)acetátu (II) (5,00 g, 10,9 mmol), methyljodidu (2,04 ml, 32,8 mmol) a uhlíčitánu draselného (4,54 g, 32,8 mmol) v bezvodém dimethylsulfoxidu (100 ml) se míchá při teplotě místnosti přes noc a pak se nalije do vody (250 ml). Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (5,15 gramu, kvantitativní výtěžek), t. t. 115 °C (rozkl.).

NMR: δ_{CDCl_3} ppm
 1,32 (3H, t),
 3,98 (3H, s),
 4,30 (2H, q),
 6,42 (1H, s),
 7,2 (1H, m),

7,25 (15H, s).

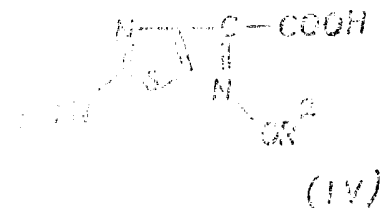
Sloučeniny IIb, IIc a IIId se připraví obecným postupem uvedeným výše, ale nahradou methyljodidu za příslušný jodid.

sloučenina	R ²	Výtěžek (%)	t. t. (°C)	literatura ¹⁾ t. t. (°C)
IIa	methyl	100	115 (rozk.)	asi 120 (rozk.)
IIb	ethyl	67	97—98	*
IIc	isopropyl	26	51—55	*
IIId	allyl	*	*	*

* ester byl hydrolyzován bez izolace

¹⁾ Tetrahedron, **34**, 2 233 (1978).

Příprava 2



(Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)octová kyselina (IVa)

Ethylester IIIa připravený postupem podle přípravy č. 1 (6,00 g, 12,7 mmol) v ethanolu (120 ml) se nechá reagovat s 2N NaOH (12,7 ml) při teplotě místnosti přes noc.

Reakční směs se upraví na pH 8 přidáním práškového suchého ledu, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve vodě (100 ml) a roztok se okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a pak se extrahuje ethylacetátem (3 × 50 ml). Spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Odparek se krystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu a získá se 5,56 g (výtěžek 98 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. T. t. 138 až 143 °C (rozk.).

NMR: δ_{CDCl_3} ppm

3,89 (3H, s),
 6,52 (1H, s),
 7,2 (15H, s).

Sloučeniny IVb, IVc a IVd se připraví obecným postupem uvedeným výše.

sloučenina	R ²	výtěžek (%)	t. t. (°C, rozkl.)	literatura ¹⁾ t. t. (°C rozkl.)
IVa	methyl	98	138—143	asi 140
IVb	ethyl	85	140—145	neuvedeno
IVc	isopropyl	85	166—169	asi 170
IIId	allyl	66	170—178	asi 170

¹⁾ Tetrahedron, **34**, 2 233 (1978).

Příprava 3

Benzhydryl 3-hydroxymethyl-7-fenylacetamido-3-cefem-4-karboxylát (VIII)

K míchané suspensi fosfátového pufru (pH 7, 162,5 ml) a pšeničných otrub (20 g, suchých) se při teplotě místnosti najednou přidá sodná sůl 7-fenylacetamidocefalosporanové kyseliny (5 g, 12,1 mmol). Postup reakce se sleduje vysokotlakou kapalinovou chromatografií až do úplného průběhu hydrolyzy (5 hodin). Suspense se pak filtruje, otruby se oddělí a filtrát se pro extraktivní esterifikaci ochladí na 5 — 10 °C. K ochlazenému roztoku se přidá methylenchlorid

(32 ml), pak 0,5M roztok difenyldiazometanu v methylenchloridu (24 ml). Přidáním 28% kyseliny fosforečné se pak pH upraví na 3,0. Po jedné hodině se reakční směs nechá ohřát na 20 °C. Pomalu se přidává heptan (56 ml) a vzniklá krystalická sloučenina uvedená v nadpisu se izoluje filtrací. Výtěžek sloučeniny uvedené v nadpisu 3,0 g (50 %).

Příprava 4

Benzhydryl 7-amino-3-chlormethyl-3-cefem-4-karboxylát

K suspensi PCl₅ (8,3 g, 40 mmol) v di-

chlormethanu (100 ml) se přidá pyridin (3,2 g, 40 mmol) a směs se míchá 20 minut při 20 °C. Ke směsi se za míchání najednou přidá benzhydryl 3-hydroxymethyl-7-fenylacetamido-3-cefem-4-karboxylát, připravený postupem podle přípravy 3 (5,1 g, 10 mmol), při teplotě -40 °C. Směs se míchá při -10 °C 15 minut a pak se nechá stát 7 hodin při -10 °C až -15 °C. K ochlazenému roztoku (-20 °C) se přidá propan-1,3-diol (10 ml) a směs se nechá stát při -20 °C 16 hodin a pak se míchá 20 minut při teplotě místnosti. Vzniklý roztok se promyje ledovou vodou (2 × 20 ml), nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (10 ml) vysuší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Gumovitý odparek (12 g) se rozpustí ve směsi CHCl₃ a n-hexanu (2:1) a chromatografuje na koloně silikagelu (200 g) za použití stejného rozpouštědla jako elučního činidla. Frakce obsahující sloučeninu uvedenou v nadpisu se odpaří ve vakuu a odparek se rozmělní v n-hexanu a získá se sloučenina uvedená v nadpisu (2,1 g, 51 %) t. t. >110 °C (rozkł.).

IC: ν KBr 3 400, 2 800, 1 785, 1 725 cm⁻¹.

UV: λ_{max}^{EtOH} 265 nm (E₁^{1%}_{1 cm} 160).

NMR: δ^{DMSO-d₆ + CDCl₃} ppm

3,69 (2H, s),
4,43 (2H, s),
5,09 (1H, d, J = 4,5 Hz),
5,24 (1H, d, J = 4,5 Hz),
6,87 (1H, s),
7,3 (10, m).

Příklad 1

7-[(Z)-2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát (Ia)

A. Benzhydryl-3-chlormethyl-7-[(Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát (VIa')

Benzhydryl-7-amino-3-chlormethyl-3-cefem-4-karboxylát připravený postupem podle přípravy 4 (2,29 g, 5,52 mmol) v CH₃CN (57 ml) se nechá reagovat s bis(trimethylsilyl)acetamidem (BSA, 4,09 ml, 16,6 mmol) při teplotě místnosti po dobu 50 minut a získá se čirý roztok. K tomuto roztoku se přidá roztok chloridu kyseliny, připravený z (Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)octové kyseliny (IVa) (2,04 g, 4,60 mmol) a PCl₅ (1,15 g, 5,52 mmol) v methylenchloridu (20 ml). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, nalije se do studené vody (200 ml) a extrahuje se ethylacetátem (3 × 100 ml). Spojené extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Zbýlý sirup (4 g) se chromatografuje na koloně silikagelu (150 g) a eluuje se postupně smě-

sí 10:1 a 3:1 toluenu a ethylacetátu. Frakce obsahující požadovanou sloučeninu se spojí, odpaří a získá se 2,61 g (68 %) sloučeniny VIa' ve formě amorfního prášku.

NMR: δ^{CDCl₃}

3,50 (2H, s),
4,02 (3H, s),
4,33 (2H, s),
4,98 (1H, d),
5,87 (1H, q),
6,65 (1H, s),
6,90 (1H, s),
7,3 (25H, m).

B. Benzhydryl 3-jodmethyl-7-[(Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát (VIIa')

Směs 3-chlormethylderivátu (VIa') (1,50 g, 1,79 mmol) a NaI (1,34 g, 8,93 mmol) v methylethylketonu (30 ml) se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti. Po odpaření rozpouštědla se odparek rozpustí v ethylacetátu (100 ml) a promyje vodou, vodným roztokem Na₂S₂O₃ a vodným chloridem sodným. Vysušením a odpařením se získá sloučenina VIIa' (1,47 g, 89 %) ve formě amorfního prášku.

NMR: δ^{CDCl₃} ppm

3,55 (2H, ABq),
4,00 (3H, s),
4,25 (2H, s),
4,97 (1H, d),
5,80 (1H, q),
6,65 (1H, s),
6,90 (1H, s),
7,3 (25H, m).

C. 7-[(Z)-2-methoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát (Ia)

Směs VIIa' (4,5 g, 4,83 mmol) a N-methylpyrrolidinu (0,65 ml, 6,28 mmol) v CH₂Cl₂ (45 ml) se míchá 20 minut při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá ether (300 mililitrů) a oddělí se kvartérní sůl chráněného cefalosporinu, která se odfiltruje a zpracuje s 90% kyselinou trifluoroctovou (40 ml) jednu hodinu při teplotě místnosti. Směs se pak odpaří za sníženého tlaku při teplotě nižší než 20 °C. Odparek se rozmělní s etherem a získá se sůl sloučeniny Ia s trifluoroctovou kyselinou (2,40 g), která se rozpustí v methanolu (5 ml) a nechá reagovat s 1M roztokem sodné soli 2-ethylhexanové kyseliny v ethylacetátu (8 ml) při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Po přidání ethylacetátu (100 ml) se sraženina (1,94 g) odfiltruje. Vysokotlakou kapalinovou chromatografií bylo nalezeno, že surový produkt je 7% a obsahuje v poměru 1:8 Δ³ a Δ² isomer. Čištění produktu vysoko-

tlakou kapalinovou chromatografií bylo opakováno třikrát (Lichrosorb RP-18, 8×300 milimetrů, eluce 5% vodný methanol nebo 0,01M amoniumfosfátový pufr (pH 7,2) obsahující 5 % methanolu a získá se 35 mg (1,5 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvého prášku. Nalezená čistota (vysokotlaká kapalinová chromatografie) 90 %. T. t. 150 °C (rozkl.).

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1 770, 1 660, 1 620.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr, pH 7}}$ nm (ϵ)
235 (16 200),
258 (15 400).

NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$
2,31 (4H, m),
3,08 (3H, s),
3,63 (4H, m),
4,09 (3H, s),
5,43 (1H, d, $J = 4,8$ Hz),
5,93 (1H, d),
7,08 (1H, s).

Příklad 2

7-[(Z)-2-methoxyimino-2-[2-aminothiazol-4-yl]acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát (Ia)

K míchanému roztoku 20,4 g (21,9 mmol) VIIa' v 150 ml bezvodého methylenchloridu se najednou přidá 2,42 g (28,5 mmol) 1-methylpyrrolidinu při teplotě místnosti. Směs se míchá 5 minut a pak nalije za intenzivního míchání do 1 000 ml etheru. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje etherem (5 × 30 ml) a vysuší ve vakuu. Získá se 19,3 g chráněného produktu ve formě světle žlutého prášku.

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}
3 400, 1 780 (s), 1 740, 1 675, 1 530.

Chromatografie na tenké vrstvě:
směs ethanol-CHCl₃ (1 : 3),
 $R_f = 0,30$ ($R_f = 0,95$ pro VIIa').

Pevný podíl se rozpustí ve 185 ml směsi trifluoroctové kyseliny a vody (99 : 1), reakční směs se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti a zahustí se na asi 30 ml při teplotě nižší než 10 °C. Koncentrát se nalije za intenzivního míchání do 1 000 ml etheru

a vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje etherem (5 × 40 ml) a vysuší se ve vakuu. Získá se 10,6 g světle žlutého prášku. Prášek se rozpustí ve 20 ml methanolu a roztok se filtruje. K filtrátu se přidá 45 ml 0,8M sodné soli ethylhexanové kyseliny v ethylacetátu. Vzniklá suspence se nalije do 400 ml ethylacetátu a filtrací se získá 8,08 g pevné látky, která je směsí sloučeniny uvedené v nadpisu a odpovídajícího Δ^2 -isomeru ($\Delta^3/\Delta^2 = 1 : 8$) (podle vysokotlaké kapalinové chromatografie, Lichrosorb RP-18 10 až 15 % methanolu v 0,01M fosfátovém pufru, pH 7). Druhá dávka z 28,9 g (31,0 mmol) VIIa' poskytla 16,0 g surového produktu ($\Delta^3/\Delta^2 = 1 : 8$). Isolace požadovaného Δ^3 -isomeru ze spojených surových produktů (24,08 g) použitím preparativní vysokotlaké kapalinové chromatografie (systém 500, Waters Associates, Prep PAK 500/C₁₈, 5–10 % CH₃OH) poskytla 769 mg sloučeniny Ia.

Příklad 3

7-[(Z)-2-methoxyimino-2-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát (Ia)

7-[(Z)-2-methoxyimino-2-(2-amino-7-[(Z)-2-methoxyimino-2-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]]-3-[(1-methyl-

Byla provedena série pokusů pro stanovení efektu rozpouštědla, množství rozpouštědla a reakční doby na výtěžek sloučeniny Ia a na poměr Δ^3/Δ^2 v reakčním produktu. Obecný postup byl následující.

K suspensi 3-jodmethylderivátu vzorce VIIa' (45 mg, 0,048 mmol) v uvedeném množství v uvedeném rozpouštědle byl přidán roztok N-methylpyrrolidinu (0,01 ml, 0,087 mmol) v etheru (0,1 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti po uvedenou dobu. Reakční směs se zředí etherem (5 ml) a vzniklá sraženina se odfiltruje a smísí s 90% trifluoroctovou kyselinou. Směs se míchá jednu hodinu a pak odpaří k suchu za sníženého tlaku při teplotě pod 20 °C. Poměr Δ^3/Δ^2 v získaném produktu se stanoví vysokotlakou kapalinovou chromatografií (Lichrosorb RP-18, mobilní fáze, 0,01M amoniumfosfátový pufr pH 7,2 obsahující 15 % CH₃OH, retenční čas $\Delta^3 = 6,60$ minut $\Delta^2 = 5,56$ minut). Výtěžek produktu a poměr Δ^3/Δ^2 isomerů pro každý pokus je uveden níže.

pokus č.	rozpouštědlo	poměr VIIa' (g) k rozpouštědlu (ml)	reakční doba (min.)	výtěžek (%)	poměr Δ^3/Δ^2
1	CH ₂ Cl ₂	1 : 20	15	73	1/8
2	CH ₂ Cl ₂ -ether (1/10)	1 : 100	15	25	4/1
3	ethylacetát-ether (1/10)	1 : 100	15	27	4/1
4	ethylacetát-ether (1/10)	1 : 100	60	64	2/1
5	ether	1 : 100	15	31	6/1
6	ether	1 : 100	60	62	3/1
7	ether	1 : 60	15	55	3,5/1
8	ether	1 : 60	60	82	1/1

Příklad 4

7-[(Z)-2-ethoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát (Ib)

A. Benzhydryl 3-chlormethyl-7-[(Z)-2-ethoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát (VIb)

K roztoku (Z)-2-ethoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)octové kyseliny (IV b) (1,095 g, 2,4 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se přidá chlorid fosforečný (500 mg). Po jednogodinovém míchání při teplotě místnosti se směs najednou přidá k ledem ochlazenému roztoku sloučeniny V (1,033 g, 2,4 mmol) a bis(trimethylsilyl)acetamidu (1 ml) v dichlormethanu (20 ml). Po půlhodinovém míchání se reakční směs naleje do 10% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a extrahuje se chloroformem (100 ml). Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku.

Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu. Elucí chloroformem se získá sloučenina VIb ve formě amorfního prášku 1,76 gramu (86 %).

NMR: δ ^{CDCl₃} ppm

1,40 (3H, t, CH₂CH₃),
3,53 (2H, ABq, 2-CH₂),
4,37 (2H, a, —CH₂Cl),
4,60 (2H, q, —CH₂CH₃),
4,90 (1H, d, 6-H),
5,89 (1H, d, 7-H),
6,88 (1H, s, thiazol-H),
6,91 (1H, s, benzhydryl-CH).

B. Difenylmethyl 7-[(Z)-2-ethoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-karboxylát (VIIb)

Směs VIb (1,07 g, 1,25 mmol) a NaI (562 mg, 2,75 mmol) v acetonu (20 ml) se míchá jednu hodinu. Směs se filtruje a filtrát se nalije do vody a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se postupně promyje 5% vodným roztokem Na₂S₂O₃, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpařením se získá 1,04 g (89 %) sloučeniny VIIb.

NMR: δ ^{CDCl₃} ppm

3,55 (2H, q, 2-CH₂),
4,27 (2H, s, CH₂-I),
5,02 (1H, d, 6-H),
5,87 (1H, d, 7-H),
6,68 (1H, s, thiazol-H),
6,93 (1H, s, benzhydryl-CH).

C. 7-[(Z)-2-ethoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát (Ib)

Směs VIIb (333 mg, 0,35 mmol) a N-methylpyrrolidinu (60 mg, 0,7 mmol v CH₂Cl₂ 5 ml) se míchá 0,5 hodiny při teplotě místnosti a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se promyje etherem a rozpustí v 90% vodné kyselině trifluoroctové. Po stání 0,5 hodiny při teplotě místnosti se směs zahustí za sníženého tlaku. Ke koncentrátu se přidá ether, aby se oddělil kvarternisovaný produkt, který se pak odfiltruje a rozpustí v malém množství methanolu. Roztok se chromatografuje na HP-2 koloně (40 ml). Elucí 30% vodným methanolem a následující lyofilizací se získá 0,062 g směsi Δ^2 a Δ^3 isomeru ($\Delta^2 : \Delta^3 = 5 : 1$). Směs se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií (Lichrosorb RP-18, 8 × 300 mm, 15% methanol) a požadovaný Δ^3 isomer (Ib) se izoluje ve formě světle žlutého prášku, 4,9 mg (2,7 %).

UV: λ ^{fosfátový pufr, pH 7} nm (ϵ)

235 (15 000),
258 (14 000).

NMR: δ ^{D₂O} ppm

1,43 (3H, t),
2,33 (4H, m),
3,10 (3H, s),
3,64 (4H, m),
4,36 (2H, q),
5,44 (1H, d),
5,95 (1H, d),
7,08 (1H, s).

Příklad 5

7-[(Z)-2-(2-propoxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát (Ic)

A. Difenylmethyl 3-chlormethyl-7-[(Z)-2-(2-propoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát (VIc)

Směs (Z)-2-(2-propoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)octové kyseliny (IVc) (707 mg, 1,5 mmol) a chloridu fosforečného (344 mg, 1,65 mmol) v dichlormethanu (14 ml) se míchá při teplotě místnosti jednu hodinu a pak se nalije do roztoku sloučeniny V (677 mg, 1,5 mmol) a bis(trimethylsilyl)acetamidu (1,1 ml, 4,5 mmol) v dichlormethanu (15 ml). Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, zředí se ethylacetátem (200 ml) a vodou (3 × 100 mililitrů), vysuší síranem sodným a odpařením se získá 1,4 g (100 %) sloučeniny VI.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}
 3 360, 3 020, 3 060, 2 960, 1 785, 1 725,
 1 680, 1 520, 1 500, 1 450, 1 375, 1 300,
 1 250, 1 160, 1 090, 1 060, 1 010, 990,
 840, 740, 700.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ)
 240 (24 600), 260 (20 700).

NMR: δ^{CDCl_3} ppm
 1,35 (6H, d, $J = 6\text{ Hz}$),
 3,50 (2H, s),
 4,35 (2H, s),
 4,58 (1H, m, $J = 6\text{ Hz}$),
 5,00 (1H, d, $J = 4,5\text{ Hz}$),
 5,91 (1H, d-d, $J = 4,5, 9\text{ Hz}$, d D_2O ,
 $J = 4,5\text{ Hz}$),
 6,68 (1H, s),
 6,88 (1H, s),
 7,25 (25H, s).

B. Difenylmethyl 3-jodmethyl-7-[(Z)-2-(2-propoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cefem-4-karboxylát (VIIC)

Směs sloučeniny VIc (500 mg, 0,55 mmol) a jodidu sodného (248 mg, 1,66 mmol) v acetonu (10 ml) se míchá 50 minut při teplotě místnosti. Po odpaření se odparek rozpustí v ethylacetátu (15 ml), postupně promyje 10% vodným roztokem thiosíranu sodného (10 ml), vodou (10 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (10 ml), vysuší síranem sodným a odpařením se získá 494 mg (90 %) sloučeniny uvedené v nadpisu (VIIC).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}
 3 360, 3 040, 3 020, 2 960, 1 785, 1 720,
 1 680, 1 600, 1 520, 1 500, 1 450, 1 370,
 1 300, 1 230, 1 150, 1 115, 1 080, 990,
 900, 840, 750, 700.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ)
 240 (24 900), 260 (19 400).

NMR: δ^{CDCl_3} ppm
 1,30 (6H, d, $J = 6\text{ Hz}$),
 3,37 a 3,70 (po 1H, d, $J = 16\text{ Hz}$),
 4,22 (2H, s),
 4,55 (1H, m, $J = 6\text{ Hz}$),
 4,95 (1H, d, $J = 4,5\text{ Hz}$),
 5,83 (1H, d-d, $J = 4,5$ a 9 Hz , d D_2O),
 6,66 (1H, s),
 6,87 (1H, s),
 7,25 (25H, s).

C. 7-[(Z)-2-(2-propoxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát (Ic)

Směs sloučeniny VIIc (545 mg, 0,55 mmol) a 1-methylpyrrolidinu (70 mg, 0,82 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se míchá 30 minut při teplotě místnosti a zředí etherem (100 ml). Vzniklá sraženina se odfiltruje. Roztok sraženiny v 90% trifluorooctové kyselině (4,5 ml) se míchá 30 minut při teplotě místnosti, načež se odpaří ve vakuu. Odparek se rozmělní etherem a získá se 317 miligramů surového produktu, který se chromatografuje na HP-20 koloně (50 ml), eluuje směsí voda (500 ml) a 30 % CH_3OH (500 mililitrů). Eluát 30% methanolem se zahustí a lyofilizuje. Získá se tak 109 mg směsi Δ^2 a Δ^5 isomerů ($\Delta^2/\Delta^5 = 6:1$). 100 mg této směsi se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií (Lichrosorb RP-18, 15 % MeOH a získá se 5 mg (3 %) požadované sloučeniny Ic.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH 7 puf. EtOH}}$ nm (ϵ)
 236 (15 100), 252 (14 600).

NMR: $\delta^{\text{H}_2\text{O}}$ ppm
 1,42 (6H, d $J = 6\text{ Hz}$),
 2,33 (4H, s),
 3,10 (3H, s),
 3,65 (4H, s),
 3,83 a 4,23 (po 1H, d, $J = 17\text{ Hz}$),
 5,45 (1H, d, $J = 4,5\text{ Hz}$),
 5,95 (1H, d, $J = 4,5\text{ Hz}$),
 7,05 (1H, s).

Příklad 6

7-[(Z)-2-allyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát (Id)

A. Benzhydryl 7-[(Z)-2-allyloxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-chlormethyl-3-cefem-4-karboxylát (VID)

K suspensi sloučeniny V (1,35 g, 3 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se přidá bis(trimethylsilyl)acetamid (1,1 ml, 4,5 mmol) a směs se míchá 30 minut při teplotě míst-

nosti, až se získá čirý roztok. Směs [Z]-2-allyloxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)octové kyseliny (IVd) (1,40 g, 3,0 mmol) a chloridu fosforečného (690 mg, 3,3 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se míchá 15 minut při teplotě místnosti a najednou se nalije do roztoku trimethylsilylované sloučeniny V. Směs se míchá 20 minut při teplotě místnosti a zředí se ethylacetátem (200 ml), promyje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vody, vysuší se a odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (Wako-gel, C-200, 30 g). Kolona se eluuje chloroformem a frakce obsahující požadovaný produkt se spojí. Odpařením za sníženého tlaku se získá sloučenina uvedená v nadpisu (VIId) ve formě amorfního prášku, výtěžek 2,32 g (89 %). T. t. 100 — 115 °C (rozk.).

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}

3 990, 1 790, 1 730, 1 680, 1 530, 1 380,
1 250, 1 160, 1 020.

NMR: δ^{CDCl_3} ppm

3,50 (2H, 2-H),
4,32 (2H, s, 3-CH₂),
4,6 — 6,1 (7H, m, CH₂CH=CH₂ a 6,7-H),
6,70 (1H, s, thiazolové-H),
6,90 (1H, s, Ph₂CH),
7,1 — 7,6 (30H, m, fenylové protony).

Analýza pro C₄₈H₄₀N₅O₅S₂Cl · 1/3 CHCl₃:

vypočteno:

C 64,05, H 4,45, N 7,73, S 7,08, Cl 7,82,
nalezeno

C 64,13, 63,99, H 4,61, 4,64, N 7,50, 7,30,
S 6,85, 6,85, Cl 7,55, 7,46.

B. Benzhydryl-7-[(Z)-2-allyloxyimino-2-(tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-karboxylát (VIId)

Směs sloučeniny VIId (2,30 g, 2,65 mmol) a jodidu sodného (2 g, 13,3 mmol) v acetonu (15 ml) se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti a pak se odpaří za sníženého tlaku. Rostok olejovitého zbytku v ethylacetátu (200 ml) se promyje 10% thiosíranem sodným a vodou, odpaří za sníženého tlaku a ve formě amorfního prášku se získá sloučenina vzorce VIId, která se použije v následujícím stupni bez dalšího čištění. Výtěžek 2,52 g (99 %).

C. 7-[(Z)-2-allyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát (Id)

Směs sloučeniny VIId (478 mg, 0,5 mmol) a N-methylpyrrolidinu (0,05 ml, 0,5 mmol) v methylenchloridu (5 ml) se míchá 20 minut při teplotě místnosti, zředí se etherem (50 ml) a vysráží se tak kvarternisovaný

produkt (výtěžek 500 mg). Směs kvarternisovaného produktu a trifluoroctové kyseliny (2 ml) se nechá stát při teplotě místnosti 1,5 hodiny, zředí se etherem, vysráží se tak surová sůl produktu s trifluoroctovou kyselinou (výtěžek 265 mg), která se chromatografuje na koloně HP-20 (1,8 × 18 cm). Kolona se eluuje vodou a 30% vodným methanolem. Methanolický eluát se odpaří za sníženého tlaku a odparek se lyofilisuje a získá se tak amorfní prášek (výtěžek 124 miligramů), který obsahuje požadovaný produkt (17 %) a odpovídající Δ^2 isomer (83 proc.). Směs se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií [Lichrosorb RP-18; 0,01M NH₄H₂PO₄ (pH 7) : CH₃OH = 85 : 15]. Eluát se okyslí na pH 3 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a chromatografuje na koloně HP-20 (1,8 × 10 cm). Kolona se eluuje vodou a pak 30% vodným methanolem. Methanolický eluát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se lyofilisuje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (Id) ve formě amorfního prášku (výtěžek 13 mg, 5,1 %). T. t. 155 °C (rozk.).

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}

3 600—2 800, 1 770, 1 670, 1 610, 1 530,
1 200.

UV: $\nu_{\text{max}}^{\text{pH 7 pufr}}$ nm (ϵ)

235 (16 600), 253 (15 600).

NMR: $\delta^{\text{D}_2\text{O}}$ ppm

2,1 — 2,5 (4H, m, pyrrolidinové-H),
3,10 (3H, s, NCH₃),
3,4 — 3,8 (4H, m, pyrrolidinové-H),
5,95 (1H, d, 4Hz, -H),
7,10 (1H, s, thiazolové-H).

Příklad 7

7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(2-karboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát (Ie)

A. Benzhydryl 3-chlormethyl-7-[(Z)-2-(2-*t*-butoxykarbonylprop-2-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-cefem-4-karboxylát (Va)

Postup 1

Směs [Z]-2-(2-*tert*-butoxykarbonylprop-2-2-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-octové kyseliny (III'a) (1,94 g, 3,6 mmol), DDC (742 mg, 3,6 mmol) a N-hydroxybenzotriazolu (486 mg, 3,6 mmol) v tetrahydrofuranu (45 ml) se míchá 45 minut při teplotě místnosti, přičemž dochází k vylučování dicyklohexyl-močoviny. Dicyklohexylmočovina se odfiltruje a filtrát se smísí se sloučeninou vzorce V (1,5 g, 3,6 mmol). Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak odpaří ve vakuu. Zbylý olej se rozpustí

v chloroformu (20 ml), promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří k suchu. Odparek 3,9 g se rozpustí ve směsi n-hexanu a chloroformu (1:2) a prolíje se ve stejné směsi rozpouštědel slou-

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm 240 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 280), 265 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 190).

NMR: δ^{CDCl_3} ppm

1,45 (9H, s),
1,63 a 1,86 (10 6H, s),
3,49 (2H, široký s),
4,34 (2H, s),
4,96 (1H, d, $J = 4,5$ Hz),
5,90 (1H, d-d, $J = 4,5$ a 7,5),
6,66 (1H, s),
6,86 (1H, s),
7,0 — 7,5 (25H, m),
8,23 (1H, d, $J = 7,5$ Hz).

Postup 2

Roztok sloučeniny V (1,86 g, 4,49 mmol) v CH_3CN (46,5 ml) se nechá reagovat s bis-(trimethylsilyl)acetamidem (3,33 ml, 13,5 mmol) při teplotě místnosti po dobu 50 minut a získá se čirý roztok. K tomuto roztoku se přidá chlorid kyseliny, který byl připraven ze sloučeniny IIIa' (2,56 g, 4,49 mmol) a chloridu fosforečného (1,12 g, 5,38 mmol) v methylenchloridu (26 ml). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, nalije se do studené vody (100 ml) a extrahuje ethylacetátem (3 $\times$ 50 ml). Spojené extrakty se promyjí vodným roztokem chlo-

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm 240 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 270), 265 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 190).

NMR: δ^{CDCl_3} ppm

1,44 (9H, s),
1,65 (6H, s),
3,54 (1H),
4,28 (2H, s),
4,98 (1H, d, $J = 4,5$ Hz),
5,85 (1H, d-d, $J = 4,5$ a 7,5 Hz),
6,70 (1H, s),
6,90 (1H, s),
7,1 — 7,5 (25H, m).

C. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(2-karboxyprop-2-oxymino)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)-methyl]-3-cefem-4-karboxylát (Ia)

Směs jodmethylderivátu VIa (538 mg, 0,51 mmol) a N-methylpyrrolidinu (0,079 ml, 0,076 mmol) v CH_2Cl_2 (10,8 ml) se nechá stát při teplotě místnosti 30 minut a pak se zředí etherem (80 ml). Vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje etherem. Získá se 420 mg kvarternisovaného produktu, ze kterého se odstraní chránicí skupina reakcí s 90 % trifluoroctovou kyselinou (4,2 ml) 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs

cem silikagelu (40 g). Frakce obsahující sloučeninu uvedenou v nadpisu se odpaří ve vakuu a získá se 1,3 g (39 %) sloučeniny Va, teploty tání $>100^\circ\text{C}$ (rozkl.).

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}

3 990, 1 796, 1 715, 1 690.

ridu sodného, vysuší a odpaří. Odpařený sirup (5 g) se chromatografuje na koloně silikagelu (100 g) elucí směsí 10:1 toluenu a ethylacetátu. Frakce obsahující požadovanou sloučeninu se spojí a odpařením se získá 2,84 g (35 %) sloučeniny Va.

B. Benzhydryl 7-[(Z)-2-(2-terc.butoxykarbonylprop-1-oxymino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-karboxylát (VIa)

Směs sloučeniny Va (500 mg, 0,53 mmol) a NaI (240 mg, 1,6 mmol) v acetonu (3 ml) se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se odpaří ve vakuu. K odparku se přidá methylenchlorid (20 ml) a voda (10 ml). Organická fáze se promyje 10% thiosíranem sodným (5 ml) a vodným chloridem sodným (5 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpařením ve vakuu se získá 540 mg (90 proc.) sloučeniny VIa ve formě amorfního prášku, teploty tání 106°C (rozkl.).

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}

3 350, 1 790, 1 690.

se pak odpaří k suchu. Získá se surová sůl sloučeniny Ia s trifluoroctovou kyselinou (245 mg, kvantitativní výtěžek), která je směsí 1:4 Δ^3 a Δ^2 isomerů. Surový produkt se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií [Lichrosorb RP-18, 4 $\times$ 300 mm, elucí 0,01M amoniumfosfátovým pufrům (pH 7,0) obsahujícím 10 % CH_3OH]. Frakce obsahující požadovaný produkt se spojí a odpaří na malý objem. Koncentrát se upraví na pH asi 2 přidáním 1M kyseliny chlorovodíkové a prolíje kolonou s HP-20 (2 $\times$ 15 centimetrů), aby se odstranily anorganické soli. Kolona se promyje vodou (1 000 ml) a eluuje se 30% methanolem. Eluát se odpaří a lyofilisuje a získá se 21 mg (10 %) sloučeniny uvedené v nadpisu (Ie) ve formě bezbarvého prášku. Teplota tání 160°C (rozkl.).

IČ: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}

3 400, 1 775, 1 610.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{fosfátový pufr, pH 7}}$ nm (ϵ)

237 (15 700),

257 (155 500).

NMR: δ^{D_2O} ppm

1,65 (6H, s),
 2,3 (4H, m),
 3,09 (3H, s),
 3,6 (4H, m),
 4,0 (2H, m),
 5,44 (1H, d, J = 4,8 Hz),
 5,94 (1H, d),
 7,15 (1H, s).

Příklad 8

Provede se obecný postup podle příkladu 7 s tou výjimkou, že

[Z]-2-(2-terc.butoxykarbonylprop-2-oxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)octová kyselina se nahradí za ekvimolární množství

[Z]-2-(terc.butoxykarbonyl-methoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-octové kyseliny,

[Z]-2-(1-terc.butoxykarbonylethoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-octové kyseliny,

[Z]-2-(2-terc.butoxykarbonylbut-2-oxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-octové kyseliny,

[Z]-2-(3-terc.butoxykarbonylpent-3-oxyimino)-1-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-octové kyseliny,

[Z]-2-(1-terc.butoxykarbonylcykloprop-1-oxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)octové kyseliny,

[Z]-2-(1-terc.butoxykarbonylcyklobut-1-oxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-4-

-yl)octové kyseliny a

[Z]-2-(1-terc.butoxykarbonylcyklopent-1-oxyimino)-2-(2-tritylaminothiazol-1-yl)octové kyseliny a získá se tak

7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(karboxymethoxyimino)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát,

7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(karboxyethoxyimino)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát,

7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(2-karboxybut-2-oxyimino)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát,

7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(3-karboxypent-3-oxyimino)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát,

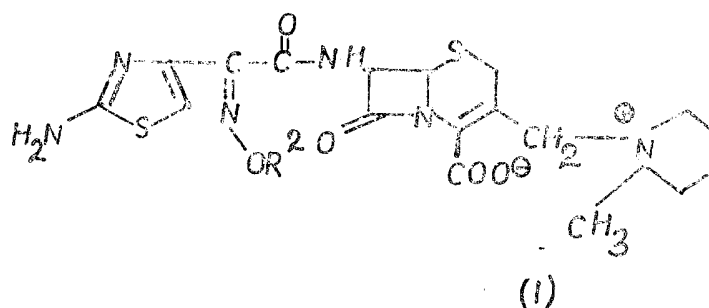
7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(1-karboxycykloprop-1-oxyimino)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát,

7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(1-karboxycyklobut-1-oxyimino)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát, a

7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(1-karboxycyklopent-1-oxyimino)acetamido]-3-[(1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylát.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy derivátů cefalosporinu obecného vzorce I

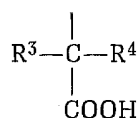


kde

R² je nerozvětvený nebo rozvětvený alkyl

obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, allyl, 2-butenyl nebo 3-butenyl nebo skupina

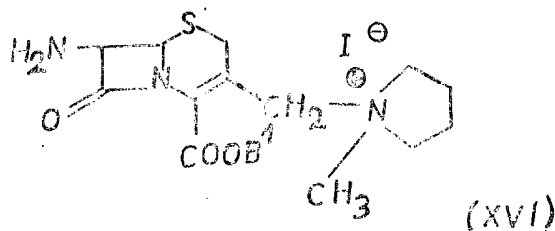
35



kde R^3 a R^4 jsou na sobě nezávisle atom vodíku, methyl nebo ethyl nebo R^3 a R^4 spolu

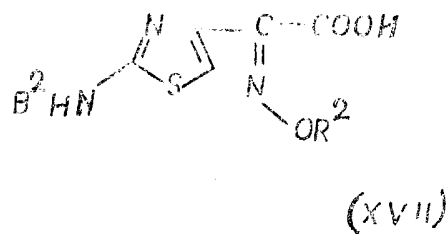
36

s atomem uhlíku, na který jsou vázány, mohou tvořit cykloalkyldenový kruh obsahující od 3 do 5 atomů uhlíku, nebo netoxických farmaceuticky vhodných solí, fyziologicky hydrolyzovatelných esterů nebo jejich solvátů, vyznačený tím, že se acyluje sloučenina obecného vzorce XVI



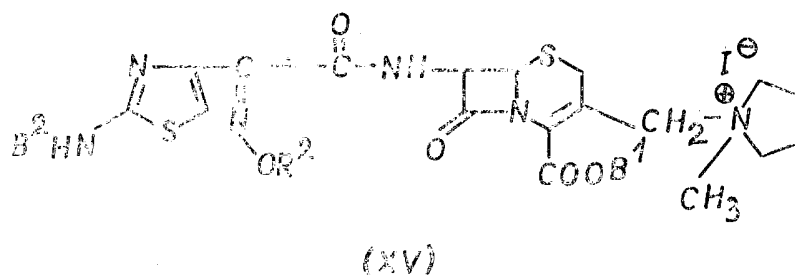
nebo její N-silylderivát, kde B^1 je atom vodíku nebo běžná skupina chránící karboxy-

lovou skupinu, acylačním derivátem kyseliny obecného vzorce XVII



kde B^2 je běžná skupina chránící aminoskupinu, R^2 má výše uvedený význam a případně přítomná karboxylová skupina v substi-

tuentu R^2 je chráněna, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XV



kde B^1 , B^2 a R^2 mají výše uvedené významy, načež se odstraní všechny chránící skupiny obvyklými způsoby, načež se sloučeniny vzorce I, popřípadě převedou na netoxické farmaceuticky vhodné soli, fyziologicky hydrolyzovatelné estery nebo solváty.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se spolu nechají reagovat odpovídající sloučeniny obecných vzorců XVI a XVII za vzniku 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(2-karboxyprop-2-oxymino)acetamido]-3-

-[[1-methyl-1-pyrrolidinium)methyl]-3-cefem-4-karboxylátu nebo jeho netoxické farmaceuticky vhodné soli, fyziologicky hydrolyzovatelného esteru nebo solvátu.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se spolu nechají reagovat odpovídající sloučeniny obecných vzorců XVI a XVII za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 je methyl, ethyl, isopropyl nebo allyl nebo jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí nebo solvátů.