



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

268 531

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 57/13

C 07 D 501/20

(21) PV 445-87.V

(22) Přihlášeno 04 10 84

(30) Právo přednosti 04 10 83 (186601) a

03 02 84 JP (18563)

(40) Zveřejněno 13 06 89

(45) Vydáno 30 10 90

(72) Autor vynálezu HAMASHIMA YOSHIO, KYOTO (JP)

(73) Majitel patentu SHIONOGI AND CO., LTD., OSAKA (JP)

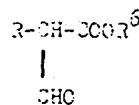
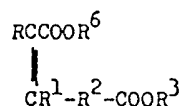
(54) Způsob výroby derivátů karboxyalkenové kyseliny

(57) Způsob výroby derivátů karboxyalkenové kyseliny obecného vzorce I, kde
R znamená fenyl nebo pěti- nebo šestičlennou monocyklickou heteroskupinu s až 2 atomy dusíku, kyslíku nebo síry, která je popřípadě v chráněné formě,
R¹ znamená vodík nebo halogen,
R² značí jednoduchou vazbu nebo alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku,
R³ a R⁶ znamenají vodík, atom alkalického kovu nebo esterotvornou skupinu,

s podmínkou, že když R znamená thioalkylen, R¹ je atom halogenu,
spočívá v tom, že formyloxalát obecného vzorce II
kde

R a R⁶ mají výše uvedený význam,

nebo jeho acetal podrobí Wittigově reakci a získaná sloučenina se potom popřípadě převede na jinou sloučeninu spadající do rozsahu sloučenin obecného vzorce I. Sloučeniny výrobitelné způsobem podle navrženého řešení jsou vhodné jako výchozí látky pro výrobu antibakteriálně účinných kyselin 7 beta-(karboxylakenoylamino)-3-cefem-4-karboxylových.



Tento vynález se týká způsobu výroby derivátů karboxyalkenové kyseliny obecného vzorce I

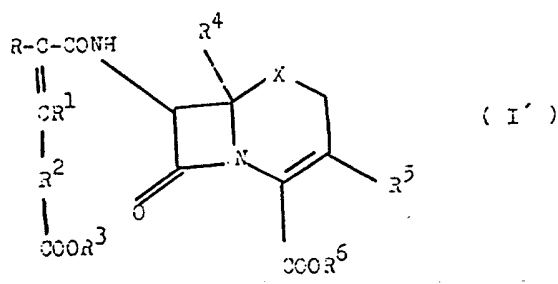


kde

- R znamená fenylovou skupinu nebo pětičlennou nebo šestičlennou monocyklickou heteroskupinu obsahující jeden nebo dva heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, síry a kyslíku, popřípadě chráněnou chránicí skupinou obvykle používanou v oblasti penicilinu nebo cefalosporinu,
- R¹ znamená atom vodíku nebo atom halogenu,
- R² představuje jednoduchou vazbu nebo alkýlenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- R³ a R⁶ znamenají atom vodíku, atom alkalického kovu, esterotvornou skupinu tvořící alkylester se 3 až 12 atomy uhlíku, aralkylester se 7 až 15 atomy uhlíku, alkoxyformyloxyalkylester se 3 až 8 atomy uhlíku nebo arylester se 6 až 12 atomy uhlíku, kterážto skupina je popřípadě substituována atomem halogenu a
- R³ popřípadě dále znamená esterotvornou skupinu tvořící alkenylester se 2 až 7 atomy uhlíku,

s podmínkou, že když R znamená thiaalkýlenovou skupinu, R¹ značí atom halogenu.

Sloučeniny vyrobitelné podle tohoto vynálezu jsou vhodné jako výchozí látky pro výrobu antibakteriálně účinných kyselin 7β-(karboxyalkenoylamino)-3-cefem-4-karboxylových obecného vzorce I'



kde

- R znamená arylovou nebo heterocyklickou skupinu,
- R¹ znamená atom vodíku nebo halogenu,
- R² znamená jednoduchou vazbu, alkýlen, oxaalkýlen nebo thiaalkýlen,
- R³ znamená atom vodíku nebo modifikovanou karboxylovou skupinu,
- R⁴ znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,
- R⁵ znamená atom vodíku nebo substituent v poloze 3 cefalosporinu,
- R⁶ znamená atom vodíku nebo modifikovanou karboxylovou skupinu a
- X znamená atom kyslíku, síry nebo sulfinylovou skupinu.

Nyní se vysvětlují různé významy substituentů ve sloučenině obecného vzorce I.

R je fenyl nebo heterocyklická skupina představovaná popřípadě substituovanou pětičlennou nebo šestičlennou monocyklickou kruhovou skupinou obsahující 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, dusíku nebo síry. Reprezentativními kruhy jsou pyrryl, furyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl a podobně. Tyto skupiny jsou popřípadě chráněny chránicími skupinami dobře známými v oblasti penicilinu a cefalosporinu. Tak mezi chránicími skupinami v chráněné aminoskupině jsou výhodné popřípadě substituované aralkylové skupiny se 7 až 20 atomy uhlíku, například benzyl, benzhydryl, trityl, methoxybenzyl, dimethoxybenzyl, nitrobenzyl, methylbenzyl, dimethylbenzyl, popřípadě substituované alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, například trichlorethyl, trichlorethyl, trifluormethyl, tetrahydropyranyl, substituovaná fenylthioskupina, substituovaná alkylidenová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, substituovaná aralkylidenová skupina se 7 až 14 atomy uhlíku, substituovaná cykloalkylidenová skupina s 5 až 8 atomy uhlíku, acylová skupina, například popřípadě substituovaná alkanoylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, například formyl, acetyl, chloracetyl, trifluoracetyl, popřípadě substituovaná nižší alkoxykarbonylová skupina se 2 až 12 atomy uhlíku, ve které alkylovou část tvoří methyl, ethyl, propyl, cyklopropylethyl, isopropyl, butyl, pentyl, hexyl, trichlorethyl, pyridylmethyl, cyklopentyl, cyklohexyl, chinolylmethyl nebo podobně, popřípadě substituovaná aralkoxykarbonylová skupina s 8 až 15 atomy uhlíku, ve které aralkylovou částí je benzyl, difenylmethyl, nitrobenzyl nebo podobně a dále succinyl, ftaloyl, jakož i trialkylsilyl, alkoxydialkylsilyl, trialkylstannyl a podobně.

R se s výhodou volí ze souboru zahrnujícího fenyl, furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, popřípadě chráněný aminoisoxazolyl, thiazolyl a popřípadě chráněný aminothiazolyl. Popřípadě chráněný aminothiazolyl je nejvýhodnější.

R¹ jako halogen je fluor nebo chlor, zvláště chlor. S výhodou R¹ představuje atom vodíku.

Alkylenová část v R² je nižší alkylenová skupina, s výhodou jde o alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, zvláště methylen.

R³ nebo R⁶ jako modifikovaná karboxyskupina je s výhodou skupina vytvářející ester nebo atom alkalického kovu.

Skupiny chránící karboxyskupinu jsou v oblasti penicilinu a cefalosporinu známé a mohou se zavádět a odstraňovat bez škodlivého účinku na jinou část molekuly. Reprezentantem jsou anorganické soli, například soli tvořené lithiem, sodíkem nebo draslíkem, alkylestery s 3 až 12 atomy uhlíku, například ethoxymethylester, methoxyethylester, propylester, isopropylester, ethoxyethylester, butylester, isobutylester, terc.-butylester, nebo hexylester, aralkylester se 7 až 15 atomy uhlíku, například benzylester, methylbenzylester, dimethylbenzylester, methoxybenzylester, ethoxybenzylester, nitrobenzylester, aminobenzyloster, fenethylester, difenylmethylester, tritylester, ftalidyloster, fenacyloster, di-terc.-butylhydroxybenzylester, arylester se 6 až 12 atomy uhlíku, například fenylester, tolylester, diisopropylfenylester, xylester, trichlorfenylester a indanylester.

Výhodné R³ a R⁶ jako skupiny chránící karboxyskupiny jsou vodík, sodík, draslík, terc.-butyl, fenyl, benzyl, halogenbenzyl, methylbenzyl nebo podobně.

Chránící skupina ve sloučeninách podle vynálezu a také její struktura nemají zvláštní význam, pokud skupina dobře slouží k ochraně a tak může být nahrazena široce různorodými ekvivalentními skupinami.

Mezi zvláště vhodné karboxyderiváty se zahrnují soli alkalických kovů a farmaceuticky přijatelné estery. Výhodné kovy jsou ty, které tvoří fyziologicky přijatelné ionty. Výhodné jsou lithium, sodík a draslík. Farmakologicky přijatelné estery zahrnu-

ji dobře známé alkylestery, substituované v poloze 1, 3 až 12 atomy uhlíku, například alkanoyloxyalkylestery, například acetoxymethylester, acetoxyethylester, propionyloxyethylester, pivaloyloxymethylester, pivaloyloxyester, tetrahydrofurylester, tetrahydropyranylester, alkoxyformyloxyalkylestery se 3 až 8 atomy uhlíku, například ethoxykarbonyloxyethylester, substituované aralkylestery se 7 až 15 atomy uhlíku, například fenacylester a/nebo ftalidylester, substituované arylestery se 6 až 12 atomy uhlíku, například fenylester, xylylester nebo indanylester a 2-alkenylestery, například allylester nebo 2-oxo-1,3-dioxolenylmethylester.

Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou takové, kde R je fenyl, thienyl, aminoisoxazolyl a animothiazolyl, přičemž aminoskupina může být chráněna benzyloxykarbonylem, methylbenzyloxykarbonylem, terc.-butoxykarbonylem, methoxyethoxymethylem, formylem, chloracetylem, benzylidem, dimethylaminomethylidenem nebo benzylidenem, dimethylaminomethylidenem nebo podobně, R^1 s výhodou znamená atom vodíku, R^2 s výhodou znamená rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, zvláště methylen. Příklady vhodných R^3 a R^6 jsou stejné nebo rozdílné skupiny zvolené ze souboru zahrnujícího atom vodíku, methylovou, ethylovou, terc.-butylovou, trichlorethylovou, benzylovou, methylbenzylovou, difenylmethylovou, tritylovou nebo podobnou skupinu.

Sloučeniny podle vynálezu se vyrábějí syntetickým postupem.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou nové látky, ke kterým se dá dospět Wittigovou reakcí.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v tom, že se formyloxylát obecného vzorce II



kde

R a R^6 mají výše uvedený význam,

nebo jeho acetal podrobí Wittigově reakci zpracováním s alkylidenfosforanem obecného vzorce III



kde

R^2 a R^3 mají výše uvedený význam a

Ar znamená arylovou skupinu,

v inertním rozpouštědle za teploty 50 až 120 °C a popřípadě se z vyrobené sloučeniny obecného vzorce I odstraní esterotvorná skupina za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 a/nebo R^6 znamenají atom vodíku a ostatní substituenty mají výše uvedený význam nebo se vzniklá sloučenina obecného vzorce I halogenuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 znamená atom halogenu a ostatní substituenty mají výše uvedený význam nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na svou alkalickou sůl.

Zahřívání na uvedenou teplotu trvá obvykle 10 minut až 10 hodin.

Příkladem typických rozpouštědel pro reakci jsou uhlovodíky, například pentan, hexan, oktan, benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, například dichlor-ethan, trichlorethan, dichlormethan, chloroform, chlorid uhlíčitý nebo chlorbenzen, ethery, například diethylether, methylisobutylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, ketony, například aceton, methylethylketon nebo cyklohexanon, estery, například ethyl-acetát, isobutylacetát nebo methylbenzoát, nitrované uhlovodíky, například nitromethan nebo nitrobenzen, nitrily, například acetonitril nebo benzonitril, amidy, například formamid, acetamid, dimethylromamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosfortriamid, sulfoxidy, například dimethylsulfoxid, karboxylové kyseliny, například kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, organická báze, například diethylamin, triethylamin, pyridin, pikolin, kolidin nebo chinolin, alkoholy, například methanol, ethanol, propanol, hexanol, oktanol nebo benzylalkohol, nebo voda a jiná průmyslová rozpouštědla a jejich směsi.

Produkty se mohou získat z reakční směsi odstraněním nečistot, například rozpouštědel, nezreagovaných výchozích materiálů nebo vedlejších produktů obvyklými metodami, například extrakcí, odpařováním, promýváním, zahušťováním, srážením, filtrací nebo sušením a izolací produktu obvyklým zpracováním, například adsorbci, eluováním, destilací, srážením, oddělováním nebo chromatografií, nebo kombinací těchto postupů.

Způsob podle vynálezu ilustrují, avšak nijak neomezuji připojené příklady praktického provedení.

V příkladech "díly" znamenají díly hmotnostní a "ekvivalent" znamená molární ekvivalent výchozího materiálu. Symboly "cis" a "trans" znamenají relativní polohu amidových a karbocylových substituentů připojených k dvojné vazbě bočního řetězce. Fyzikálně chemické konstanty produktů jsou shrnuty a IČ uvádí hodnoty v cm^{-1} , NMR analýzy vyjadřují hodnoty δ a J hodnoty ukazují konstanty udávané v Hz. V NMR analýzách směsí geometrických isomerů, signály štěpené na dva nebo více signálů ukazují na chemické posuny.

Obvykle se reakční směs, je-li zapotřebí, po přidání rozpouštědla, například vody, kyseliny nebo dichlormethanu, promývá, suší a odpařuje a produkt se oddělí. Veškeré odpařování se provádějí za sníženého tlaku.

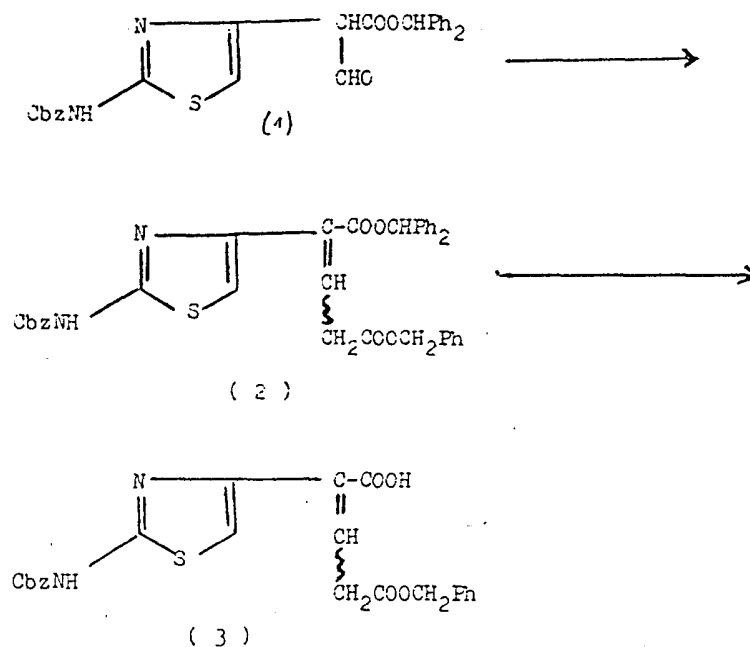
V textu a reakčních schématech mají zkratky tento význam:

AOM	acetoxymethyl
BH	difenylmethyl
Bu	butyl
Boc	terc.-butyloxykarbonyl
Bzl	benzyl
Cbz	benzyloxykarbonyl
kruh v heterokruhu	strukturního vzorce
	aromatický kruh
exo	dvojná vazba v poloze 3,4 polohového isomeru v acylovém bočním řetězci v poloze 7
Me	methyl
MEM	methoxyethoxymethyl
Ph	fenyl
PMB	p-methoxybenzyl
PNB	p-nitrobenzyl
POM	pivaloyloxymethyl.

Další významy zkratk jsou zřejmé z příkladů.

Příklad 1

Způsob výroby kyseliny 2-(2-benzyloxykarbonylaminothiazol-4-yl)-4-benzyloxykarbonyl-2-butanové (3)



1. Roztok 1,94 g formylacetátu (1) a 1,3 ekvivalentu benzyloxykarbonylmethylidentri-fenylfosforanu v 8 dílech dioxanu nebo toluenu se míchá 1 nebo 6 hodin za teploty 80 nebo 120 °C (obě teploty). Po ochlazení se směs odpaří a odparek se čistí chromatograficky na silikagelu za použití systému benzen-ethylacetát v poměru 19 : 1. Dostane se propendikarboxylát (2) o hmotnosti 2,13 g. Výtěžek činí 87 %. Tuto látku tvoří směs 39 % cis-isomeru a 61 % geometrického isomeru trans, které se mohou oddělit opakovanou chromatografií.

IČ (CHCl₃) ν : 3410, 1730 cm⁻¹ (trans),
IČ (CHCl₃) ν : 3400, 1730 cm⁻¹ (cis).

2. K roztoku 1,16 g produktu (2) v 10 dílech dichlormethanu se přidají 2 díly anisolu a 2 díly kyseliny trifluoroctové. Po dvouhodinovém míchání se reakční směs odpaří a odparek se promyje směsí etheru a hexanu k odstranění matečných louhů. Ve výtěžku 89 % se dostane 0,76 g monobenzylolester dikarboxylové kyseliny (3). Takto získaná směs geometrických isomerů cis a trans v poměru 1 : 3 se může dělit chromatograficky na silikagelu za použití systému benzen-ethylát v poměru 1 : 1.

NMR (CDCl₃-CDOD) δ : 3,51 (d, J = 7 Hz, 2 H), 5,13 (s, 2H),
5,26 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,0 - 7,5 (m, 11H)
(trans)

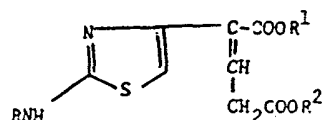
NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ : 3,73 (d, J = 7 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H),
7,10 (s, 1H), 7,0 - 7,5 (m, 11H) (cis).

Podobným způsobem, jako je popsán v tomto příkladu se vyrobí diestery kyseliny butenové uvedené v tabulce 1 z odpovídajícího formylacetátu za použití stejných poměrů

reakčních složek a rozpouštědel, při stejné teplotě a za stejnou reakční dobu. Je-li zapotřebí, získaný ester se zcela nebo částečně doesterifikuje za použití obvyklého reakčního prostředku, například hydroxidu sodného pro alkylestery a Lewisovy kyseliny, jako například halogenidu hlinitého, titaničitého nebo cínčitého, pro terc.-alkylestery. Tak se získají volné kyseliny.

Tabulka 1

Kyseliny s bočním řetězcem a jejich deriváty obecného vzorce



Čís. R	R ¹	R ²	IČ (nujol) γ : cm^{-1}	NMR δ : ppm	
1	Boc (cis)	H	H	3120, 1700, 1675 t.t. 153 až 154 °C (rozklad)	1,50 (s, 9H), 3,45 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,00 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,13 (s, 1H) /CD ₃ SOCD ₃ /
2	Boc (trans)	H	H	3150, 1700, 1630, 1600, t.t. 165 až 167 °C (rozklad)	1,49 (s, 9H), 3,41 (d, J=7,5 Hz, 2H), 6,89 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H) /CD ₃ SOCD ₃ /
3	Chz	H	H	3200, 1738, 1715 1690, t.t. 169 až 172 °C (rozklad)	3,44, 3,50, (2xd, J=8 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,07, 7,35 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,38 (široký, 5H) /CDCl ₃ -CD ₃ OD/
4	HCO	H	H	3400, 1718, 1690, 1630, 1550 t.t. 168 °C (rozklad)	3,45, 3,63 (2xd, J=7,5 Hz, 2H), 7,14, 7,32 (2xt, J=7,5 Hz, 1H), 7,23, 7,25 (2xs, 1H), 8,51 (s, 1H) /CDCl ₃ -CD ₃ OD/
5	ClCH ₂ CO	H	H	3100, 1720, 1685, 1620, t.t. 153 až 155 °C (rozklad)	3,45 (d, J=8 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,97, 7,05 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,23, 7,27 (2xs, 1H) /CD ₃ SOCD ₃ /
6	Boc	H	Bzl	3160, 1740, 1724 1700, 1678, 1255 1168	3,95 (d, J=7,5 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,26 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,30 (široký, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,75 (s, 5H), 11,86 (široký, 1H), /CD ₃ SOCD ₃ /
7	HCO (2 cis : 1 trans)	H	terc.- -Bu	3150, 3100, 1720, 1690, 1635 t.t. 185 až 188 °C	1,40 (s, 9H), 3,43 (d, J=7 Hz, 2H), 6,89, 7,00 (2xt, J=7 Hz, 1H), 7,20, 7,26 (2xs, 1H), 8,84 (s, 1H) /CD ₃ SOCD ₃ /
8	HCO	H	Bzl	1735, 1680, 1620, t.t. 153 až 155 °C (rozklad)	3,69 (d, J=7 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,17 (t, J=7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,32 (s, 5H), 8,46 (s, 1H) /CD ₃ SOCD ₃ /
9	ClCH ₂ CO	H	Me	nestanoveno	3,39 (d, J=7,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,23 (t, J=7,5 Hz, 1H), 9,37 (široký, 2H) /CDCl ₃ /
10	ClCH ₂ CO	H	Bzl	1726, 1685, 1160 t.t. 155 °C (rozklad)	3,95, 4,01 (2xd, J=7,5 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,45, 5,47 (2xs, 2H), 7,28, 7,40 (2xt, J=7,5 Hz, 1H), 7,58, 7,65 (2xs, 1H), 7,70 (s, 5H), 12,9 (široký, 1H) /CD ₃ SOCD ₃ /

Tabulka 1 - pokračování

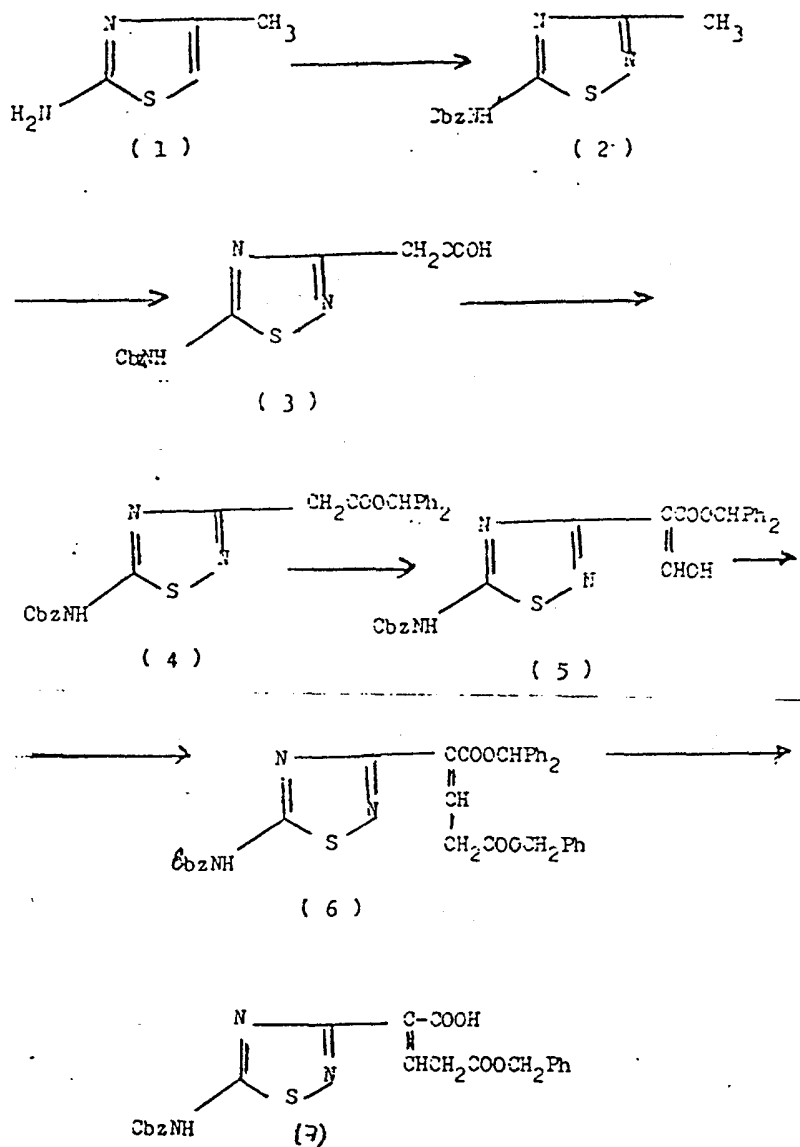
Čís. R	R ¹	R ²	IČ (nujol) ν : cm ⁻¹	NMR δ : ppm
11 Chz	H	Me	3400 až 2300, 1740, 1550	3,58 až 3,73 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,03 až 7,46 (m, 7H), /CD ₃ SOCD ₃ /
12 Chz	H	terc.- -Bu	3160 až 2200, 1720, 1680, 1635, t.t. 169 až 171 °C	1,42 (s, 9H), 3,53 (d, J=7 Hz, 2H), 5,29 (s, 1H), 7,27 (t, J=7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 až 7,50 (m, 5H) /CD ₃ COCOD ₃ /
13 Chz (cis)	H	terc.- nestanoveno -Bu		1,44 (s, 9H), 3,53 (d, J=7 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,13 (t, J=7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,30 až 7,47 (m, 5H) /CDCl ₃ /
14 Chz (2 cis: 1 trans)	H	Me- Bzl	3150 až 2050, 1720, 1670, 1620, 1570, t.t. 160 až 163 °C	2,33 (s, 3H), 2,53, 2,70 (2xd, J=8 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,99 až 7,40 (m, 10H) /CDCl ₃ CD ₃ CO/
15 Chz (2 cis: 3 trans)	H	Bzl	1725, 1675, 1620, 1575, t.t. 164 až 166 °C	3,51, 3,73 (2xd, J=7 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,06, 7,10 (2xs, 1H), 7,0 až 7,5 (m, 11H) /CDCl ₃ -CD ₃ OD/
16 H (HCl-sůl)	Me	H	3330 až 2450, 1720 1680, 1630	3,39 (d, J=7 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 7,25 (t, J=7 Hz, 1H) /CD ₃ SOCOD ₃ /
17 Chz	H	PMB	1720, 1575, 1515, t.t. 145 až 148 °C	3,90 (d, J=8 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,85 až 7,60 (m, 10 H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD/
18 H (HCl-sůl)	Me	Me	3200, 1720, 1625 1605 /CHCH ₃ /	3,44 (d, J=7 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,85, 3,88 (2xs, 3H), 6,70, 6,75 (2xs, 1H), 6,97, 7,43 (2xt, J=7 Hz, 1H) /CDCl ₃ -CD ₃ OD/
19 Boc (trans)	Me	Me	3415, 1720, 1541, 1155 /CHCl ₃ /	1,52 (s, 9H), 3,54 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,64, (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,18 (t, J=6,5 Hz, 1H), 9,12 (široký, 1H) /CDCl ₃ /
20 Boc (cis)	Me	Me	3410, 1720, 1541, 1150 /CHCl ₃ /	1,51 (s, 9H), 3,54 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 8,83 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,08 (t, J=6,5 Hz, 1H), 9,12 (široký, 1H) /CDCl ₃ /
21 Chz	Me	Me	3390, 1720, 1540 /CHCl ₃ /	3,41, 3,48 (2xd, J=8 Hz, 2H), 3,65, 3,73, 3,69 3,83 (4xs, 6H), 5,24 (s, 2H), 7,00 až 7,37 (m, 7H) /CDCl ₃ /
22 Chz	Et	Et	3395, 1720 /CDCl ₃ /	1,19, 1,20, 1,22, 1,30 (4xt, J=8 Hz, 6H), 3,34, 3,42 (2xd, J=8 Hz, 2H), 4,08, 4,12, 4,15, 4,24 (4xq, J=8 Hz, 4H), 5,21, 5,22, 5,24 (3xs, 2H), 7,03, 7,13 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,31 (s, 3H), 10,15 (široký, 1H) /CDCl ₃ /

Tabulka 1 - pokračování

Čís. R	R ¹	R ²	IČ (nujol) ν : cm^{-1}	NMR δ : ppm
23	Chz	Bzl	3400, 1725 /CHCl ₃ /	3,31, 3,42 (2xd, J=7 Hz, 2H), 5,01, 5,03, 5,11 5,17 (4xs, 6H), 6,96 až 7,30 (m, 17H), 10,19 (široký, 1H) /CDCl ₃ /
24	Chz	PMB	Bzl nestanoveno	3,40 (d, J=7 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,8 až 7,4 (m, 16H) /CDCl ₃ /
25	Chz	BH	Bzl 3490, 1725 /CDCl ₃ /	3,34, 3,40 (2xd, J=7 Hz, 2H), 5,02, 5,05, 5,09, 5,17 (4xs, 4H), 6,8 až 7,4 (m, 23H), 9,90 (široký, 1H) /CDCl ₃ /
26	HCO (trans)	Me	Me 3380, 3140, 1722, 1705, 1695 /CHCl ₃ / t.t. 100 °C	3,46 (d, J=7,5 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,24 (t, J=7,5 Hz, 1H) 8,49 (s, 1H) /CDCl ₃ /
27	HCO (cis)	Me	Me 3390, 3150, 1715, 1700, 1535 /CHCl ₃ /	3,56 (d, J=7,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,84, (s, 3H), 7,02 (t, J=7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 8,55 (s, 1H) /CDCl ₃ /
28	HCO (cis)	Me terc. -Bu	- 3380, 1710, 1540 /CHCl ₃ / t.t. 101 až 104 °C	1,47 (s, 9H), 3,50 (d, J=7 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,07 (t, J=7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 8,60 (s, 1H) /CDCl ₃ /
29	HCO (trans)	Me terc. -Bu	- nestanoveno	1,44 (s, 9H), 3,27 (d, J=7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,31 (t, J=7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), /CDCl ₃ /
30	ClCH ₂ CO	Me	Me nestanoveno	3,50 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,24 (t, J=6,5 Hz, 1H) /CDCl ₃ /
31	ClCH ₂ CO (cis)	Me	Me 3470, 1725, 1715, 1680, 1535 /CHCl ₃ /	3,60 (d, J=7 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,18 (t, J=7 Hz, 1H) /CDCl ₃ /
32	Ph ₃ C (3 cis: 2 trans)	Me	Me 3380, 1720, 1703, 1500, 1480, 1425 /CHCl ₃ /	3,43 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,26, 3,64 (2xs, 3H), 3,70, 3,75 (2xs, 3H), 6,44, 6,63 (2xs, 1H), 6,54, 6,70 (2xs, 1H), 7,01 (t, J=6,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 15H) /CDCl ₃ /

Příklad 2

Způsob výroby kyseliny 2-(5-benzyloxykarbonylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-benzyloxykarbonyl-2-butenové (7)



- 6 g aminu (1) se amiduje 1,2 ekvivalentu benzylochloforminátu se 120 ml dichlor-methanu obsahujícího 2,5 ekvivalentů pyridinu za teploty 0 °C po dobu 2 hodiny. Získá se 11,2 g karbamátu (2) o teplotě tání 157 až 158 °C. Výtěžek činí 94,6 %.
- K roztoku 25,2 ml diisobutylaminu ve 125 ml tetrahydrofuranu ochlazeném na teplotu -30 až -50 °C se přidá 112,3 ml 1,6N hexanového roztoku n-butyllithia během 21 minut. Poté se míchá 1 hodinu 20 minut za teploty 0 °C a poté se smíchá s 11,2 g roztoku karbamátu (2) ve 150 ml tetrahydrofuranu za teploty -68 až -64 °C během 1 hodiny a 20 minut. Potom se míchá za stejné teploty další 3 hodiny. Reakce se prudce přeručí přidáním 200 g suchého ledu a postupně ohřeje až na teplotu -5 °C. Reakční směs se zředí 150 ml vody, promyje ethylacetátem, okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a extrahuje dichlormethanem. Extraktový roztok se promyje vodou, suší, odpaří a zředí etherem. Dostane se 6,33 g derivátu kyseliny octové (3) o teplotě tání 172 až 173 °C.

3. K roztoku 7 g derivátu kyseliny octové (3) ve 200 ml methanolu se přidává za teploty místnosti difenyldiazomethan, dokud se dá zjistit derivát kyseliny octové. (3) Směs se odpaří, aby se získal ester (4) o teplotě tání 144 až 146 °C.
4. K roztoku 4,1 g esteru (4) a 3,03 g difenylmethylformiátu ve 41 ml tetrahydrofuranu ochlazeném na teplotu 0 °C se přidá 1,1 g 60% hydridu sodného. Poté se provádí míchání po dobu 2 hodin 20 minut za teploty 60 °C, směs se zředí vodou, okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, suší odpaří. Získá se 2,76 g aldehydu (5) ve výtěžku 63,5 %.

IČ (CHCl_3) ν : 3140, 1720, 1610, 1540, 1280, 1080 cm^{-1} .

5. Roztok 781 mg aldehydu (5) a 985 mg benzyloxykarbonylmethylidenfosforenu v 17 ml dioxanu se vaří pod zpětným chladičem 3 hodiny. Směs se odpaří a získá se 631 mg akrylátu (6). Výtěžek činí 63,5 %; produkt je tvořen směsí cis- a trans isomeru v poměru 4 : 6.

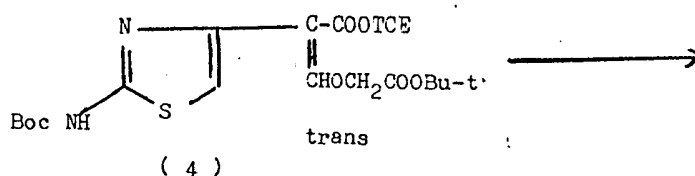
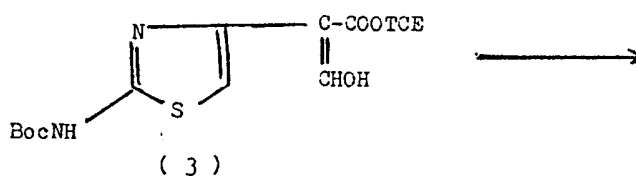
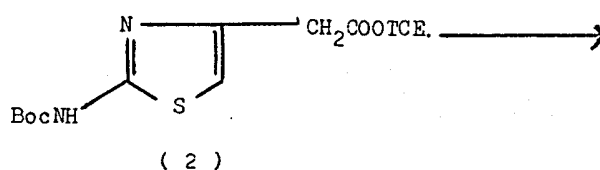
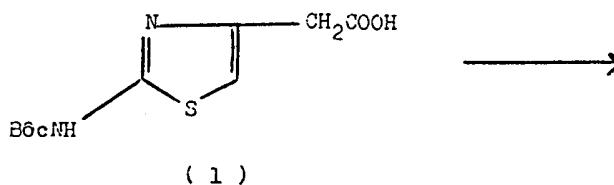
IČ (CHCl_3) ν : 3150, 1730, 1545, 1280 cm^{-1} .

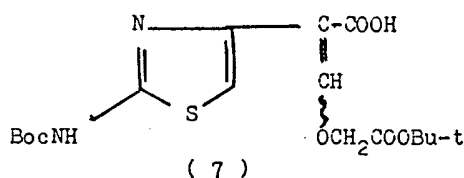
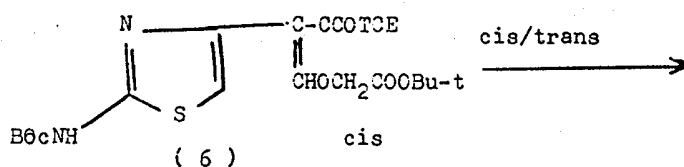
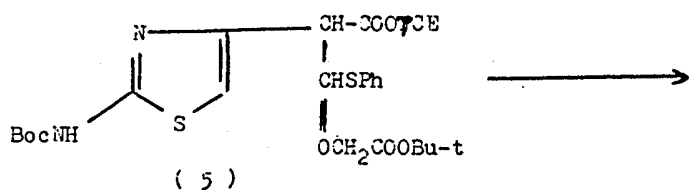
6. K roztoku 309 mg akrylátu (6) ve 4,5 ml dichlormethanu se přidá 0,3 ml anisolu a 0,6 ml kyseliny trifluoroctové. Po jednohodinovém míchání za teploty místnosti se směs zředí hexanem, aby se dostal poloester (7) o hmotnosti 171 mg. Výtěžek činí 75,7 %. Produkt tvoří směs isomeru cis a trans v poměru 1 : 6,45.

IČ (CHCl_3) ν : 1730, 1621, 1540, 1280 cm^{-1} .

Příklad 3

Způsob výroby kyselin 2-(2-terc.-butoxykarbonylaminothiazol-4-yl)-3-terc.-butoxykarbonylmethoxy-2-propenové (7)





1. K suspenzi 11 g kyseliny octové (1) ve 120 ml dichlormethanu se přidá 90 ml triethylaminu. Směs se ochladí na teplotu -78°C , smíchá s 4,87 ml 2,2,2-trichlorethyl/chlorformiátu/ s 43 mg N,N-dimethylaminopyridinu, míchá 10 minut za teploty 0°C a 2 hodiny za teploty místnosti, zředí ethylacetátem, promyje vodou, suší a odpaří. Odparek se čistí na 10% vodném silikagelu chromatograficky za eluování směsí benzenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1. Ve výtěžku 66 % se získá 9,10 g trichlorethylesteru (2).

IČ (CHCl_3) ν : 3400, 1760, 1720, 1150 cm^{-1} .

2. K suspenzi 2,88 g hydridu sodného v 80 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok 9,10 g trichlorethylesteru (2) a 6,21 g 2,2,2-trichlorethyl-formiátu ve 34 ml tetrahydrofuranu. Po dvouhodinovém míchání za teploty místnosti se směs zředí ethylacetátem, okyselí 5,3 ml kyseliny octové, promyje vodou, suší a odpaří. Odparek se krystaluje z petroletheru a dostane se 4,49 g formylesteru (3). Výtěžek produktu je 46 %.

IČ (CHCl_3) ν : 3420, 1735, 1620 cm^{-1} .

3. K ledem chlazenému roztoku 4,49 g formylesteru (3) ve 40 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 426 mg 60% hydridu sodného. Směs se míchá dokud neustane vývoj plynu a poté se smíchá s 3,15 g terc.-butylbromacetátu, udržuje za teploty místnosti přes noc, zředí ethylacetátem, promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší, odpaří

a čistí chromatograficky na silikagelu při eluování směsí benzenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 až 2 : 1.

Ve výtěžku 53 % se dostane 3,03 g diesteru (4).

IČ (CHCl_3) $\bar{\nu}$: 3400, 1723, 1630, 1150, 1120 cm^{-1} .

4. K roztoku 3,03 g diesteru (4) ve 30 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,70 ml benzenothio-
lu a 0,79 ml triethylaminu. Směs se míchá za teploty místnosti 3,5 hodiny, odpaří
a čistí na silikagelu chromatografií za použití elučního systému benzen-ethylacetát
v poměru 9 : 1 až 8 : 2. Ve výtěžku 92 % se získá 3,36 g fenyiltrihropionátu (5).

Získaný produkt je směsí dvou geometrických isomerů v poměru 7 : 3.

IČ (CHCl_3) $\bar{\nu}$: 3400, 1750, 1725, 1150, 1120 cm^{-1} .

5. K roztoku 3,15 g fenyiltrihropionátu (5) ve 35 ml dichlormethanu ochlazenému na tep-
lotu -40°C se přidá 1,07 g 80% kyseliny m-chlorperoxybenzoové. Směs se míchá za
teploty -40°C 10 minut a za teploty místnosti opět 10 minut, zředí se ethylacetátem
míchá s 2% vodným roztokem hydrogensířičitanu sodného a míchá za teploty místnosti
5 minut. Organická vrstva se odebere, promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu
sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší, odpaří a rozpustí ve
150 ml benzenu a refluxuje 15 minut. Potom se směs promyje 5% vodným roztokem hydro-
genuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší, odpaří
a čistí na silikagelu chromatograficky při eluování směsí benzenu a ethylacetátu
v poměru 9 : 1 až 1 : 1. Ve výtěžku 45 % se získá diester (6) o hmotnosti 1,13 g.

IČ (CHCl_3) $\bar{\nu}$: 3420, 1730, 1620, 1540, 1153, 1140 cm^{-1} .

6. K roztoku 0,80 g diesteru (6) v 8 ml kyseliny octové se přidá 2,0 g zinkového pra-
chu. Po jednohodinovém míchání za teploty místnosti se reakční směs zředí dichlor-
methanem, smíchá s 2N kyselinou chlorovodíkovou, míchá 10 minut za teploty místnos-
ti, filtruje k odstranění pevného podílu a organická vrstva se odebere. Tato vrstva
se promyje vodou, suší a odpaří. Získá se tak 605 mg cis-iso-meru monoesteru (7).
Výtěžek je 100 %.

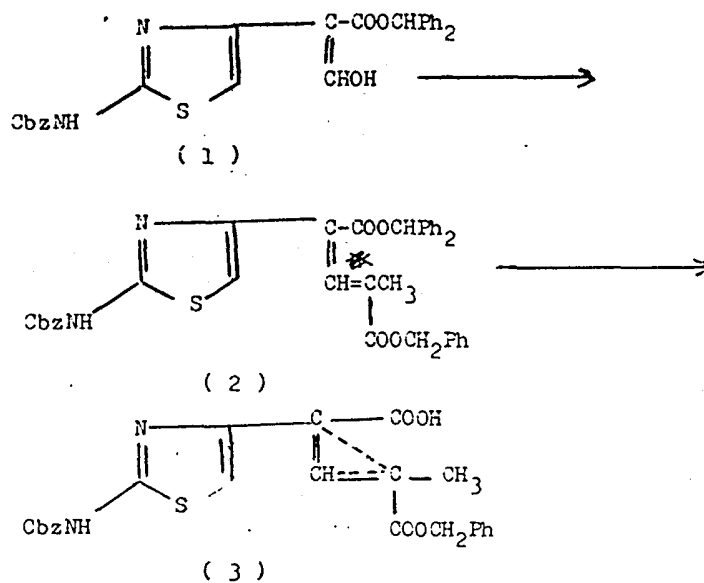
IČ (CHCl_3) $\bar{\nu}$: 3400, 3550 - 2500, 1725, 1620, 1150 cm^{-1} .

trans-Isomer se získá z matečných louhů. Ve 30% výtěžku se dostane 750 mg
E-isomeru monoesteru (7).

IČ (KBr) $\bar{\nu}$: 3420, 1742, 1710, 1610, 1130 cm^{-1} .

příklad 4

Způsob výroby kyseliny 2-(2-benzyloxykarbonylaminothiazol-4-yl)-4-benzyloxykarbo-
nylpentanové (3)



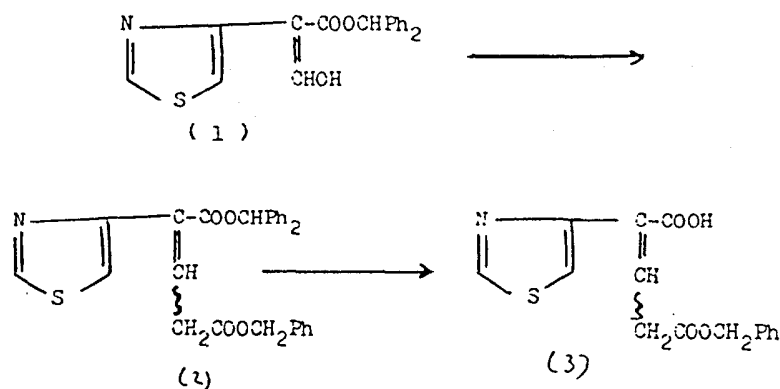
1. Roztok 1,45 g hydroxymethylenu (1) a 2,5 g benzyloxykarbonylethylidentrifenyfosforanu ve 20 ml toluenu se míchá za teploty 80 °C po dobu 19 hodin a za teploty 110 °C po dobu 4 hodin a potom se odpaří. Odparek se čistí chromatograficky na silikagelu za použití systému benzen ethylacetát v poměru 2 : 1. Ve výtěžku 43 % se získá 0,808 g diesteru (2), který obsahuje sloučeniny $\Delta^{2(3)}$ a $\Delta^{3(4)}$ v poměru 1 : 1.

NMR (CDCl₃) δ : 1,15 (d, J=7 Hz, 1,5H), 1,71 (s, 1,5H),
4,90 (d, J=9 Hz, 0,5 H) ppm.

2. K roztoku diester (2) ve 20 ml dichlormethanu se přidá 3 ml anisolu a 3 ml kyseliny trifluoroctové. Po tříhodinovém míchání za teploty místnosti se směs odpaří a trituruje směsí hexanu a etheru, čímž se ve výtěžku 85 % získá 508 mg monoesteru (3), který obsahuje sloučeniny $\Delta^{2(3)}$ a $\Delta^{3(4)}$ v poměru 1 : 1.

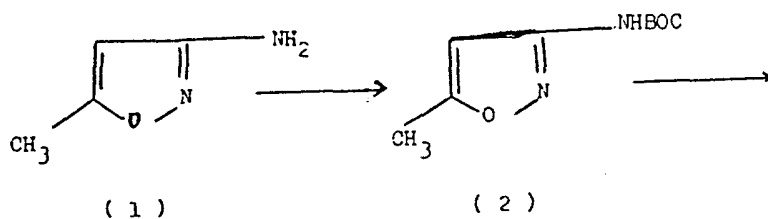
IČ (CHCl₃) ν : 3400, 1725 cm⁻¹.

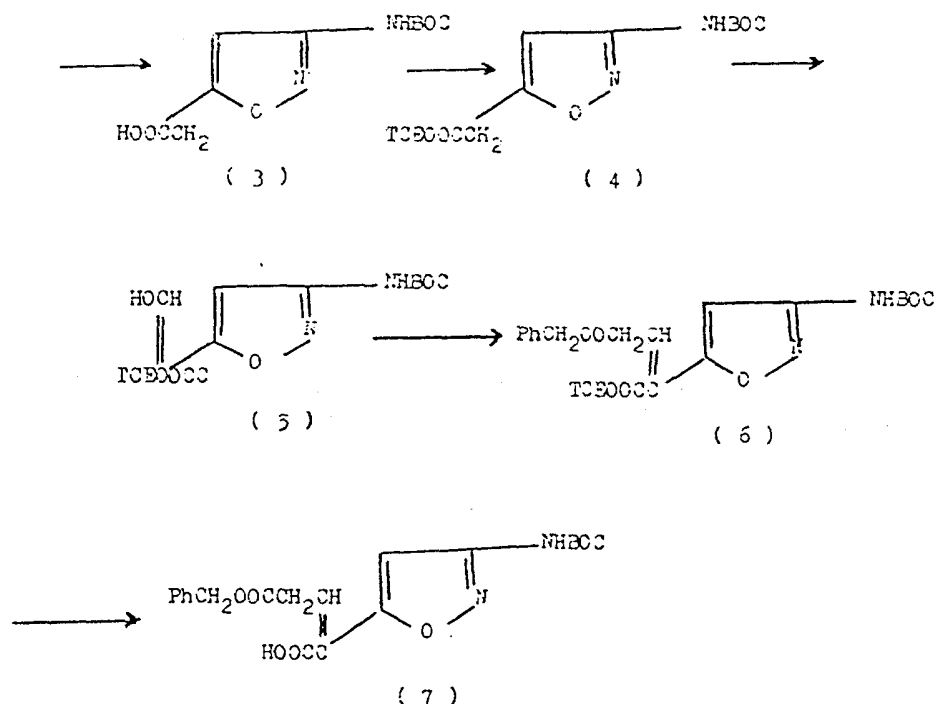
Způsob výroby kyseliny 2-(thiazol-4-yl)-4-benzyloxykarbonyl-2-butenové (3)


$$\text{IC (CHCl}_3\text{)} \quad \nu : 1720 \text{ cm}^{-1}.$$

NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ : 3.53, 3.76 (d, J=8 Hz, 2H), 5.13, 5.15 (2 x s, 2H), 7.23, 7.38 (2xt, J=8 Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 5.57, 7.61 (d, J=2 Hz, 1H) ppm.

Způsob výroby kyseliny 2-(3-terc.-butoxykarbonylamino-5-isoxazolyl)-4-benzyl oxy-
karbonyl-2-butenové (7)





1. Roztok 56 g 3-amino-5-methylisoxazolu (1) v díterc.-butylpyrokarbonátu se míchá za teploty 105 až 110 °C po dobu 17 hodin. Směs se odpaří etherem a vodou. Organická vrstva se oddělí, promyje postupně vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší a odpaří. Odparek se promyje petrol-etherem a dostane se 75 g terc.-butylkarbonylamínu (2) o teplotě tání 108 až 109 °C.
2. K roztoku 23,4 ml diisopropylaminu v 90 ml tetrahydrofuranu ochlazeném na teplotu -20 °C a udržovanému pod dusíkovou atmosférou se přidá 125 ml 1,6 N hexanového roztoku n-buthyllithia. Po patnáctiminutovém míchání se směs ochladí na teplotu -78 °C a během 2 minut smíchá s 8,3 g roztoku terc.-butoxykarbonylamínu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Vše se míchá 1 hodinu a poté přidá 20 g suchého ledu a roztok se odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě, promyje etherem, okyslí kyselinou chlorovodíkovou za chlazení ledem a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, suší a odpaří. Odparek se promyje etherem a dostane se 4,35 g derivátu kyseliny octové (3) o teplotě tání 173 až 174 °C (za rozkladu).
3. K roztoku derivátu kyseliny octové (3) ve 200 ml dichlormethanu se přidá 8,63 ml triethylaminu za teploty 0 °C. Roztok se ochladí na teplotu -78 °C a smíchá s 13,1 g trichlorethyl/chloroformiátu/ a 0,76 g 4-dimethylaminopyridinu a míchá 15 minut. Směs se ohřeje na teplotu místnosti, ponechá přes noc, odpaří, zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu při eluování směsí benzenem a ethylacetátem v poměru 3 : 1. Získá se 19 g trichlorethylesteru (4) o teplotě tání 146 až 147 °C.
4. K suspenzi 6,72 g 60% hydridu sodného ve 220 ml tetrahydrofuranu se za teploty -30 až -10 °C přidá roztok trichlorethylesteru (4) a 14,4 ml trichlorethyl/formiátu/ ve 100 ml tetrahydrofuranu během 40 minut. Vše se 1,5 hodiny míchá a směs se

vylije na ledově chladnou kyselinu chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, suší, odpaří, promyje petroletherem a dostane se 17,45 g hydroxymethylidenové sloučeniny (5) o teplotě tání vyšší než 210 °C.

5. Roztok 8,06 g hydroxymethylidenové sloučeniny (5) a 11,1 g benzyloxykarbonylmethylidentrifenyfosforanu ve 350 ml dioxanu se míchá za teploty 55 °C po dobu 9 hodin. Směs se odpaří, rozpustí ve vodě a ethylacetátu, promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší, odpaří a čistí chromatograficky na silikagelu při eluování směsí benzenu a ethylacetátu v poměru 1 : 0 až 15 : 1. Získá se 6,35 g diesteru (6).

IČ (CHCl_3) $\bar{\nu}$: 3410, 2950, 1735, 1607, 1585 cm^{-1} .

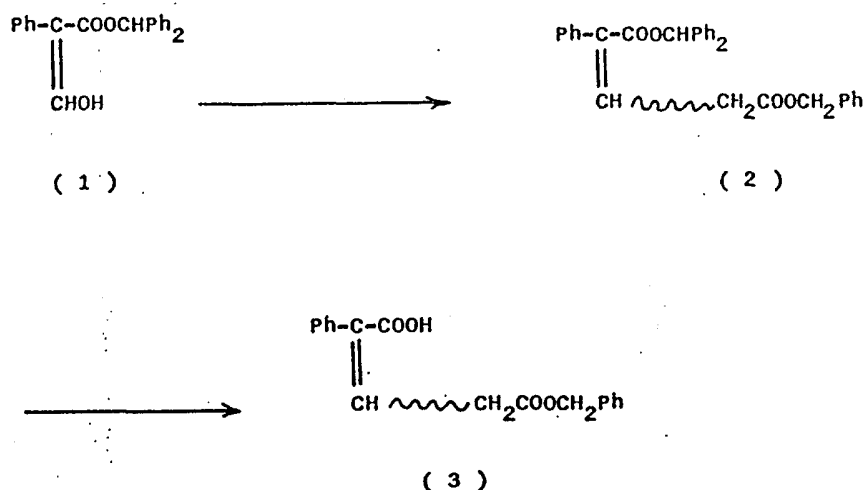
6. K roztoku 1,85 g diesteru (6) ve 20 ml dichlormethanu se přidá 5 g zinkového prachu a 20 ml kyseliny octové za teploty 0 °C. Po čtyřicetiminutovém míchání se směs vylije do dichlormethanu a zředěné kyseliny chlorovodíkové, filtruje k odstranění pevného podílu a extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší, odpaří a čistí se na silikagelu chromatograficky při eluování směsí benzenu a ethylacetátu v poměru 3 : 1. Získá se 0,25 g monokarboxylové kyseliny (7).

IČ (KBr) $\bar{\nu}$: 3400, 3250, 2960, 1736, 1618 cm^{-1} .

Produkt (6) a (7), i když to není jisté, jsou pravděpodobně trans-isomery.

Příklad 7

Způsob výroby kyseliny 2-fenyl-4-benzyloxykarbonyl-2-butenové (3)



1. K roztoku 1,94 g difenylmethylesteru kyseliny 2-formylfenyloctové ve 20 ml dioxanu se za teploty místnosti přidá 3,16 g benzyloxykarbonylmethylidentrifenyfosforanu. Po padesátiminutovém míchání za teploty 60 až 65 °C se směs odpaří a čistí na silikagelu chromatograficky při eluování dichlormethanem. Ve výtěžku 61 % se dostane 1,81 g diesteru (2).

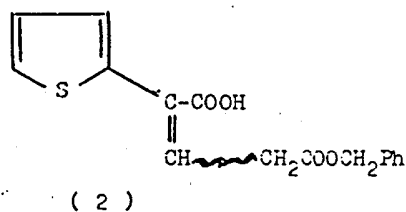
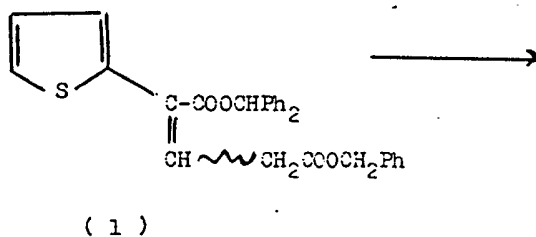
NMR (CDCl_3) δ : 3,18, 3,58 (2xd, $J=8$ Hz, 2H), 5,12, 5,24 (2xs, 2H), 6,93 (s, 1H) ppm.

2. k roztoku 1,79 g diesteru (2) ve 40 ml dichlormethanu se přidá 4 ml anisolu a 4 ml kyseliny trifluoroctové za teploty 0°C . Vše se 2,5 hodiny míchá a směs se odpaří a trituruje hexanem. Ve výtěžku 73 % se dostane 0,84 g monoesteru (3). Tento produkt je tvořen směsí geometrických isomerů cis a trans v poměru 17 : 83.

IČ (CHCl_3) ν : 1730, 1690 cm^{-1} .

Příklad 8

Způsob výroby kyseliny 2-(2-thienyl)-4-benzyloxykarbonyl-2-butenové (2)



3,3 g diesteru (1) vyrobeného stejným způsobem jako v příkladu 7 se rozpustí v 60 ml dichlormethanu a smíchá se 7 ml anisolu a 7 ml kyseliny trifluoroctové za teploty místnosti. Vše se míchá 2,5 hodiny, odpaří a trituruje hexanem. Výsledná pevná látka se čistí za použití směsi hexan - ether. Ve výtěžku 56 % se dostane 1,19 g monoesteru (2).

Diester (1): IČ (CHCl_3) ν : 1730 přelhyb, 1722, 1165 cm^{-1} .

Monoester (2): IČ (CHCl_3) ν : 1730, 1695 cm^{-1} .

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů karboxyalkenové kyseliny obecného vzorce I



kde

R znamená fenylovou skupinu nebo pětičlennou nebo šestičlennou monocyklickou heteroskupinu obsahující jeden nebo dva heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, síry a kyslíku, popřípadě chráněnou chránicí skupinu obvykle používanou v oblasti penicilinu nebo cefalosporinu,

R¹ znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R² znamená jednoduchou vazbu nebo alkýlenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R³ a R⁶ znamenají atom vodíku, atom alkalického kovu, esterovou skupinu tvořící alkylester se 3 až 12 atomy uhlíku, aralkylester se 7 až 15 atomy uhlíku, alkoxyformyloxyalkylester se 3 až 8 atomy uhlíku nebo aryylester se 6 až 12 atomy uhlíku, kterážto skupina je popřípadě substituována atomem halogenu a

R³ popřípadě dále znamená esterotvornou skupinu tvořící alkenylester se 2 až 7 atomy uhlíku,

s podmínkou, že když R znamená thiaalkýlenovou skupinu, R¹ značí atom halogenu,

vyznačující se tím, že se formyloxalát obecného vzorce II



kde

R a R⁶ mají výše uvedený význam,

nebo jeho acetal podrobí Wittigově reakci zpracováním s alkylidenfosforanem obecného vzorce III



kde

R^2 a R^3 mají výše uvedený význam a

Ar znamená arylovou skupinu,

v inertním rozpouštědle za teploty 50 až 120 °C a popřípadě se z vyrobené sloučeniny obecného vzorce I esterotvorná skupina odstraní za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 a/nebo R^6 znamenají atom vodíku a ostatní substituenty mají výše uvedený význam, nebo se vzniklá sloučenina obecného vzorce I halogenuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 znamená atom halogenu a ostatní substituenty mají výše uvedený význam, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na svou alkalickou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ze sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 a/nebo R^6 znamenají esterotvornou skupinu významu uvedeného v bodě 1, tato skupina odstraňuje působením kyseliny, Lewisovy kyseliny a akceptoru kationtů, báze nebo vodíku v přítomnosti katalyzátoru v inertním rozpouštědle za teploty -50 až +100 °C.
3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R znamená aminothiazolyl popřípadě chráněný benzyloxykarbonylem, terc.-butoxykarbonylem, methylbenzyloxykarbonylformylem, chloracetylem nebo benzalem a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 znamená vodík a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.
5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R^2 znamená popřípadě rozvětvený alkylen s až 3 atomy uhlíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.
6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R^2 znamená methylen a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.
7. Způsob podle některého z bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R^3 znamená vodík, methyl, terc.-butyl, benzyl, methylbenzyl, p-methoxybenzyl nebo p-nitrobenzyl a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.
8. Způsob podle některého z bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina obecného vzorce I, kde R^6 znamená vodík, difenylmethyl nebo p-methoxybenzyl a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.